

## СОДЕРЖАНИЕ

|   |     |
|---|-----|
| Предисловие.....  | 4   |
| Участники издания .....   | 5   |
| Список сокращений и условных обозначений .....  | 7   |
| Федеральные клинические рекомендации по диагностике<br>и лечению аллергического контактного дерматита.....            | 9   |
| Федеральные клинические рекомендации по диагностике<br>и лечению аллергического конъюнктивита.....                    | 22  |
| Федеральные клинические рекомендации по диагностике<br>и лечению аллергического ринита .....                          | 34  |
| Федеральные клинические рекомендации по диагностике<br>и лечению анафилаксии, анафилактического шока .....            | 52  |
| Федеральные клинические рекомендации по диагностике<br>и лечению больных с ангиоотекот.....                           | 69  |
| Федеральные клинические рекомендации. Атопическая<br>бронхиальная астма .....   | 90  |
| Федеральные клинические рекомендации. Атопический дерматит.....   | 137 |
| Федеральные клинические рекомендации по диагностике<br>аллергических заболеваний.....                                 | 170 |
| Федеральные клинические рекомендации по диагностике<br>и лечению лекарственной аллергии .....                         | 190 |
| Федеральные клинические рекомендации. Крапивница.....   | 214 |
| Федеральные клинические рекомендации. Наследственный<br>ангионевротический отек .....                                 | 241 |
| Федеральные клинические рекомендации. Первичные<br>иммунодефициты преимущественно<br>с недостаточностью антител ..... | 272 |
| Федеральные клинические рекомендации по проведению<br>аллерген-специфической иммунотерапии .....                      | 302 |
| Приложение. Краткий справочник лекарственных средств .....  | 317 |
| Предметный указатель .....  | 336 |

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Уважаемые коллеги!

Перед вами — клинические рекомендации по аллергологии и клинической иммунологии Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов.

Во многих странах разработкой клинических рекомендаций по нашей специальности занимаются профессиональные общественные организации: например, в США — Американская академия по аллергии, астме и иммунологии, в Европе — Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии, в Великобритании — Национальный институт здоровья и совершенствования клинической практики, Британское общество иммунологов.

В России ведущая организация — разработчик клинических рекомендаций по аллергологии и клинической иммунологии — Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. В издание вошли 13 обновленных клинических рекомендаций, основанных на доказательной медицине, по наиболее распространенным аллергическим заболеваниям (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит, лекарственная аллергия и др.).

Настоящие клинические рекомендации предназначены аллергологам-иммунологам, то есть охватывают весь спектр медицинских вмешательств, которые могут выполнять врачи данной специальности. Эти материалы, безусловно, будут также интересны врачам смежных специальностей, особенно первичного звена медицинской помощи (участковые терапевты, врачи общей практики).

Надеемся, что клинические рекомендации позволят врачам находить ответы на конкретные клинические вопросы, возникающие в момент оказания медицинской помощи. Разработчики и издатели клинических рекомендаций приглашают всех читателей к сотрудничеству. Мы с благодарностью рассмотрим все критические замечания, комментарии, которые позволят улучшить данное издание. Вы можете направлять их по e-mail: [rio@geotar.ru](mailto:rio@geotar.ru).

Главные редакторы  
академик РАН Р.М. Хаитов,  
профессор Н.И. Ильина

## **УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ**

### **Научные редакторы**

**Хаитов Рахим Мусаевич**, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, научный руководитель ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

**Ильина Наталья Ивановна**, д-р мед. наук, проф., заместитель директора по клинической работе — главный врач ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

### **Авторы**

**Данилычева Инна Владимировна**, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения аллергологии и иммунотерапии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

**Елисютина Ольга Гурьевна**, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

**Курбачева Оксана Михайловна**, д-р мед. наук, проф., заведующая отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

**Латышева Елена Александровна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

**Латышева Татьяна Васильевна**, д-р мед. наук, проф., заведующая отделением иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

**Лусс Людмила Васильевна**, д-р мед. наук, проф., научный руководитель научно-консультативного отделения ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

**Мясникова Татьяна Николаевна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

**Назарова Евгения Валерьевна**, канд. мед. наук, заведующая отделением госпитализации ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

**Ненашева Наталья Михайловна**, д-р мед. наук, проф. кафедры клинической аллергологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

**Павлова Ксения Сергеевна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

**Пампура Александр Николаевич**, д-р мед. наук, руководитель отделения аллергологии и клинической иммунологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

**Польнер Сергей Александрович**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

**Сетдикова Наиля Харисовна**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

**Феденко Елена Сергеевна**, д-р мед. наук, проф., заведующая отделением аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

**Шартанова Наталия Валерьевна**, д-р мед. наук, заведующая научно-консультативным отделением ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

**Швец Светлана Михайловна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения аллергологии и иммунотерапии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

**Шульженко Андрей Евгеньевич**, д-р мед. наук, проф., заведующий отделением аллергологии и иммунотерапии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

|                  |   |
|------------------|---|
| ♣                | — торговое название лекарственного средства                         |
| ®                | — лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации |
| ⊗                | — лекарственное средство аннулировано в Российской Федерации        |
| АГ               | — антиген   |
| АГП              | — антигистаминный препарат  |
| АД               | — артериальное давление   |
| АЗ               | — аллергическое заболевание   |
| АК               | — аллергический конъюнктивит  |
| АкД              | — аллергический контактный дерматит                                 |
| АО               | — ангиоотек   |
| АПФ              | — ангиотензинпревращающий фермент                                   |
| АР               | — аллергический ринит   |
| АСИТ             | — аллерген-специфическая иммунотерапия                              |
| АтД              | — атопический дерматит  |
| БА               | — бронхиальная астма  |
| ВВИГ             | — внутривенный иммуноглобулин                                       |
| ВИЧ              | — вирус иммунодефицита человека                                     |
| ГКС              | — глюкокортикостероид   |
| ДДБА             | — длительно действующий $\beta_2$ -агонист                          |
| ЖКТ              | — желудочно-кишечный тракт  |
| ИГКС             | — ингаляционный глюкокортикостероид                                 |
| ИЛ               | — интерлейкин   |
| ИР               | — индекс реактивности   |
| ЛА               | — лекарственная аллергия  |
| ЛС               | — лекарственное средство  |
| НАО              | — наследственный ангиоотек  |
| НПВС             | — нестероидное противовоспалительное средство                       |
| ОВИН             | — общая вариабельная иммунная недостаточность                       |
| ОФВ <sub>1</sub> | — объем форсированного выдоха за первую секунду                     |
| ПАО              | — приобретенный ангиоотек   |
| ПГД              | — преходящая гипогаммаглобулинемия детей                            |
| ПИД              | — первичный иммунодефицит   |
| ПСВ              | — пиковая скорость выдоха   |
| РААКИ            | — Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов      |
| РКИ              | — рандомизированное клиническое исследование                        |
| ТГКС             | — топический глюкокортикостероид                                    |
| ТИК              | — топический ингибитор кальциневрина                                |
| ТЭН              | — токсический эпидермальный некролиз                                |
| ФВД              | — функция внешнего дыхания  |

- ARIA — Аллергический ринит и его влияние на астму, международный согласительный документ (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)
- EAACI — Академия аллергии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy & Clinical Immunology)
- GINA — Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma)
- SCORAD — Шкала для оценки степени тяжести атопического дерматита (Scoring of Atopic Dermatitis)
- WAO — Всемирная организация по аллергии (World Allergy Organization)

# ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТА

## Методология

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:** доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных EMBASE и PubMed/MEDLINE, данные международных согласительных документов American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology. Contact dermatitis: a practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 97: S1., Guidelines for care of Contact Dermatitis (J Bourke, I Coulson, J English) BJD, Vol. 160, No. 5, May 2009 (p. 946–954), электронные ресурсы [www.escd.org](http://www.escd.org), [www.contactderm.org](http://www.contactderm.org).

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой системой.

Настоящие клинические рекомендации основаны на доказательствах, ранжированы по уровню достоверности (см. табл. 1). Выделяли 4 уровня достоверности данных — А, В, С и D.

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

С целью исключения влияния субъективного фактора и минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо по меньшей мере двумя членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

**Таблицы доказательств:** заполнялись членами рабочей группы.

**Экономический анализ:** анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Метод валидации рекомендаций:**

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

**Таблица 1.** Рейтинговая система оценки достоверности клинических исследований

| <b>Уровень достоверности</b> |                              | <b>Описание уровней достоверности</b>  |
|------------------------------|------------------------------|--|
| A                            | Высокая достоверность        | Основана на заключениях систематических обзоров рандомизированных контролируемых испытаний. Систематический обзор получают путем системного поиска данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения результатов методом метаанализа |
| B                            | Умеренная достоверность      | Основана на результатах по меньшей мере одного независимого рандомизированного контролируемого клинического испытания  |
| C                            | Ограниченная достоверность   | Основана на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации  |
| D                            | Неопределенная достоверность | Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют   |

**Описание метода валидации рекомендаций:** настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в рекомендации изменения регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

**Консультация и экспертная оценка:** последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на совещании рабочей группы, президиума Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) и членов профильной комиссии. Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РААКИ для того, чтобы лица, не участвующие в Конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.



Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

**Рабочая группа:** для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

## Определение

Аллергический контактный дерматит (АКД) — воспаление кожи в ответ на внешнее воздействие веществ, способных вызывать специфическую аллергическую реакцию; относится к группе аллергодерматозов.

## Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

- L23. Аллергический контактный дерматит.
  - ✧ L23.0. Аллергический контактный дерматит, вызванный металлами.
  - ✧ L23.1. Аллергический контактный дерматит, вызванный клейкими веществами.
  - ✧ L23.2. Аллергический контактный дерматит, вызванный косметическими средствами.
  - ✧ L23.3. Аллергический контактный дерматит, вызванный лекарственными средствами при их контакте с кожей.
  - ✧ L23.4. Аллергический контактный дерматит, вызванный красителями.
  - ✧ L23.5. Аллергический контактный дерматит, вызванный другими химическими веществами.
  - ✧ L23.6. Аллергический контактный дерматит, вызванный пищевыми продуктами при их контакте с кожей.
  - ✧ L23.7. Аллергический контактный дерматит, вызванный растениями, кроме пищевых.
  - ✧ L23.8. Аллергический контактный дерматит, вызванный другими веществами.
  - ✧ L23.9. Аллергический контактный дерматит, причина не уточнена.
- L25. Контактный дерматит неуточненный.
  - ✧ L25.0. Неуточненный контактный дерматит, вызванный косметическими средствами.
  - ✧ L25.1. Неуточненный контактный дерматит, вызванный лекарственными средствами при их контакте с кожей.
  - ✧ L25.2. Неуточненный контактный дерматит, вызванный красителями.
  - ✧ L25.3. Неуточненный контактный дерматит, вызванный другими химическими веществами.
  - ✧ L25.4. Неуточненный контактный дерматит, вызванный пищевыми продуктами при их контакте с кожей.

- ✧ L25.5. Неуточненный контактный дерматит, вызванный растениями, кроме пищевых.
- ✧ L25.8. Неуточненный контактный дерматит, вызванный другими веществами.
- ✧ L25.9. Неуточненный контактный дерматит, причина не уточнена.

## Профилактика

При наличии указаний на контактный дерматит в анамнезе следует избегать повторных контактов с веществами, вызвавшими заболевание (А).

Больным, страдающим профессиональным контактным дерматитом, необходимо полностью прекратить контакт с аллергеном, вплоть до смены профессиональной деятельности (D).

Для предотвращения симптомов АкД показано применение специальных защитных кремов, в состав которых входят вещества, обладающие барьерными свойствами (перфторполиэфиры, диметикон) — С. Также рекомендовано применение увлажняющих средств, содержащих липиды (С).

При приеме лекарственных средств (ЛС), обладающими фотосенсибилизирующими свойствами, следует избегать пребывания на солнце.

Необходимо проведение образовательных мероприятий для лиц, профессиональная деятельность которых связана с контактом с теми или иными веществами, способными вызывать развитие АкД (D).

## Скрининг

Скрининг неприменим.

## Классификация

В настоящее время не существует единой общепринятой классификации АкД.

Тем не менее в практической деятельности АкД разделяют:

■ по этиологии:

- ✧ простой контактный дерматит;
- ✧ АкД;
- ✧ фототоксический, фотоаллергический контактный дерматит;

■ по течению:

- ✧ острый контактный дерматит;
- ✧ хронический контактный дерматит; системный контактный дерматит, развивающийся после системного поступления аллергена/гаптена (обычно ЛС), к которому ранее отмечалась кожная сенсibilизация.

Простой (воспалительный) контактный дерматит возникает при воздействии раздражающих химических веществ или других факторов (трение, термический ожог, травма) и не связан с аллергией. АкД воз-

никает после повторного контакта кожи с аллергеном. Большинство аллергенов, вызывающих АкД, — это низкомолекулярные химические соединения, ионы металлов, способные легко проникать через кожу. АкД является в большинстве случаев классическим примером замедленной, клеточно-опосредованной аллергической реакции.

В табл. 2 представлены основные вещества, способные вызвать АкД, а также группы риска развития АкД.

**Таблица 2.** Вещества, способные вызывать аллергический контактный дерматит

| Группа аллергенов             | Вид аллергена   | Группы риска   |
|-------------------------------|---|--|
| Металлы                       | Никель, кобальт, хром, алюминий   | Работники производств (кожа, цемент, краски), те, кто носит бижутерию                              |
| Местные ЛС                    | Антибиотики, анестетики, глюкокортикоиды, формальдегид и другие консерванты, ланолин, масла | Пациенты с кожными заболеваниями, медицинский персонал и т.д.                                      |
| Косметика и парфюмерия        | Перуанский бальзам, алкоголь, жиры, стабилизаторы и консерванты                             | Женщины (чаще, чем мужчины)  |
| Детергенты, мыла, консерванты | Химические вещества, в том числе формальдегид   | Уборщицы, домохозяйки, лабораторные и медицинские работники  |
| Растения                      | Ядовитый плющ, примула, хризантема и некоторые другие растения из семейства сложноцветных   | Садовники, фермеры, цветоводы, лица, применяющие косметику или местные ЛС, содержащие эти растения |
| Резина и резиновые изделия    | Латексные перчатки, обувь, шины, игрушки, презервативы                                      | Работники промышленных производств, медицинские работники, все, кто использует эти вещества        |
| Краски для волос, лаки        | Парафенилендиамин, сульфат и хлорид кобальта  | Парикмахеры  |
| Синтетический клей, адгезивы  | Эпоксидный клей, смолы  | Работники промышленных производств   |

АкД у работников химических производств, медицинских учреждений, парикмахеров может носить профессиональный характер.

Некоторые вещества вызывают повышение чувствительности кожи к действию солнечных лучей — фотосенсибилизацию, при этом возникает фотодерматит, являющийся разновидностью АкД. В этом случае

высыпания возникают на открытых участках кожи, не защищенных одеждой от солнца. Установлено, что таким фотосенсибилизирующим действием обладают некоторые антибиотики, сульфаниламиды, ретиноиды, психотропные средства, а также отдельные ЛС, применяемые наружно.

## Эпидемиология

В общей популяции распространенность АқД колеблется от 5 до 10%. Заболевание затрагивает все возрастные группы. Среди взрослых наиболее часто встречается у женщин, что обусловлено более частой сенсибилизацией к никелю (ювелирные украшения, пирсинг), косметическим и парфюмерным средствам. Распространенность АқД к никелю составляет в общей популяции 4–5% и 1–3% — к ингредиентам косметических продуктов. Вместе с тем следует отметить, что около 80% случаев контактного дерматита являются простым ирритантным дерматитом.

## Диагностика

Диагноз АқД устанавливают на основании данных анамнеза, характерной клинической картины и этиологической связи контакта с аллергеном и подтверждают с помощью постановки провокационных аппликационных тестов.

Пациентам с подозрением на АқД показана консультация врачей дерматолога, аллерголога, при необходимости профпатолога.

Особенности аллергологического анамнеза при АқД:

- 1) воздействие провоцирующего фактора: металлы, местные ЛС, косметика и парфюмерия, детергенты, мыла, консерванты, растения, резина и резиновые изделия, краска для волос, лаки, синтетический клей, адгезивы и др.;
- 2) время, прошедшее после воздействия провоцирующего фактора до возникновения симптомов дерматита: спустя 10–14 сут и более после первичного контакта с предполагаемым аллергеном и через 12–48, а иногда 72–120 ч (**неомицин (Неомицина сульфат<sup>а</sup>), никель, парафенилендиамин и тиксокортола пивалат tixocortol pivalate могут вызывать поздние отсроченные реакции — спустя несколько суток**) после повторного контакта с ним;
- 3) характер работы, наличие профессиональных вредностей: пациенты могут указывать на длительный и постоянный контакт с **лаками, красками, детергентами, ЛС, изделиями из резины, клеем и т.д.**;
- 4) переносимость ЛС: пациенты могут указывать на наличие в анамнезе непереносимости различных ЛС (антибиотиков, местных анестетиков, сульфаниламидов и др.);
- 5) отягощенный аллергоанамнез, наличие кожных заболеваний в анамнезе;
- 6) применение ЛС и воздействие инсоляции: необходимо выяснить связь развития дерматита с приемом каких-либо медикаментов и одновременным пребыванием на солнце (возможно развитие фотодерматита на фоне приема фотосенсибилизирующих препаратов).

Клинические признаки АкД — зуд, покраснение, отечность кожи, возникновение мелких пузырьков и крупных пузырей, наполненных жидкостью, которые локализуются в месте непосредственного контакта кожи с аллергеном. Иногда такие пузыри сливаются, лопаются, образуя обширные мокнущие очаги, которые могут нагнаиваться вследствие присоединения вторичной инфекции. В особо тяжелых случаях воспаление кожи может носить распространенный характер. Это обусловлено либо непосредственным влиянием аллергена на обширную поверхность кожных покровов (например, фотозащитного крема), либо перемещением вступивших в контакт с аллергеном сенсибилизированных лимфоцитов в кожу вне зоны действия аллергена. Риск возникновения АкД возрастает с увеличением концентрации вещества, воздействующего на кожу, зависит от площади поверхности кожи, контактирующей с веществом, от характера воздействия (окклюзионные повязки, компрессы, тесная одежда и т.д.), от состояния кожи (воспаленная или ранее поврежденная).

Системный контактный дерматит — локализованное или генерализованное кожное воспаление, появляющееся при системной (оральной, чрескожной, внутривенной, ингаляционной) реэкспозиции аллергена. Может развиваться при сенсибилизации к ЛС, канифоли, перуанскому бальзаму, коричному альдегиду, парабенам, специям (корица, кайенский перец, гвоздика, мускатный орех) и никелю. Проявляется обострением кожного процесса в местах предшествующей локализации АкД; появлением кожных высыпаний на ранее не пораженных участках. Могут отмечаться везикулезные высыпания на кистях рук, дерматит в локтевых и подколенных сгибах, неспецифические макулопапулезные высыпания на коже туловища. У пациентов могут быть общие симптомы недомогания: головная боль, артралгии, слабость, тошнота и рвота, диарея.

## АППЛИКАЦИОННЫЙ ТЕСТ

С целью постановки диагноза и для его подтверждения применяют кожные аппликационные пробы (patch-тесты) со стандартным набором аллергенов для тестирования (в России не зарегистрированы) или классические аппликационные тесты с индивидуальными аллергенами (В).

Существует несколько видов аппликационных тестов.

- Классический закрытый аппликационный тест, который заключается в аппликации тестируемого вещества на кожу предплечья или средней трети спины, которое необходимо покрыть марлевым или ватным тампоном и специальной компрессной бумагой, закрепить пластырем и оставить на коже в течение 48 ч, после чего произвести оценку теста.
- Открытый аппликационный тест, который может быть использован для тестирования потенциально раздражающих аллергенных веществ, таких как краски, растворимые масла, мыла, моющие средства. В отличие от классического закрытого теста, место нанесения вещества остается открытым. Через 30 мин тестируемые вещества осторожно удаляют и проводят оценку результатов сразу после элиминации,

а также в течение 48 ч. В ряде случаев, когда клиническая значимость открытого теста может быть сомнительной в связи с тем, что предполагаемый аллерген присутствует в составе испытуемого средства в низкой концентрации, может быть проведен повторный открытый аппликационный тест. Методика данного теста состоит в том, что исследуемое вещество в количестве 0,1 мл наносят на определенный участок кожи (например, локтевая ямка, внешняя сторона плеча) 2 раза в день до 28 дней или до появления первых признаков развития экзематозной реакции. Положительная реакция может установить клиническую значимость исследуемого вещества для пациента.

- Полуоткрытый аппликационный тест проводят с веществами, потенциально обладающими слабым местным раздражающим действием: антисептическими средствами, например ртутными соединениями (фенилмеркуроборат), четвертичными аммониевыми солями (хлорид бензалкония и йод), эмульгаторами, пропиленгликолем, кремами на основе лаурилсульфата натрия, косметическими средствами, содержащими эмульгаторы, растворители (тушь, лак для ногтей, краски для волос, жидкие мыла). Для полуоткрытого теста незначительное количество тестируемого вещества (от 1 до 2 мкл) наносят на кожу и дают высохнуть (водорастворимые продукты могут быть использованы в 1% или 2% растворах). После полного высыхания вещества место нанесения закрывают неокклюзионной повязкой, которую оставляют на коже в течение 48 ч. Результаты оценивают так же, как при закрытом тесте.
- Провокационный тест с использованием подозреваемых агентов проводят в случаях, когда результаты аппликационных тестов отрицательные, однако существуют убедительные анамнестические данные об участии данного вещества в развитии заболевания. С согласия пациента ему рекомендуют использовать продукт в реальных условиях. Преимущества этого теста заключаются в том, что воспроизводятся все факторы, которые привели к развитию дерматита: потоотделение, трение, воздействие солнечного света, применение вещества на поврежденных участках кожи. Однако данный метод не позволяет окончательно дифференцировать АкД и простой контактный дерматит.

Стандартный набор аллергенов для тестирования (на примере тест-системы True-test — в настоящее время нет в России) может включать в себя следующие вещества: никеля сульфат, ланолин, неомицин (Неомицина сульфат\*), калия дихромат, местные анестетики, ароматизирующие вещества, канифоль, ланолин, эпоксидную смолу, хинолины, перуанский бальзам, этилендиамина дигидрохлорид, кобальта хлорид, р-трет-бутилфенола формальдегид, парабены, карбаматы, черные резины, хлор-метил-изотиазолинон, кватерниум, меркаптобензотиазол, Р-фенилендиамин, формальдегид, меркаптаны, тиомерсал, производные тиурама.

В случаях, когда подозреваемое вещество не входит в стандартный набор для тестирования, проводят аппликационные тесты с индивидуальными аллергенами. При постановке тестов необходимо маркером пометить каждый тест и внести данные о нем в специальные формы (табл. 3).

**Таблица 3.** Форма для регистрации результатов аппликационных тестов

| Вещество и его концентрация | 24 ч | 48 ч | 72 ч | Отсроченная реакция | Особые отметки |
|-----------------------------|------|------|------|---------------------|----------------|
|-----------------------------|------|------|------|---------------------|----------------|

### Интерпретация результатов аппликационных тестов

Пациента необходимо предупредить, что ему следует снять все тестируемые вещества с кожи ровно через 48 ч после постановки тестов и по крайней мере за 1–2 ч перед посещением врача, поскольку оценка результатов тестов проводится минимум через 1–2 ч после удаления с кожи всех исследуемых веществ. Если пациент отмечает какой-либо дискомфорт, зуд или жжение в месте постановки тестов, их следует немедленно удалить с кожи и обратиться к лечащему врачу. Оценка тестов предпочтительнее производить через 4–24 ч после их удаления с кожи, отсроченные результаты можно получить и через 2–3 дня [например, для формальдегида (Формалина<sup>★</sup>), неомидина].

Оценку аппликационных тестов проводят в соответствии с установленными Международной исследовательской группой по АкД правилами:

- 1+ — стойкая эритема и инфильтрация;
- 2+ — появление везикул;
- 3+ — тяжелая реакция, сопровождающаяся появлением пузырей.

При постановке тестов возможны ложноположительные и ложноотрицательные реакции. Первые возникают, если используется большая концентрация тестируемого вещества, чем требуется, а также в случае гиперреактивности кожи или инфицирования в месте постановки теста.

Среди причин ложноотрицательных тестов:

- низкая концентрация тестируемого вещества;
- оценка результатов проводится с опозданием (более чем через 2–3 дня после удаления тестируемого вещества с кожи);
- плохая фиксация тестируемого вещества на коже;
- смачивание или повреждение тестируемого вещества.

Единых правил для постановки аппликационных тестов с отсутствующими в стандартных наборах веществами не существует.

В таких случаях целесообразно руководствоваться общими рекомендациями, которые сводятся к следующему.

- Большинство веществ можно тестировать путем прямой аппликации без предварительного разведения, за исключением косметических средств, содержащих раздражающие растворители (краска для волос, аэрозоли и др.).
- При тестировании тканых основ их образцы должны быть приложены непосредственно к коже и закреплены пластырем.
- Моющие средства и детергенты перед тестированием должны быть разведены, при этом необходимо учитывать, что концентрация их может быть настолько низкой после разведения, что результат тестирования может оказаться ложноотрицательным.

Твердые вещества использовать для тестирования нецелесообразно, так как они могут вызвать механическое повреждение кожи, что может быть ложно интерпретировано как положительный результат.

Тестирование желательно проводить не ранее чем через месяц после регрессирования симптомов острого контактного дерматита. Постановку аппликационных тестов проводят, как правило, на коже спины или предплечья, на непораженных участках кожи, для исключения развития неспецифических ложноположительных и ложноотрицательных результатов тестирования.

## Дифференциальная диагностика

Проводят со следующими заболеваниями: атопический дерматит (АтД), нумулярная экзема, псориаз, себорейный дерматит. Иногда АкД ошибочно принимают за герпетическое поражение кожи, дерматомикозы.

## Лечение

### ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Общие принципы лечения АкД включают:

- элиминацию подозреваемого вещества, однако нередко полной элиминации добиться не удастся в связи с возможными перекрестными реакциями (D);
- фармакотерапию:
  - ✧ наружную терапию;
  - ✧ системную терапию.

В острый период назначают компрессы с холодной водой, дубящими отварами через каждые 3–4 ч продолжительностью 15 мин для уменьшения мокнутия кожи.

### ТОПИЧЕСКИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Основные наружные средства, применяемые при лечении острого АкД, — топические глюкокортикостероиды (ТГКС) (B).

Для повышения эффективности лечения целесообразно накладывать ТГКС под повязку на 6 ч в день, однако длительность процедуры не должна превышать 5–7 сут (C).

ТГКС различают по силе противовоспалительной активности. В табл. 4 приведена международная классификация ТГКС по биологической активности.

В случае осложнения АкД микробной инфекцией целесообразно применять комбинированные наружные ЛС, содержащие, помимо глюкокортикостероидов (ГКС), антибиотик (фузидовую кислоту, гентамицин, неомицин и др.) и противогрибковые компоненты (клотримазол, натамицин и др.) (табл. 5) (D).



**Таблица 4.** Международная классификация топических глюкокортикостероидов по силе активности

| Группа активности          | Препараты  |
|----------------------------|--|
| Класс 1<br>(очень сильные) | Клобетазола пропионат <sup>®</sup> 0,05%, мазь, крем<br>Бетаметазон (Бетаметазона дипропионат <sup>®</sup> ) 0,05%, мазь, крем   |
| Класс 2<br>(сильные)       | Мометазон (Мометазона фуروات <sup>®</sup> ) 0,1%, мазь<br>Дезоксиметазон <sup>®</sup> 0,25%, крем, мазь, гель<br>Триамцинолон (Триамцинолона ацетонид <sup>®</sup> ) 0,5%, мазь  |
| Класс 3<br>(сильные)       | Бетаметазон (Бетаметазона валерат <sup>®</sup> ) 0,1%, мазь<br>Флутиказон (Флутиказона пропионат <sup>®</sup> ) 0,005%, мазь<br>Триамцинолон (Триамцинолона ацетонид <sup>®</sup> ) 0,1%, мазь<br>Триамцинолон (Триамцинолона ацетонид <sup>®</sup> ) 0,5%, крем |
| Класс 4<br>(средней силы)  | Флуоцинолона ацетонид 0,025%, мазь<br>Мометазон (Мометазона фуروات <sup>®</sup> ) 0,1%, крем<br>Триамцинолон (Триамцинолона ацетонид <sup>®</sup> ) 0,1%, крем<br>Метилпреднизолона ацепонат 0,1%, крем, мазь, мазь жирная, лосьон                               |
| Класс 5<br>(средней силы)  | Бетаметазон (Бетаметазона валерат <sup>®</sup> ) 0,01%, крем<br>Гидрокортизона 17-бутират 0,1%, крем, мазь<br>Флуоцинолона ацетонид 0,025%, крем, линимент<br>Флутиказон (Флутиказона пропионат <sup>®</sup> ) 0,005%, крем                                      |
| Класс 6<br>(средней силы)  | Алклометазон дипропионат <sup>®</sup> 0,05%, мазь, крем  |
| Класс 7<br>(слабые)        | Гидрокортизон 0,5%, 1%, 2,5%, мазь<br>Преднизолон 0,5%, мазь<br>Флуметазон 0,02%, крем, мазь<br>Метилпреднизолон 1%  |

## ТОПИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ КАЛЬЦИНЕВРИНА

В последнее время появились данные о клинической эффективности топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) (такролимус и пимекролимус) в лечении АкД, что особенно актуально для больных с контактной гиперчувствительностью к ТГКС (С). ТИК обладают локальной иммуномодулирующей активностью и не приводят к нежелательным эффектам, характерным для ТГКС.

## СИСТЕМНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Системную фармакотерапию проводят при тяжелом, распространенном АкД и системном АкД.

**Таблица 5.** Комбинированные препараты, содержащие глюкокортикостероиды

| Группа ЛС  | Препараты   |
|--|---|
| Препараты, содержащие ТГКС и антибиотики                           | Бетаметазон + гентамицин, флуоцинолона ацетонид + неомицин, гидрокортизон + окситетрациклин, гидрокортизон + хлорамфеникол, преднизолон + окситетрациклин, преднизолон + триамцинолон, гидрокортизон (Гидрокортизона ацетат <sup>▲</sup> ) + фузидовая кислота, бетаметазон + фузидовая кислота |
| Препараты, содержащие ТГКС и антисептики                           | Гидрокортизон + хлоргексидин, галометазон + триклозан, флуметазон + клиохинол, флуоцинолона ацетонид + клиохинол, преднизолон + клиохинол   |
| Препараты, содержащие ТГКС и противогрибковые ЛС                   | Бетаметазон + клотримазол, беклометазон + клотримазол, мазипредон + миконазол, дифлукортолон + изоконазол   |
| Препараты, содержащие ТГКС, противомикробные и противогрибковые ЛС | Бетаметазон + гентамицин + клотримазол, гидрокортизон + неомицин + натамицин, гидрокортизон + клиохинол + нистатин  |
| Препараты, содержащие ГКС и салициловую кислоту                    | Бетаметазон + салициловая кислота<br>Мометазон (Мометазона фуруат <sup>▲</sup> ) + салициловая кислота  |

## БЛОКАТОРЫ H1-РЕЦЕПТОРОВ

В настоящее время нет убедительных данных об эффективности антигистаминных препаратов для лечения АкД (С).

## СИСТЕМНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Системные ГКС назначают в случае распространенного (при поражении более 20% кожного покрова) и системного АкД при неэффективности наружной терапии (D).

Лечение начинают с назначения преднизолона или эквивалентных доз других ГКС перорально в дозе от 0,5 до 1 мг/кг, максимальная доза 60 мг в день в течение 7 дней. В течение последующих 5–7 дней дозу ГКС уменьшают на 50%. В течение следующих 2 нед полностью отменяют ГКС.

Неэффективность местной терапии, а также распространение бактериальной инфекции на обширную поверхность тела являются показаниями к назначению антибиотиков системного действия:

- азитромицин 500 мг 1 раз в сутки 3–5 дней **или**
- кларитромицин 250 мг 2 раза в сутки 7–10 дней **или**
- рокситромицин 150 мг 2 раза в сутки 7–10 дней **или**
- эритромицин 1–4 г в сутки 4 раза в сутки 7–10 дней.

При длительном, торпидном к терапии течении АкД, связанном с невозможностью элиминации аллергена, возможно применение иммуно-

супрессоров (циклоспорина, азатиоприна) (D), а также фототерапии (UV-B или PUVA-терапии) (D).

## **Основные ошибки**

Недооценка влияния провоцирующих АкД факторов влечет за собой неадекватность элиминационных мероприятий.

## **Обучение и реабилитация пациента**

Необходимо предоставить пациенту полную информацию о причинно-значимых агентах, вызывающих АкД, для адекватных элиминационных мероприятий (А).

## **Прогноз**

Прогноз заболевания благоприятный. В некоторых случаях, если АкД носит профессиональный характер, больным после заключения профпатолога приходится менять место работы, в противном случае заболевание принимает хроническое течение, при котором проводимая терапия может оказаться неэффективной.

# ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО КОНЬЮНКТИВИТА

---

## Введение

Аллергические заболевания (АЗ) глаз являются важной проблемой практической офтальмологии и аллергологии, и, по данным зарубежных эпидемиологических исследований, их распространенность среди населения западных стран составляет около 15–20% (Current ocular therapy (2000) [1]). Анализ недавно проведенного в США исследования NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) показал, что такие симптомы, как «эпизоды слезотечения, зудя глаз в течение последних 12 мес», беспокоят 40% взрослой популяции, причем показатели распространенности подобных симптомов с возрастом достоверно не менялись. Клинические симптомы аллергического конъюнктивита (АК) обусловлены реакциями гиперчувствительности, запускаемыми иммунологическими механизмами. У большинства пациентов АК развивается по IgE-зависимому механизму. Взаимодействие специфического аллергена с IgE-антителами, фиксированными на высокоаффинных рецепторах этого иммуноглобулина (Fcε-рецепторы I типа), представленных на тучных клетках и базофилах, приводит к активации и высвобождению из клеток-мишеней аллергии медиаторов (гистамин, серотонин, фактор активации тромбоцитов, лейкотриены, простагландины, хемотаксические факторы, протеогликаны, ферменты и др.), ответственных за развитие симптомов болезни [2].

## Методология

*При разработке клинических рекомендаций соблюдались принципы, являющиеся залогом высококачественных и надежных клинических рекомендаций.*

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:** доказательной базой для рекомендаций служили публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, в базы данных EMBASE

и PubMed/MEDLINE, данные международных согласительных документов по аллергическому риниту и конъюнктивиту [Академия аллергии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy & Clinical Immunology — EAACI)/Всемирная организация по аллергии (World Allergy Organization — WAO), Аллергический ринит и его влияние на астму, международный согласительный документ (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma — ARIA) 2008].

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой системой (табл. 1).

**Таблица 1.** Рейтинговая система оценки достоверности клинических исследований

| Уровень достоверности |                              | Описание уровней достоверности   |
|-----------------------|------------------------------|--|
| A                     | Высокая достоверность        | Основана на заключениях систематических обзоров рандомизированных контролируемых испытаний. Систематический обзор получают путем системного поиска данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения результатов методом метаанализа |
| B                     | Умеренная достоверность      | Основана на результатах по меньшей мере одного независимого рандомизированного контролируемого клинического испытания  |
| C                     | Ограниченная достоверность   | Основана на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации  |
| D                     | Неопределенная достоверность | Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют   |

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:** настоящие клинические рекомендации основаны на доказательствах, ранжированы по уровню достоверности (см. табл. 1). Выделяли 4 уровня достоверности данных — A, B, C и D [3].

Кроме того, учитывали уровень доказательств в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме (табл. 2).

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

С целью исключения влияния субъективного фактора и минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

**Таблица 2.** Рейтинговая схема для оценки силы доказательств

| Уровни доказательств | Описание   |
|----------------------|--|
| 1++                  | Метаанализы высокого качества, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском систематических ошибок   |
| 1+                   | Качественно проведенные метаанализы, систематические РКИ или РКИ с низким риском систематических ошибок  |
| 1–                   | Метаанализы, систематические РКИ или РКИ с высоким риском систематических ошибок   |
| 2++                  | Высококачественные систематические обзоры исследований «случай–контроль» или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований «случай–контроль» или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи |
| 2+                   | Хорошо проведенные исследования «случай–контроль» или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи   |
| 2–                   | Исследования «случай–контроль» или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи   |
| 3                    | Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)   |
| 4                    | Мнение экспертов   |

**Таблицы доказательств:** таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**

- консенсус экспертов;
- валидность источника информации указывали на основании других клинических рекомендаций, консенсусов обществ и т.д.).

**Метод валидации рекомендаций:**

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

**Описание метода валидации рекомендаций:** представленные рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, установившими, что доказательства, лежащие в основе настоящих рекомендаций, доступны для понимания.

С настоящими рекомендациями ознакомились врачи первичного звена и терапевты, которые указали на доходчивость изложения и важность их как рабочего инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы,

и в случае необходимости вносились поправки в клинические рекомендации.

**Экономический анализ:** анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Консультация и экспертная оценка:** последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для обсуждения в предварительной версии на совещании Рабочей группы, Президиума РААКИ и членов Профильной комиссии в октябре 2013 г. Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РААКИ для того, чтобы лица, не участвующие в совещании, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

**Рабочая группа:** для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

## Определение терминов

АК — заболевание, характеризующееся аллергическим воспалением конъюнктивы глаз, вызванное этиологически значимым аллергеном.

## Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

H10. Конъюнктивит.

- H10.1. Острый атопический конъюнктивит.
- H10.2. Другие острые конъюнктивиты.
- H10.3. Острый конъюнктивит неуточненный.
- H10.4. Хронический конъюнктивит.
- H10.9. Конъюнктивит неуточненный.

## Профилактика

**Первичная профилактика** направлена на предупреждение развития АК и в первую очередь включает формирование у пациентов грамотного отношения к своему здоровью, знакомство с причинами и механизмами развития заболевания на основе широкой информации об особенностях развития АК, возможных этиологических и провоцирующих факторах, необходимости проведения элиминационных мероприятий и обязательного выполнения назначений врача. Первичную профилактику следует

проводить, начиная с периода беременности и с первых дней жизни. Во время беременности необходимо обеспечить правильное и разнообразное питание, соответствующее по объему и соотношению пищевых ингредиентов возрасту, массе тела, сопутствующим заболеваниям и энергетическим затратам, требуется строгое исключение активного и пассивного курения, необходимо также бороться за грудное вскармливание детей и поддерживать его. Для младенцев и детей с высоким риском развития астмы и аллергии (к ним относятся дети из семей, где хотя бы один из родителей или братьев/сестер имеет аллергию) предлагаются многосторонние мероприятия по уменьшению воздействия в ранний период жизни клещей домашней пыли, например, постельные чехлы и специальные покрытия для родительской и детской кровати, стирка постельных принадлежностей и мягких игрушек при температуре, превышающей 60 °С, использование акарицидов, гладкие полы без ковров и т.д.

#### **Вторичная профилактика:**

- профилактика обострения АК у тех лиц, которые страдают аллергией;
- тщательно собирать и анализировать аллергологический, фармакологический и пищевой анамнез;
- максимально ограничить контакт с причинно-значимым аллергеном;
- не назначать ЛС, содержащих растительное сырье или изготовленных из него, у пациентов с сезонным АК, обусловленным сенсibilизацией к пыльце растений;
- пациентам с АК, обусловленным сенсibilизацией к медикаментам, не назначать эти ЛС и сходные с ними по химической структуре и уточнять синонимы лекарств, поскольку ЛС, производимое разными фирмами, может иметь разные торговые названия;
- не использовать косметические средства, содержащие растительное сырье, у пациентов с сезонным АК, обусловленным сенсibilизацией к пыльце растений;
- не употреблять пищевые продукты растительного происхождения, имеющие перекрестные реакции с причинно-значимыми пыльцевыми или грибковыми аллергенами.

**Третичная профилактика** важна для лиц, перенесших тяжелые, осложненные проявления АК, и включает разработку мероприятий по долгосрочному контролю над симптомами заболевания:

- постоянное наблюдение у аллерголога-иммунолога;
- наличие у больного письменного плана лечения;
- обучение и тренинг пациентов, в том числе в аллергошколах.

Всем пациентам с АК необходимо выдавать «Паспорт больного аллергическим заболеванием» по установленной форме.

## **Скрининг**

Скрининг (от англ. screening — «отбор, сортировка») — стратегия в организации здравоохранения, направленная на выявление заболеваний у клинически бессимптомных лиц в популяции. Термин «скрининг» используется также в смысле «диспансеризация».



Цель скрининга (или диспансеризации) — по возможности раннее выявление АК среди АЗ, что позволяет обеспечить раннее начало лечения в расчете на облегчение состояния пациентов и снижение смертности.

**Методы скрининга:** сбор аллергологического анамнеза, прик-тесты с различными группами аллергенов, провокационный конъюнктивальный тест с аллергенами. Сила рекомендаций (С, D), уровни доказательств (3, 4).

## Классификация

Унифицированной классификации АК нет. АК классифицируют по форме, механизмам развития, степени тяжести и стадии течения. Сила рекомендаций (С, D), уровни доказательств (3, 4).

### КЛАССИФИКАЦИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО КОНЪЮНКТИВИТА [3–6]

#### Классификация аллергического конъюнктивита по форме

- **Сезонный АК.** Развивается при сенсибилизации к пыльцевым (пыльца деревьев, злаковых, сорных трав и др.) и грибковым (споры грибов *Cladosporium*, *Penicillium*, *Alternaria* и др.) аллергенам. Характеризуется сезонностью клинических проявлений, совпадающей с периодом пыления причинно-значимых аллергенов.
- **Круглогодичный АК.** Развивается при сенсибилизации к аллергенам домашней пыли, клещам домашней пыли, библиотечной пыли, шерсти, перхоти, слюне животных, пуху и перу птиц, плесневым грибам, пищевым аллергенам, инсектным, профессиональным и другим аллергенам. Характеризуется отсутствием сезонности и круглогодичным течением.

#### Классификация аллергического конъюнктивита по механизмам развития

По механизмам развития, по аналогии с механизмами развития аллергического ринита (АР), выделяют:

- IgE-обусловленные АК, к которым относятся острый АК, сезонный АК и круглогодичный АК;
- смешанные — IgE- и клеточно- (Th2) обусловленные АК. К ним относятся гигантский сосочковый конъюнктивит, весенний кератоконъюнктивит, атопический кератоконъюнктивит;
- не-IgE-обусловленный — дерматоконъюнктивит/контактный АК.

#### Классификация аллергического конъюнктивита по степени тяжести

- Легкой степени.
- Средней степени.
- Тяжелой степени.

#### Классификация аллергического конъюнктивита по стадии течения

- Обострение.
- Ремиссия.

## Диагностика

Диагноз АК основывается на результатах анализа комплексного обследования [5–8], включающих следующие данные:

- историю болезни;
- физикальные данные (клинических проявлений);
- офтальмоскопию;
- аллергологический анамнез;
- результаты клинико-лабораторного обследования;
- результаты аллергологического обследования (табл. 3).

**Таблица 3.** Клинико-лабораторная и аллергологическая характеристика аллергического конъюнктивита

| Показатель                | Характеристика  |  |
|---------------------------|---|--|
|                           | Сезонный  | Круглогодичный   |
| Этиология                 | Тесная связь развития симптомов с воздействием аллергенов (пылением) пыльцы растений (деревья, злаковые, сорные травы и др.) и грибов (споры грибов <i>Cladosporium</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Alternaria</i> и др.) | Тесная связь развития симптомов с воздействием аллергенов: домашняя пыль и ее клещи, библиотечная пыль, шерсть, перхоть, слюна животных, пух и перо птиц, плесневые грибы, пищевые, инсектные и профессиональные аллергены |
| Сезонность                | Характерна. Часто начинается весной или летом, на улице, в солнечную погоду — усиление проявлений   | Отсутствует. Симптомы чаще появляются в доме, в пыльном помещении. Обострения осенью и зимой   |
| Аллергологический анамнез | Часто отягощен  | Часто отягощен   |
| Поражение глаз            | Двустороннее (как правило)  | Двустороннее (как правило)   |
| Течение заболевания       | Чаще острое. В регионах с длительным сезоном палликации «виновных» растений может принимать хроническое течение   | Течение хроническое  |
| Офтальмоскопия            | Отечность, гиперемия и разрыхленность конъюнктивы, ангиоотек (АО) век, иногда лица. При исследовании передней камеры глаза: гиперсекреция водянистой влаги без патологических примесей (кровь, гной и т.п.)             | Симптоматика более скудная. Умеренная/слабая отечность и гиперемия конъюнктивы, АО век. Разрыхленность конъюнктивы   |

| Показатель   | Характеристика                              |                                 |
|--|---|---------------------------------|
|  | Сезонный                                    | Круглогодичный                  |
| Отделяемое   | Слезотечение                                | Скудное                         |
| Цитологическое исследование водянистой влаги передней камеры глаза | Большой процент эозинофилов (от 10 до 100%) | Повышено содержание эозинофилов |
| Кожные тесты с причинно-значимыми аллергенами                      | Положительные                               | Положительные                   |
| Наличие эозинофилии  | Возможна                                    | Возможна                        |
| Специфические IgE-антитела к причинно-значимым аллергенам          | Присутствуют                                | Присутствуют                    |
| Провокационные тесты с причинно-значимыми аллергенами              | Положительные                               | Положительные                   |

Сила рекомендаций (В, С), уровни доказательств ( $2^+$ ,  $2^-$ , 3, 4).

**Отдельно выделяют атопический кератоконъюнктивит.**

Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: Н10.1 Острый атопический конъюнктивит.

Известны две формы атопического кератоконъюнктивита: детская и взрослая.

Детская форма развивается у детей до 5 лет.

У взрослых чаще развивается в возрасте 35–40 лет.

Причины и механизмы развития атопического кератоконъюнктивита те же, что и АК.

Имеется тесная связь с воздействием аллергена и отмечается эффект элиминации.

Поражение глаз двустороннее. В отличие от АК, при офтальмоскопии отмечается бледность конъюнктив и наличие желтовато-белых точек в области лимба (точки или зерна Трантаса, пятна Хорнера, которые представляют собой точечные очажки из дегенеративно измененных эозинофилов).

Клинико-лабораторные и аллергологические показатели при атопическом кератоконъюнктивите такие же, как при АК.

## Дифференциальная диагностика

Необходимо исключить неаллергические формы конъюнктивитов и кератоконъюнктивитов:

- вирусные, бактериальные, хламидийные конъюнктивиты и кератоконъюнктивиты;
- ирритантные, лекарственные конъюнктивиты;
- синдром «красного глаза»;
- синдром «сухого глаза», сухой кератоконъюнктивит;
- глаукома;
- блефароконъюнктивит, увеиты, поражения роговицы;
- конъюнктивиты при системных, аутоиммунных заболеваниях и др.

## Лечение

### ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Как правило, лечение АК проводится в амбулаторно-поликлинических условиях.

Госпитализация показана только при тяжелом и/или осложненном течении АК, угрожающем нарушением зрения.

Госпитализация также показана при необходимости проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) ускоренным методом.

### НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

**Элиминационные мероприятия (D).** Устранение контакта с аллергеном (например, прекращение контакта с домашними животными и создание гипоаллергенного быта при бытовой и эпидермальной аллергии, элиминационные диеты при пищевой аллергии, устранение профессионального контакта с причинным аллергеном и т.д.).

**Образовательные программы** (аллергошколы) для пациентов (D).

### МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

#### Лечение сезонного конъюнктивита

За 2–3 нед до начала предполагаемого обострения АК назначается профилактическая терапия [препараты кромоглициевой кислоты в виде глазных капель, антигистаминные препараты (АГП) неседативные 2-го поколения] (C, D).

#### Лечение обострения аллергического конъюнктивита

**Препараты для местного применения [5–8, 10–15]:**

- препараты кромоглициевой кислоты (B) в виде глазных капель в дозе 1–2 капли 4–6 раз в сутки.

АГП в виде глазных капель:

- азеластин (azelastine) (А) в дозе 1 капля в каждый конъюнктивальный мешок 2 раза в сутки;
- олопатадин гидрохлорид<sup>®</sup> (olopatadine hydrochlorid), Opatanol, в дозе по 1 капле 2 раза в день в конъюнктивальный мешок. Перед применением встряхнуть флакон;
- нафазолин (naphazoline) (D), в виде 0,025–0,05% раствора, в дозе 1 капля в каждый конъюнктивальный мешок 2–3 раза в сутки;
- дифенгидрамин (diphenhydramine) (D) в дозе 1 капля 0,2% и 0,5% раствора в каждый конъюнктивальный мешок 2–5 раз в сутки. Капли, содержащие дифенгидрамин: Полинадим<sup>★</sup> (дифенгидрамин — 1 мг, нафазолин — 0,25 мг) в дозе по 1 капле дифенгидрамина + нафазолина (Полинадима<sup>★</sup>) каждые 3 ч в конъюнктивальный мешок до уменьшения отека и раздражения глаза, затем по 1 капле 2–3 раза в сутки до исчезновения клинических симптомов. Не применять дифенгидрамин + нафазолин (Полинадим<sup>★</sup>) более 5 дней без согласования с врачом;
- Бетадрин<sup>★</sup> (дифенгидрамин 1 мг, нафазолин 330 мкг) по 1–2 капли в нижний конъюнктивальный мешок, не чаще чем через каждые 6–8 ч. Длительность применения — 3–5 дней;
- Окуметил<sup>★</sup> — комбинированный препарат дифенгидрамин + нафазолин + цинка сульфат (diphenhydramine + naphazoline + zinc sulfate), в дозе 1 капля в каждый конъюнктивальный мешок 2–3 раза в сутки (D) [12].

При присоединении вторичной инфекции назначаются комплексные препараты, включающие антибактериальные и ГКС-составляющие.

**При АК средней и тяжелой степени тяжести используются следующие ЛС:**

- дексаметазон (dexamethasone) в виде глазных капель, в дозе 1–2 капли 0,1% раствора 4–5 раз в сутки в течение 2 дней, затем 3–4 раза в сутки, но не дольше 3–6 нед;
- гидрокортизон (hydrocortisone) в виде глазной мази, 2–3 раза в сутки в течение 2–3 нед.

ГКС для местного использования противопоказаны при конъюнктивитах вирусного генеза.

#### **ЛС системного действия**

Блокаторы H1-рецепторов гистамина — АГП (В) [5–8].

- АГП: лоратадин, дезлоратадин, цетиризин, фексофенадин, хифенадин, сехифенадин, эбастин, левоцетиризин, рупатадин. При АК предпочтение отдается АГП второго поколения (неседативные). Назначаются АГП в соответствии с инструкцией по применению препаратов.
- При необходимости парентерального введения АГП — блокаторы H1-рецепторов гистамина 1-го поколения: клемастин (В), в/м, в дозе 1 мг 2–3 раза в сутки, хлоропирамин (D) в дозе 25 мг 2–3 раза в сутки. При тяжелой форме АК: клемастин (В), вводится в/м, в дозе 2 мг 1–2 раза в сутки, хлоропирамин (D) в дозе 40 мг 1–2 раза в сутки.

### Лечение круглогодичного конъюнктивита

В качестве базисной терапии назначают **ЛС системного действия**.

Блокаторы H1-рецепторов гистамина (В) [11, 12, 14, 15].

АГП: лоратадин, дезлоратадин, цетиризин, фексофенадин, хифенадин, сехифенадин, эбастин, левоцетиризин, рупатадин. При АК предпочтение отдается АГП второго поколения (неседативные). Назначаются АГП в соответствии с инструкцией по применению препаратов.

АГП со стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток: кетотифен в дозе 1 мг 2 раза в сутки на протяжении 3 мес [13].

Препараты кромоглициевой кислоты (В) в виде глазных капель.

Лечение обострения круглогодичного АК проводится по схеме, аналогичной сезонному АК.

**Основной патогенетический метод лечения АК — АСИТ.**

АСИТ назначает и проводит врач аллерголог-иммунолог [16].

## Прогноз

Прогноз АК при адекватной терапии и профилактике, как правило, благоприятный.

## Чего нельзя делать

- Назначать ГКС при конъюнктивите вирусного генеза.
- Назначать глазные капли и глазные мази, содержащие антибиотики, противогрибковые и противовирусные средства, при неосложненных формах АК.
- Нельзя назначать плановые оперативные вмешательства на глазах больным с сезонным АК в сезон пыления этиологически-значимых аллергенов.

## Показания к консультации других специалистов, когда нужен консилиум

При присоединении вторичной инфекции, развитии кератита, снижении зрения необходима консультация офтальмолога.

## Дальнейшее ведение

Больной с АК подлежит наблюдению аллерголога-иммунолога и окулиста:

- назначение АСИТ вне сезона пыления аллергенов;
- диспансеризация (скрининг): за 2–3 нед до сезона пыления растений, коррекция терапии при круглогодичном течении АК, контроль за адекватностью терапии сопутствующих АЗ;
- обучение в аллергошколе.

## Источники информации

1. Friedlander M.H. Current Ocular Therapy / eds F.T. Frannfelder, F.H. Roy, J. Randall. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. 323 p.
2. Volchek G.W. Clinical Allergy. Diagnosis and Management. 2009. Chapter 5. Allergic Eye Disease. Totowa, N.J., 2009. P. 165–187.
3. Полубенцева Е.И., Улумбекова Г.Э., Сайткулов К.И. Клинические рекомендации и индикаторы качества в системе управления качеством медицинской помощи: методические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 60 с.
4. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2)LEN and AllerGen) // Allergy. 2008. Vol. 63, suppl. 86. P. 8–160.
5. Майчук Ю.Ф. Аллергические заболевания глаз. М., 1983. 223 с.
6. Аллергология. Клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006, 227 с.
7. Аллергология и иммунология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 245–250.
8. Клиническая аллергология / под ред. Р.М. Хаитова. М., 2002. 623 с.
9. Leino M., Montan P., Nja F. A double-blind group comparative study of ophthalmic sodium cromoglycate, 2% four times daily and 4% twice daily, in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis // Allergy. 1994. Vol. 49, N 3. P. 147–151.
10. Стандарт медицинской помощи больным с аллергическим ринитом неуточненным, острым атопическим конъюнктивитом, ангионевротическим отеком и аллергической крапивницей (утв. Приказом МЗ и СР РФ от 4 сентября 2006 г., № 639).
11. Qaseem A., Forland F., Macbeth F., Ollenschläger G. et al. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines // Ann. Intern. Med. 2012. Vol. 156, N 7. P. 525–531.
12. Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
13. Mikuni I., Nakajima A., Kogure F. et al. Clinical effect of ketotifen ophthalmic solution on allergic conjunctivitis and vernal conjunctivitis. Multi-center double-blind study in comparisons with disodium cromoglycate ophthalmic solution // Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation), 1989. Vol. 17, N 2. P. 275–297.
14. Van Cauwenberge P., Bachert C., Passalacqua G. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology // Allergy. 2000. Vol. 55. P. 116–134.
15. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N.; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. Vol. 108. P. S147–S334.
16. Гушин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия. М.: Фармарус Принт Медиа, 2010. 228 с.

# ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

## Методология

При разработке клинических рекомендаций соблюдались принципы, являющиеся залогом высококачественных и надежных клинических рекомендаций.

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:** доказательной базой для рекомендаций служили публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, в базы данных EMBASE и PubMed/MEDLINE, данные международных согласительных документов по аллергическому риниту (EAACI/WAO, ARIA 2008). Глубина поиска составляла 10 лет.

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:** настоящие клинические рекомендации основаны на доказательствах, ранжированы по уровню достоверности (см. табл. 1). Выделяли 4 уровня достоверности данных — А, В, С и D.

Кроме того, учитывали уровень доказательств в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме (табл. 2).

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

С целью исключения влияния субъективного фактора и минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

**Таблицы доказательств:** таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.



**Таблица 1.** Рейтинговая система оценки достоверности клинических исследований

| <b>Уровень достоверности</b> |                              | <b>Описание уровней достоверности</b>  |
|------------------------------|------------------------------|--|
| A                            | Высокая достоверность        | Основана на заключениях систематических обзоров рандомизированных контролируемых испытаний. Систематический обзор получают путем системного поиска данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения результатов методом метаанализа |
| B                            | Умеренная достоверность      | Основана на результатах по меньшей мере одного независимого рандомизированного контролируемого клинического испытания  |
| C                            | Ограниченная достоверность   | Основана на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации  |
| D                            | Неопределенная достоверность | Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют   |

**Таблица 2.** Рейтинговая схема для оценки силы доказательств

| <b>Уровни доказательств</b> | <b>Описание</b>  |
|-----------------------------|--|
| 1++                         | Метаанализы высокого качества, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском систематических ошибок   |
| 1+                          | Качественно проведенные метаанализы, систематические РКИ или РКИ с низким риском систематических ошибок  |
| 1–                          | Метаанализы, систематические РКИ или РКИ с высоким риском систематических ошибок   |
| 2++                         | Высококачественные систематические обзоры исследований «случай–контроль» или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований «случай–контроль» или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи |
| 2+                          | Хорошо проведенные исследования «случай–контроль» или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи   |
| 2–                          | Исследования «случай–контроль» или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи   |
| 3                           | Неаналитические исследования (например, описания случаев, серий случаев)   |
| 4                           | Мнение экспертов   |

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**

- консенсус экспертов;
- валидность источника информации указывали на основании других клинических рекомендаций, консенсусов обществ и т.д.).

**Метод валидации рекомендаций:**

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

**Описание метода валидации рекомендаций:** представленные рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, установившими, что доказательства, лежащие в основе настоящих рекомендаций, доступны для понимания.

С настоящими рекомендациями ознакомились врачи первичного звена и терапевты, которые указали на доходчивость изложения и их важность как рабочего инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы, и в случае необходимости вносились поправки в клинические рекомендации.

**Экономический анализ:** анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Консультация и экспертная оценка:** последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для обсуждения в предварительной версии на совещании Рабочей группы, Президиума РААКИ и членов Профильной комиссии в октябре 2013 г. Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РААКИ для того, чтобы лица, не участвующие в совещании, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

**Рабочая группа:** для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

## Определение

АР — заболевание, характеризующееся наличием иммунологически обусловленного (чаще всего IgE-зависимого) воспаления слизистой оболочки носа, вызванного причинно-значимым аллергеном, и клинически проявляющееся ежедневно в течение не менее часа двумя и более симптомами: обильной ринореей, затруднением носового дыхания, зудом в полости носа, повторяющимся чиханием и нередко anosmией.

## Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

J30. Вазомоторный и аллергический ринит.

- J30.1. Аллергический ринит, вызванный пылью растений.
- J30.2. Другие сезонные аллергические риниты.
- J30.3. Другие аллергические риниты.
- J30.4. Аллергический ринит неуточненный.

## Профилактика

- Исключение контакта с неспецифическими раздражителями (табачным дымом, выхлопными газами и др.), факторами профессиональной вредности.
- Соблюдение безаллергенной диеты с учетом спектра сенсибилизации.
- Исключение диагноза АР у больных бронхиальной астмой (БА).
- Обязательное аллергологическое обследование больных с «вазомоторным» ринитом — проведение лечебных и диагностических мероприятий (кожные и провокационные пробы, АСИТ) только в специализированных стационарах и кабинетах под контролем врача аллерголога-иммунолога.
- Для больных с диагностированным АР: постоянное наблюдение у аллерголога-иммунолога, наличие у больного письменного плана лечения, обучение и тренинг пациентов, в том числе в аллергошколах.
- Исключение контакта с причинно-значимыми аллергенами (элиминационные меры).
- Как мера вторичной профилактики у лиц с атопией — исключение контакта с аллергенами и факторами, которые потенциально могут стать сенсибилизирующими (домашние животные, растения, фитотерапия, неблагоприятные бытовые и производственные условия и др.).

## Скрининг

Цель скрининга — по возможности раннее выявление АР среди АЗ, что позволяет обеспечить раннее начало лечения в расчете на облегчение состояния пациентов и снижение осложнений. Методы скрининга: сбор аллергологического анамнеза, прик-тесты с различными группами аллергенов, провокационный назальный тест (С, 2+).

## Классификация

АР классифицируют по форме, характеру, тяжести течения, стадии заболевания (С, 2+). Формы АР:

- сезонный АР возникает при сенсибилизации к пыльцевым (поллиноз) и грибковым аллергенам: пыльце деревьев, злаковых и сорных трав, спорам грибов *Cladosporium*, *Penicillium*, *Alternaria* и др.;

- круглогодичный АР развивается у пациентов с сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли, библиотечной пыли, эпидермальным аллергенам животных и птиц, инсектным аллергенам (тараканы, комары), аллергенам плесневых грибов, профессиональным аллергенам.

Классификация международных согласительных документов по АР (EAACI/WAO, ARIA 2017), которой в настоящее время отдается предпочтение, предлагает разделять АР следующим образом.

По характеру течения:

- интермиттирующий АР (симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 нед в году);
- персистирующий АР (симптомы беспокоят более 4 дней в неделю или более 4 нед в году).

По тяжести течения:

- легкая степень тяжести АР (у пациента имеются лишь незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон);
- средней степени тяжести АР (симптомы нарушают сон пациента, препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, качество жизни существенно ухудшается);
- тяжелая форма АР (симптомы настолько выражены, что пациент не может нормально работать, учиться, заниматься спортом или проводить досуг и спать ночью, если не получает лечения).

По стадии течения АР подразделяется на:

- стадию обострения;
- стадию ремиссии.

## Диагностика

**Жалобы:** на заложенность носа, чихание, обильное отделяемое, зуд в полости носа. Часть больных в большей степени беспокоят ринорея (водянистый секрет) и чихание; в ночное время состояние может улучшаться. В других случаях сильнее выражена заложенность носа, назальный секрет при этом вязкий, тягучий, в ночное время состояние может ухудшаться; при длительном течении заболевания возникает аносмия.

Часто присутствует как назальная, так и бронхиальная гиперреактивность (усиленный ответ на неспецифические раздражители, проявляющийся в виде обострения АР при контакте со средствами бытовой химии, резкими запахами, табачным дымом, холодным воздухом, при смехе, плаче, физической нагрузке, изменении положения тела и др.) (А, 1+).

Типичные симптомы АР — ринорея, чихание, затруднение носового дыхания и зуд — часто сочетаются с глазными симптомами, особенно у пациентов с повышенной чувствительностью к пылевым аллергенам. Диагностика облегчается при использовании стандартизированных вопросников. Ответы на ключевые вопросы выявляют спектр возможных причин, хотя и не заменяют аллергенспецифическую диагностику.

Появление сезонных симптомов в одно и то же время года — возможный индикатор роли пыльцы или спор плесневых грибов; ухудшение в домашних условиях — показатель сенсибилизации к эпидермальным аллергенам или клещам домашней пыли; при ухудшении, произошедшем на работе, нельзя исключить роль профессиональных аллергенов.

Задняя ринорея приводит к синдрому так называемого постназального стекания. Если характер выделений прозрачный — инфекция маловероятна, если выделения желтые или зеленые — инфекция весьма вероятна. Примесь крови в назальном секрете с обеих сторон может указывать на неправильное применение назального спрея или наличие гранулематозного процесса, а также возможное нарушение свертывания крови и патологию сосудов в слизистой оболочке носа. Односторонние симптомы при АР либо указывают на устойчивый назальный цикл у пациента, либо требуют исключения нарушения анатомической структуры полости носа или инородного тела, опухолей, полипа верхнечелюстной пазухи (*antrochoanal polyps*), в редких случаях, как правило, после травмы головы, истечения cerebroспинальной жидкости (ликвореи). Двусторонние симптомы указывают либо на сигмовидное искривление перегородки, либо на наличие полипоза носа, обтурирующего оба носовых хода. Попеременная заложенность указывает на генерализованный ринит с меняющимся носовым циклом.

Образование носовых корок может быть при гранулематозе Вегенера, саркоидозе, других васкулитах, озе и хроническом риносинусите. Редко могут вызывать образование корок интраназальные ГКС. При АР возможны: храп, нарушение сна, сопение, гнусавость голоса, которые могут наблюдаться и при любых ринитах, сопровождающихся заложенностью носа. У некоторых пациентов с сезонным АР при попадании в организм перекрестно-реагирующих антигенов (АГ), содержащихся в некоторых фруктах, овощах и орехах, развивается оральный аллергический синдром (симптомы орального аллергического синдрома развиваются в первые минуты после употребления свежих фруктов или овощей, реже — спустя 1–2 ч). Характерно появление отека, покраснения, зуда и жжения в области языка, десен, нёба, губ, а также эритематозных элементов в периоральной области, на шее. Нередко наблюдаются усиление заложенности носа, насморк, чихание, явления конъюнктивита. В большинстве случаев симптомы кратковременные и купируются самостоятельно, однако в отдельных случаях возможно сочетание с бронхообструктивным синдромом, системными реакциями. При АР возможны кашель, свистящие хрипы, заложенность в грудной клетке.

**Аллергологический анамнез.** Круглогодичный АР. Заболевание носит круглогодичный характер.

Пациенты обнаруживают связь между возникновением симптомов и воздействием аллергена (контакт с шерстью животных, со старыми книгами, уборка помещения и др.). Симптомы заболевания присутствуют постоянно либо с эпизодическим ухудшением состояния или

появляются лишь при контакте с причинным аллергеном. Заболевание может протекать без резких обострений, что не позволяет предположить причинно-значимый аллерген без проведения специфического аллергологического обследования.

Возможно наличие других АЗ (чаще АК, БА, АтД).

Сезонный АР. Заболевание носит четкий сезонный характер (симптомы появляются в один и тот же период года). Сезонность четко прослеживают при анализе дневника больного АЗ.

Могут беспокоить симптомы конъюнктивита, БА, системных проявлений: утомляемость, отсутствие аппетита, депрессия, приступы мигрени. Характерный признак пыльцевой сенсибилизации — ухудшение состояния при выходе на улицу из помещения, в сухую ветреную погоду, во время пребывания в загородной зоне и других местах, где цветение более активное. Могут отмечаться различные реакции при использовании косметических средств и ЛС, содержащих экстракты растений, а также при употреблении в пищу меда, продуктов, содержащих растительные компоненты, и т.д.

При наличии грибковой сенсибилизации обострение чаще возникает весной и осенью (для средней полосы России это время наиболее активного спорообразования грибковых микроорганизмов); симптомы могут сохраняться весь теплый период года, особенно при высоком уровне влажности.

Возможно ухудшение состояния при контакте с прелым сеном и травой, в период пребывания в сырых, плохо проветриваемых помещениях, при употреблении продуктов, подвергшихся ферментации, — пива, кваса, дрожжевого теста, сыра и др.

Клинические проявления гиперчувствительности к клещевым аллергенам могут носить сезонный характер (весна и осень — периоды активного размножения клещей домашней пыли).

Наиболее часто АР сочетается с АК, БА, АтД, аллергической крапивницей. Нередко эти заболевания протекают длительно, без постоянной и выраженной симптоматики, а потому не являются столь беспокоящими пациента, как АР. Следует иметь в виду, что нередко не удается заподозрить ведущий причинно-значимый аллерген, поскольку у пациента имеется полисенсибилизация к аллергенам различных групп. Пациент может иметь сочетанную сенсибилизацию к аллергенам, с которыми он контактирует ежедневно и которые присутствуют в воздухе только в определенный сезон. В этом случае проявления ринита носят круглогодичный характер с сезонным ухудшением состояния. Затрудняет выявление аллергена и наличие гиперреактивности слизистой оболочки носа.

Риском развития АР является атопия, следует обратить внимание на наличие АЗ у ближайших родственников — АР, БА, АтД и на наличие других АЗ у самого больного АР, неблагоприятные экологические, бытовые и производственные условия.

**Физикальное обследование.** Обращают на себя внимание затрудненное носовое дыхание, приступообразное чихание, постоянное обильное отделение водянистого секрета из полости носа; в случае присоединения вторичной инфекции выделяемый секрет может носить слизистогнойный характер.

**Лабораторные исследования.** Цитологическое исследование секрета из полости носа (мазок) на наличие эозинофилии (характерно увеличение относительного количества эозинофилов до 10% и более) (В, 2++). Общий анализ крови проводят с целью выявления эозинофилии (чаще обнаруживают в период обострения заболевания).

**Обязательные инструментальные исследования.** При передней риноскопии отмечают значительное количество водянистого секрета, резкий отек носовых раковин, ярко-красный цвет слизистой оболочки в период обострения сезонного АР, серый или цианотичный цвет — при круглогодичном АР, наличие характерной «мраморности» слизистой оболочки (симптом Воячека).

**Дополнительные инструментальные исследования:**

- рентгенологическое исследование полости носа и околоносовых пазух (А, 1+);
- компьютерная томография полости носа и околоносовых пазух (В, 2++);
- передняя риноманометрия (С, 2+);
- эндоскопическое исследование полости носа. Аппликационная проба с раствором эпинефрина (Адреналина\*) 0,1% для демонстрации обратимости назальной обструкции (С, 2+).

**Обязательные аллергологические исследования:**

- кожные тесты с небактериальными аэроаллергенами (А, 1++).

**Дополнительные аллергологические и иммунологические исследования:**

- определение уровня общего и аллергенспецифических IgE в сыворотке крови (В, 1+);
- провокационные назальные тесты с небактериальными аэроаллергенами (В, 1+). Окончательный диагноз выставляют только после сопоставления результатов обследования с данными анамнеза заболевания.

## Дифференциальная диагностика

АР дифференцируют с некоторыми хроническими заболеваниями полости носа, чаще всего с ринитом, вызванным анатомическими аномалиями строения носовой полости, или инфекционным ринитом.

Для неаллергического эозинофильного ринита характерно высокое содержание эозинофилов (до 80–90%) при цитологическом исследовании, при этом не удается выявить сенсibilизацию ни одним из методов аллергодиагностики, при риноскопии характерна бледная рыхлая отечная слизистая оболочка носа, возможно дальнейшее развитие полипоза.

При вазомоторном (идиопатическом) рините слизистая оболочка полости носа бледная, отечная; отделяемое из носа водянистого или слизистого характера, не имеется признаков атопии.

Ринит неаллергического характера может быть вызван патологией эндокринной системы, приемом медикаментов, психогенными факторами, беременностью и др.

Учитывают данные анамнеза и результаты клинического и аллергологического обследований, наличие сопутствующей патологии и прием медикаментов, которые могут привести к появлению симптомов ринита. Пациенты с подозрением на АР ведут дневник, в котором они ежедневно регистрируют выраженность симптомов, влияние условий окружающей среды на течение заболевания, а также указывает ЛС, которые были использованы в этот день. Анализ полученных из дневника сведений позволяет предположить аллергическую природу заболевания и причинный аллерген, эффект от применения препаратов. При сезонном течении необходимо сопоставить календарь цветения растений в данной климатической зоне с моментами появления и исчезновения. Основные алгоритмы дифференциальной диагностики показаны на рис. 1.

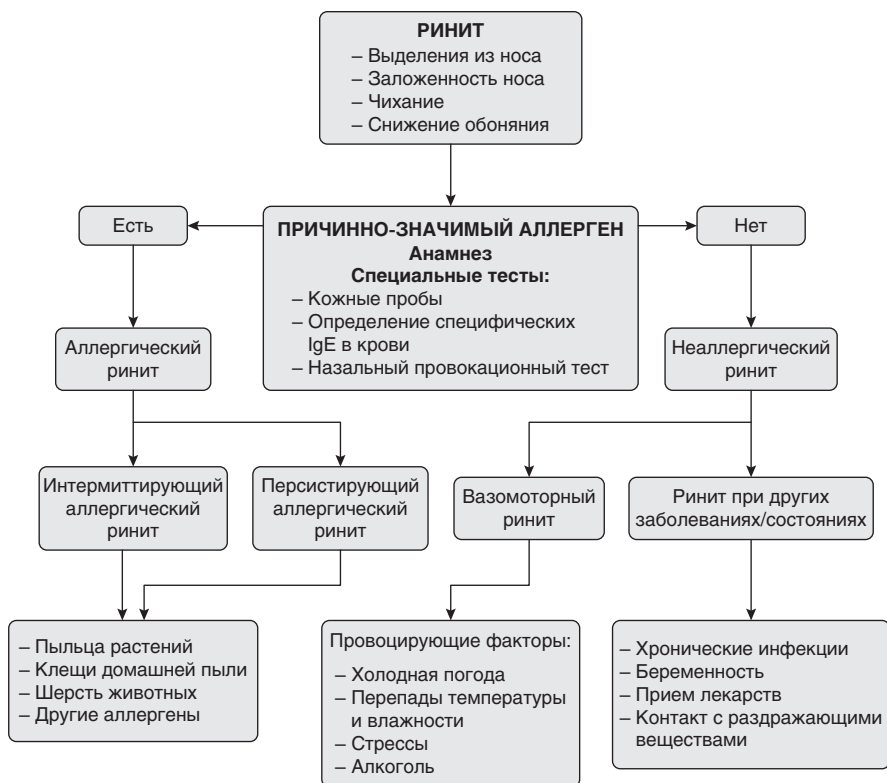


Рис. 1. Дифференциальная диагностика аллергического ринита



## Лечение аллергического ринита

Цель лечения — полный контроль над симптомами АР.

Лечение в большинстве случаев проводят в амбулаторно-поликлинических условиях. Госпитализация в стационар показана при тяжелом и/или осложненном течении заболевания, а также при необходимости проведения ускоренного курса АСИТ.

### ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ

Пациент или родители детей должны быть проинформированы о природе заболевания, причинах и механизмах ринита, симптомах и доступных методах лечения. Необходимо предоставить информацию о способах элиминации или ограничения контакта с аллергеном, лекарственной терапии. Эффективность терапии зависит от правильной техники использования препаратов местного применения, которой следует научить больного. Пациенты должны быть осведомлены о возможных осложнениях АР, в том числе синусите, среднем отите, и сопутствующих заболеваниях, таких как БА. Пациенты должны иметь представление о том, как распознавать признаки осложнений для своевременного обращения к врачам-специалистам, а также получить информацию о возможных негативных влияниях ринита на качество жизни и преимущества соблюдения врачебных рекомендаций. Необходимо ориентировать больного на реалистичные ожидания и понимание того, что хронические заболевания не излечиваются, поэтому требуются долгосрочное врачебное наблюдение и рациональная терапия.

### НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Для повышения эффективности лечения необходимо прекратить (или максимально сократить) дальнейший контакт пациента с причинными аллергенами. Уровень D. Больной в соответствии с его сенситизацией должен получить лечебно-профилактические рекомендации.

### МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозное лечение АР включает симптоматическую терапию (купирование обострения и базисное лечение) и патогенетическое лечение — АСИТ.

#### Препараты для местного применения

В случае полной блокады носового дыхания за несколько минут до интраназального введения противоаллергических препаратов применяют стимуляторы адренорецепторов: нафазолин (С, 2+), или оксиметазолин (С, 2+), или ксилометазолин (С, 2+), по 2–3 инстилляций 2–4 раза в сутки. Длительность их применения составляет в среднем 3–5 сут, но не более 10 сут.

При обильной назальной секреции показаны антихолинергические препараты, содержащие ипратропия бромид, по 2–3 дозы в каждый носовой ход 3 раза в сутки (В, 1+).

Не следует забывать, что при передозировке и постоянном (в течение нескольких месяцев, а иногда и лет) приеме стимуляторов-адренорецепторов наступает тахифилаксия, а также развивается ряд побочных эффектов и осложнений (гипертрофия носовых раковин, необратимые изменения слизистой оболочки носа, возможно развитие ряда системных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы).

При наличии легких и умеренных клинических проявлений ринита применяют кромоглициевую кислоту (В, 1+) в виде интраназального спрея в дозе 2,8 мг в каждый носовой ход 4–6 раз в сутки. В качестве альтернативы применяют АГП в виде интраназальных средств: левокабастин по две инсуффляции в каждый носовой ход 2–4 раза в сутки (С, 2+), азеластин по одной инсуффляции в каждый носовой ход 2 раза в сутки (С, 2+).

### *Интраназальные глюкокортикостероиды*

Следует помнить, что АР и БА являются взаимозависимыми заболеваниями, поэтому своевременное и адекватное лечение АР, раннее назначение интраназальных ГКС способствуют уменьшению интенсивности аллергического воспаления как в слизистой оболочке носа, так и в бронхах и снижению уровня их гиперреактивности. Беклометазон (Беклометазона дипропионат<sup>®</sup>) в дозе 400 мкг/сут (А, 1++), или мометазон (Мометазона фураат<sup>®</sup>) в дозе 200 мкг 1–2 раза в сутки (А, 1++), или будесонид в дозе 100–200 мкг 2 раза в сутки (А, 1++), или флутиказон (Флутиказона пропионат<sup>®</sup>) в дозе 200 мкг 1 раз в сутки либо 200 мкг 2 раза в сутки (А, 1++); Флутиказона фураат в дозе 110 мкг 1 раз в сутки (А, 1++). Комбинация АЛТР и ИнГКС позволяет более эффективно улучшить качество жизни пациентов со среднетяжелым или тяжелым АР по сравнению с назначением ИнГКС в монотерапии.

### *Антигистаминные препараты*

Несмотря на эффективность пероральных АГП первого поколения, их применение не рекомендуется, если доступны препараты второго поколения, учитывая седативные и антихолинергические свойства первых. Установлена низкая эффективность АГП первого поколения по анализу эффективности затрат, стоимость лечения увеличивается из-за вызываемой ими седации. Целесообразно применять только безопасные АГП второго поколения, характеризующиеся благоприятным отношением эффективность/безопасность. АГП (блокаторы H1-рецепторов гистамина) второго поколения: лоратадин (А, 1+), или цетиризин (А, 1+) в дозе 10 мг/сут, или дезлоратадин (А, 1+) в дозе 5 мг/сут. Возможно применение эбастина (А, 1+) в дозе 10–20 мг/сут, или фексофенадина (А, 1+) в дозе 120–180 мг/сут, или левоцетиризина (А, 1+) в дозе 5 мг/сут

**Таблица 3.** Лекарственные средства, предназначенные для лечения аллергического ринита, — «Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma», 2017 (на основе международного согласительного документа «Аллергический ринит и его влияние на астму»)

| Группа  | Непатентованное название   | Механизм действия  | Побочные эффекты   | Комментарии   |
|---|--|--|--|---|
| Пероральные блокаторы H1-гистаминовых рецепторов                | <b>Второе поколение</b><br>Акривастин<br>Азеластин<br>Цетиризин<br>Дезлоратадин<br>Эбастин*<br>Фексофенадин<br>Левосетиризин<br>Меквитазин <sup>φ</sup><br>Мизоластин <sup>φ</sup><br>Рупатадин<br>Биластин<br><b>Первое поколение</b><br>Хлорфенирамин <sup>φ</sup><br>Клемастин<br>Диметинден<br>Гидроксизин | Блокада H1-гистаминовых рецепторов<br>Обладают антиаллергической активностью<br>Новые препараты можно назначать один раз в день<br>Отсутствие тахифилаксии<br>Отсутствие седативной активности у большинства препаратов<br>Отсутствие антихолинергической активности<br>Отсутствие кардиотоксичности | <b>Второе поколение</b><br>Акривастин оказывает седативное действие<br>Меквитазин <sup>φ</sup> оказывает антихолинергическое действие<br>Пероральный азеластин может вызывать седацию и имеет горький вкус<br>Биластин — незначительное седативное действие<br><b>Первое поколение</b><br>Часто вызывают седацию и/или дают антихолинергический эффект | Пероральные АГП второго поколения имеют преимущества в связи с благоприятным профилем по эффективности/безопасности и фармакокинетике<br>Быстро (<1 ч) уменьшают симптомы со стороны носа и глаз<br>Умеренно эффективны при заложенности носа |
| Местные блокаторы H1-рецепторов (интраназальные, внутриглазные) | Азеластин<br>Левакабастин<br>Олопатадин  | Блокатор H1-рецепторов<br>Некоторая антиаллергическая активность у азеластина  | Незначительные локальные побочные эффекты<br>Азеластин: горький вкус   | Быстро (<30 мин) уменьшают симптомы со стороны носа и глаз  |

| Группа   | Непатентованное название  | Механизм действия   | Побочные эффекты  | Комментарии  |
|--|---|---|---|--|
| Интраназальные кортикостероиды   | Беклометазон (Беклометазона дипропионат <sup>®</sup> )<br>Будесонид<br>Флутиказон (Флутиказона пропионат <sup>®</sup> )<br>Флутиказона фураат<br>Мометазон (Мометазона фураат <sup>®</sup> )        | Уменьшают воспаление слизистой носа<br>Снижают гиперреактивность слизистой оболочки носа                  | Небольшие локальные побочные эффекты<br>Низкий риск системных побочных эффектов<br>Задержка роста возможна при применении беклометазона (Беклометазона дипропионата <sup>®</sup> ) только у маленьких детей | Отсутствие седативной активности у большинства препаратов<br>Отсутствие антихолинергической активности<br>Отсутствие кардиотоксичности                                       |
| Интраназальные кортикостероиды, комбинированные с блокаторами H1-гистаминовых рецепторов | Флутиказон (Флутиказона пропионат <sup>®</sup> )/азеластина (Азеластина гидрохлорид <sup>®</sup> )<br>Мометазон (Мометазона фураат <sup>®</sup> )/азеластина (Азеластина гидрохлорид <sup>®</sup> ) | Уменьшают воспаление слизистой носа<br>Снижают гиперреактивность слизистой оболочки носа                  | Сухость и атрофия слизистой оболочки носа, назальные кровотечения   | Сочетают преимущества топических АГП (быстрое начало действия) и топических ГКС (выраженный противовоспалительный эффект, снижение гиперреактивности слизистой оболочки)     |
| Антагонисты лейкотриенов   | Монтелукаст   | Блокируют рецепторы цистеиниловых лейкотриенов.<br>Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) ослабляют | Имеют хорошую переносимость. Частота побочных эффектов сопоставима с таковой при приеме плацебо   | Эффективны при рините и астме<br>Уменьшают все симптомы ринита и симптомы со стороны глаз. Терапевтический эффект монотерапии достигается после первой дозы и поддерживается |

Продолжение табл. 3

| Группа  | Непатентованное название        | Механизм действия   | Побочные эффекты   | Комментарии   |
|---|---------------------------------|---|--|---|
|   |                                 | как ранний (аллергическую реакцию немедленного типа), так и поздний (через 4–8 часов после воздействия аллергена) аллергический ответ. Особенно эффективны в устранении заложенности носа |  | на протяжении 24 часов. Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата монтекаст* ограничений по длительности терапии АР нет |
| Местные кромоны (интраназальные, глазные капли) | Кромогликат <sup>р</sup>        | Механизм действия изучен плохо  | Небольшие местные побочные эффекты   | Кромоны в форме глазных капель высокоэффективны<br>Интраназальные кромоны менее эффективны и оказывают короткое действие<br>Высокая безопасность      |
| Интраназальные деконгестанты                    | Оксиметазолин<br>Ксилометазолин | Симпатомиметические средства<br>Уменьшают заложенность носа   | При длительном лечении (более 10 дней) может развиваться медикаментозный ринит | Лечение продолжают не более 10 дней, чтобы избежать развития медикаментозного ринита  |

| Группа   | Непатентованное название                                       | Механизм действия   | Побочные эффекты   | Комментарии  |
|--|--|---|--|--|
| Пероральные и парентеральные кортикостероиды                                 | Дексаметазон<br>Метилпреднизолон<br>Преднизолон<br>Бетаметазон | Уменьшают воспаление слизистой оболочки носа<br>Снижают гиперреактивность | Часто наблюдаются системные побочные эффекты, особенно при парентеральном введении<br>Инъекции депо-препаратов могут вызвать атрофию ткани | По возможности пероральные и внутримышечные кортикостероиды следует заменить интраназальными<br>Однако при наличии выраженных симптомов может потребоваться короткий курс системной стероидной терапии |
| Комбинированные АТП (блокаторы H1-гистаминовых рецепторов + α-адреномиметик) | Фелифэдрин/диметинден  | Симпатомиметические средства<br>Быстро уменьшают заложенность носа        | При длительном лечении (более 10 дней) может развиваться медикаментозный ринит   | Лечение продолжают не более 10 дней, чтобы избежать развития медикаментозного ринита   |
| Интраназальные антихолинергические средства                                  | Ипратропийм <sup>*,**</sup>                                    | Эффективны только при ринорее   | Незначительные местные побочные эффекты<br>Практически не обладают системной антихолинергической активностью                               | Эффективны при аллергическом и неаллергическом рините с ринореей   |

\* Существует также сублингвальная быстродиспергируемая форма.

\*\* В России зарегистрирован комбинированный препарат ипратропия бромид с ксилометазолином (Ксимелин Экстра®).

или рупатадина фумарата в дозе 10 мг/сут (В, 2++). В качестве альтернативной терапии могут использоваться блокаторы H1-рецепторов гистамина первого поколения: клемастин (В, 2+) в дозе 1 мг 2–3 раза в сутки или хлоропирамин (В, 2+) в дозе 25 мг 2–3 раза в сутки в течение 10 сут. В случае выраженной симптоматики первые несколько суток эти препараты применяют парентерально (в/м или в/в): клемастин в дозе 2 мг 1–2 раза в сутки, хлоропирамин в дозе 40 мг 1–2 раза в сутки.

Отечественные АГП представлены препаратами: мебгидролин (Мебгидролина Нападизилат<sup>®</sup>) по 0,1–0,3 г/сут; секвифенадина гидрохлорид<sup>®</sup> по 0,05–0,1 г 2–3 раза каждый день, хифенадина гидрохлорид<sup>®</sup> по 25–50 мг 2–4 раза в день.

Системные АГП со стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток: кетотифен в дозе 1 мг 2 раза в сутки продолжительностью до 3 мес (А, 1+).

### *Блокаторы рецепторов лейкотриенов*

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов блокируют высвобождение цистеиниловых лейкотриенов при хронической активации 5-липоксигеназной ферментной системы при аллергическом воспалении на слизистых оболочках полости носа и бронхов. Согласно международным рекомендациям ARIA 2017 г. антагонисты лейкотриеновых рецепторов показаны взрослым и детям при любой степени тяжести АР и применяются, начиная с 1-й ступени терапии в качестве монотерапии, или с 3-й ступени терапии в комбинации с ИнГКС. Монтелукаст является нестероидным препаратом для перорального приема, назначается в дозировке 4,5 или 10 мг (в зависимости от возраста) 1 раз в день, курсом от 2 нед до 3 мес и более. При лечении *аллергических ринитов* доза может приниматься в любое время суток по желанию пациента. Терапевтический эффект монтелукаста достигается после первой дозы и поддерживается на протяжении 24 часов. Антилейкотриеновые препараты эквивалентны по эффективности антигистаминным препаратам, но менее эффективны, чем интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС). Антагонисты лейкотриеновых рецепторов также эффективны в виде монотерапии у пациентов с сочетанием АР и БА.

По эффективности монтелукаст превосходит плацебо, но уступает АГП и интраназальным ГКС (С, 2+).

### **Системные глюкокортикостероиды**

В редких случаях больным с выраженными симптомами, которые не отвечают на лечение другими препаратами или не переносят интраназальные средства, может потребоваться системное применение ГКС (например, преднизолон в начальной дозе 5–10 мг/сут перорально) в течение короткого срока. Длительное лечение пероральными ГКС или их внутримышечное введение сопровождаются хорошо известными системными побочными эффектами.

### *Базисная терапия аллергического ринита*

При сезонной форме предупреждающая противоаллергическая терапия должна быть назначена после проведения анализа данных о течении заболевания в предыдущий сезон (выраженность клинических проявлений, эффективность назначенных препаратов и результаты обследования) за 1–2 нед до предполагаемого сезонного обострения. Базисная терапия круглогодичного АР обеспечивает стабильность состояния в условиях контакта с аллергеном.

В качестве базисной терапии при легком течении АР применяют следующие ЛС:

- таблетированные формы блокаторов H1-рецепторов гистамина;
- предпочтительнее применение блокаторов H1-рецепторов второго поколения;
- АГП со стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток, препараты кромоглициевой кислоты.

При тяжелом течении заболевания и средней степени тяжести необходимо лечение интраназальными ГКС. Перечень препаратов и дозировки указаны выше. Подбор и комбинирование препаратов базисной терапии проводят индивидуально с учетом тяжести заболевания, переносимости препаратов, условий жизни пациента.

### **Патогенетическое лечение**

Патогенетический метод лечения АР — АСИТ, (А, 1++) (см. клинические рекомендации по АСИТ).

### **Лечение осложнений**

Лечение осложнений АР (гайморита, этмоидита, отита). В случае присоединения вторичной инфекции противоаллергическую терапию необходимо сочетать с соответствующей антибактериальной, противовоспалительной и другими видами терапии, назначаемой отоларингологами.

## **Прогноз**

Прогноз АР при адекватной терапии и профилактике, как правило, благоприятный.

## **Чего нельзя делать**

- Использовать продукты растительного происхождения, гомеопатию, косметику с растительными компонентами при пыльцевой сенсibilизации.
- Длительно и бесконтрольно использовать деконгестанты, заниматься самолечением.
- Проводить хирургическое лечение в сезон пыления причинно-значимых растений.



## **Показания к консультации других специалистов, когда нужен консилиум**

Всем больным АР показана консультация аллерголога для выявления или подтверждения аллергического характера ринита, выявления спектра причинно-значимых аллергенов, подбора симптоматической терапии и назначения АСИТ (А, 1++). Консультацию ЛОР-врача проводят для решения вопросов, касающихся хирургического лечения анатомических дефектов полости носа и осложнений АР (А, 1++).

## **Дальнейшее ведение**

Пациентам с круглогодичной формой АР необходимо наблюдение аллерголога вне зависимости от времени года для динамической оценки и коррекции базисной терапии. Пациентам с сезонной формой АР показаны консультации аллерголога: за 1–2 нед до предполагаемого обострения для решения вопроса о назначении симптоматической терапии в сезон пыления, в сезон цветения (спорообразования) для оценки эффективности назначенной терапии и ее коррекции; по окончании сезона обострений для оценки эффективности проведенного лечения и решения вопроса о проведении АСИТ.

# ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АНАФИЛАКСИИ, АНАФИЛАКТИЧЕСКОГО ШОКА

## Методология

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных, научных публикациях.

**Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:** доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных EMBASE и PubMed/MEDLINE, данные международного согласительного документа Мировой ассоциации аллергологов [World Allergy Organization Guidelines for Assessment and Management of Anaphylaxis (2011)], данные согласительного документа Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии [Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (2014)].

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

**Таблица 1.** Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

| Уровень достоверности |                              | Описание уровней достоверности  |
|-----------------------|------------------------------|---|
| A                     | Высокая достоверность        | Основана на заключениях систематических обзоров рандомизированных контролируемых испытаний  |
| B                     | Умеренная достоверность      | Основана на результатах по меньшей мере одного независимого рандомизированного контролируемого клинического испытания   |
| C                     | Ограниченная достоверность   | Основана на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества рандомизированного контролируемого клинического испытания, например, без рандомизации |
| D                     | Неопределенная достоверность | Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют  |

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:** настоящие клинические рекомендации основаны на доказательствах, ранжированы по уровню достоверности (см. табл. 1). Выделяли 4 уровня достоверности данных — A, B, C и D.

**Таблицы доказательств:** таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

**Экономический анализ:** анализ стоимости не проводился, публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Метод валидации рекомендаций:**

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

**Описание метода валидации рекомендаций:** настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки их важности как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в рекомендации изменения регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

**Консультация и экспертная оценка:** последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для обсуждения в предварительной версии на совещании рабочей группы, президиума РААКИ и членов профильной комиссии в \_\_\_\_\_ 2015 г. Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РААКИ для того, чтобы лица, не участвующие в совещании, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

**Рабочая группа:** для окончательной редакции и контроля качества рекомендаций были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

## Определение

Впервые феномен и термин «анафилаксия» был описан и введен французскими физиологами Ш.Р. Рише и П. Портье в 1902 г., а в 1913 г. за работы по анафилаксии Шарль Робер Рише получил Нобелевскую

премию. Необходимо подчеркнуть, что анафилаксия представляется более широким понятием в сравнении с анафилактическим шоком.

**Анафилаксия** — это тяжелая, угрожающая жизни, генерализованная или системная реакция гиперчувствительности, которая развивается быстро и может привести к смерти.

Анафилаксия имеет три степени тяжести в зависимости от клинической картины (см. ниже).

**Анафилактический шок** является наиболее тяжелым клиническим проявлением анафилаксии, связанным с высокой летальностью. Это острая, тяжелая, системная, угрожающая жизни реакция гиперчувствительности, сопровождающаяся выраженными нарушениями гемодинамики [согласно международным рекомендациям (WAO; EAACI) снижением систолического артериального давления (АД) ниже 90 мм рт.ст. или на 30% от исходного уровня], приводящими к недостаточности кровообращения и гипоксии во всех жизненно важных органах.

## Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

- T78.0. Анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищу.
- T78.2. Анафилактический шок неуточненный.
- T80.5. Анафилактический шок, связанный с введением сыворотки.
- T88.6. Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное ЛС.

Код диагноза анафилаксии в Международной классификации болезней 10-го пересмотра отсутствует, в связи с чем используются различные коды, соответствующие наиболее выраженным клиническим проявлениям. Например, острая крапивница, обострение БА и т.д., к сожалению, не отражают полную клиническую картину анафилаксии, а именно системность поражения. Вследствие этого снижается бдительность врачей и пациентов в отношении данного жизнеугрожающего состояния.

## Профилактика

- Больные, имеющие в анамнезе АЗ [АР, БА, АтД, лекарственные аллергии (ЛА), реакции на ужаление перепончатокрылых, пищевая аллергия и т.д.], должны быть в плановом порядке проконсультированы врачом аллергологом-иммунологом, особенно перед плановыми оперативными вмешательствами, рентгеноконтрастными исследованиями, при наступлении беременности.
- При отягощенном аллергологическом анамнезе перед оперативным вмешательством, рентгеноконтрастным исследованием необходимо провести премедикацию: за 60 мин до вмешательства вводят дексаметазон.

зон 4–8 мг или преднизолон 30–60 мг в/м или в/в капельно на 0,9% растворе натрия хлорида; хлоропирамин (Хлоропирамина гидрохлорид<sup>®</sup>) 0,2% — 1–2 мл или клемастин 0,1% — 2 мл в/м или в/в на 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе декстрозы (Глюкозы<sup>®</sup>).

- Обязательно наличие противошокового набора и инструкции по оказанию первой помощи при развитии анафилаксии не только в процедурных кабинетах, но и в кабинетах, где проводятся диагностические исследования с применением препаратов, обладающих гистаминолиберирующим действием (например, рентгеноконтрастные исследования), стоматологических кабинетах.
- Кожные тесты с ЛС при отсутствии указаний в анамнезе на лекарственную гиперчувствительность неинформативны и не показаны.
- Для уточнения диагноза ЛА при положительном фармакологическом анамнезе провокационные тесты с подозреваемым препаратом — кожные, подъязычные — и введение ЛС в полной терапевтической дозе проводятся врачом аллергологом-иммунологом в плановом порядке, строго по показаниям. Провокационное тестирование *in vivo* проводится в условиях, приближенных к блокам реанимации и интенсивной терапии, так как не исключена возможность развития анафилаксии.
- АШ в анамнезе является противопоказанием для проведения тестов *in vivo* с причинно-значимыми или перекрестно-реагирующими ЛС, пищевыми продуктами.
- Избегать полипрагмазии.
- Назначение ЛС строго по показаниям.
- Наблюдение за пациентом в течение не менее 30 мин после введения ЛС.
- Просветительская работа среди пациентов об опасности самолечения.
- В случае диагноза пищевой аллергии введение продукта осуществляется в условиях стационара в плановом порядке врачом аллергологом-иммунологом после проведения соответствующего аллергообследования.
- В случае невозможности осуществления консультации аллерголога-иммунолога врач любой специальности должен:
  - ✧ **тщательно собрать аллергологический анамнез** с целью выявления и исключения возможных ЛС и пищевых продуктов, содержащих этиологически значимые аллергены;
  - ✧ **тщательно собрать фармакологический анамнез** с целью решения вопроса о проведении премедикации, а также определения препаратов, и/или их производных, и/или ЛС с перекрестно-реагирующими свойствами, которые необходимо исключить из использования. При сборе анамнеза следует обратить внимание, на какой препарат развилась реакция; на какой день приема ЛС; путь введения препарата; через какой промежуток времени после приема ЛС развилась реакция; в какой дозе применялся препарат; клинические проявления реакции; чем купировалась реакция; по поводу чего применялся препарат; были ли ранее реакции на ЛС; принимал ли пациент после реакции препараты данной группы; какие препараты (в том числе из этой группы) пациент принимает и хорошо переносит.

### **Профилактика повторного развития анафилаксии, анафилактоического шока**

- Все больные, перенесшие анафилаксию, должны быть направлены на консультацию к врачу аллергологу-иммунологу.
- Обучить пациента и его ближайшее окружение (родственники, педагоги, медицинский персонал и пр.) клиническим признакам анафилаксии, АШ, оказанию первой помощи.
- Необходимо выдать пациенту паспорт больного АЗ с указанием мероприятий, необходимых для исключения контакта с причинно-значимым аллергеном (ЛС, пищевой продукт, яд насекомых, латекс и пр.), и четким алгоритмом действий по купированию анафилактоической реакции.
- Пациенту, перенесшему анафилаксию, АШ рекомендуется иметь при себе противошоковый набор, который обязательно должен включать 0,1% раствор эпинефрина (Адреналина<sup>®</sup>) (1,0 мл в ампулах).
- На титульном листе амбулаторной и/или стационарной карты больного необходимо указывать причину (ЛС, пищевой продукт, яд насекомых, латекс и пр.) анафилактоической реакции, дату реакции и ее клинические проявления.
- Избегать любого возможного контакта с причинно-значимым аллергеном: не применять причинно-значимое ЛС и препараты, имеющие сходные антигенные детерминанты; учитывать дженерики, производимые разными фармацевтическими компаниями; не употреблять пищевой продукт, содержащий аллерген (в том числе в следовых количествах), ставший причиной анафилаксии, избегать ужаления перепончатокрылыми насекомыми и т.д.
- При необходимости применения причинно-значимого ЛС по жизненным показаниям возможно проведение десенсилизации под контролем врача аллерголога-иммунолога.
- Проведение АСИТ ядом перепончатокрылых насекомых (А) (в России аллерген не зарегистрирован).

## **Скрининг**

Не проводится.

## **Классификация анафилаксии, анафилактоического шока**

- В зависимости от патогенеза анафилактоических реакций выделяют иммунную (IgE- и не-IgE-опосредованную) анафилаксию, в которой задействованы различные иммунные механизмы, неиммунную и идиопатическую анафилаксию, причина и патогенез которых неизвестны.

### **Классификация анафилаксии**

- В зависимости от тяжести течения выделяют три степени тяжести анафилаксии (см. раздел «Физикальное обследование», табл. 2).
- В зависимости от особенностей характера течения анафилаксии выделяют:

- 1) затяжной характер течения (продленная анафилаксия), выявляется после проведения активной противошоковой терапии, которая дает временный или частичный эффект, при этом анафилактическая реакция продолжается в течение длительного времени (от часов до нескольких суток и, в исключительных случаях, недель). Данное течение характерно для анафилаксии вследствие введения ЛС пролонгированного действия;
- 2) рецидивирующее течение (бифазная анафилаксия), характеризуется повторным развитием симптомов анафилаксии после их исчезновения без повторного воздействия аллергена. Время между начальной реакцией и второй волной может составлять от 1 до 72 ч.

### **Классификация анафилактического шока**

- В зависимости от тяжести течения АШ, которая определяется выраженностью гемодинамических нарушений, выделяют четыре степени (см. физикальное обследование).
- В зависимости от доминирующей клинической симптоматики:
  - 1) типичный вариант — гемодинамические нарушения часто сочетаются с поражением кожи и слизистых оболочек (крапивница, ангиоотек), бронхоспазм;
  - 2) гемодинамический вариант — на первый план выступают гемодинамические нарушения;
  - 3) асфиксический вариант — преобладают симптомы острой дыхательной недостаточности;
  - 4) абдоминальный вариант — преобладают симптомы поражения органов брюшной полости;
  - 5) церебральный вариант — преобладают симптомы поражения центральной нервной системы.
- В зависимости от характера течения АШ:
  - 1) острое злокачественное течение характеризуется острым началом с быстрым падением АД (диастолическое — до 0 мм рт.ст.), нарушением сознания и нарастанием симптомов дыхательной недостаточности с явлениями бронхоспазма. Данная форма является достаточно резистентной к интенсивной терапии и прогрессирует с развитием тяжелого отека легких, стойкого падения АД и глубокого коматозного состояния. Чем быстрее развивается АШ, тем более вероятно возникновение тяжелого АШ с возможным летальным исходом (С). Поэтому для данного течения АШ характерен неблагоприятный исход;
  - 2) острое доброкачественное течение характерно для типичной формы АШ. Расстройство сознания носит характер оглушенности или сопорозности, сопровождается умеренными функциональными изменениями сосудистого тонуса и признаками дыхательной недостаточности. Для острого доброкачественного течения АШ характерно наличие хорошего эффекта от своевременной и адекватной терапии и благоприятный исход;
  - 3) затяжной характер течения выявляется после проведения активной противошоковой терапии, которая дает временный или частичный эффект. В последующий период симптоматики не такая острая, как при первых двух разновидностях АШ, но отличается резистентностью

к терапевтическим мерам, что нередко приводит к формированию таких осложнений, как пневмония, гепатит, энцефалит. Данное течение характерно для АШ, развившегося вследствие введения препаратов пролонгированного действия;

- 4) рецидивирующее течение характеризуется возникновением повторного шокового состояния после первоначального купирования его симптомов. Часто развивается после применения ЛС пролонгированного действия. Рецидивы по клинической картине могут отличаться от первоначальной симптоматики, в ряде случаев имеют более тяжелое и острое течение, более резистентны к терапии;
- 5) abortивное течение является наиболее благоприятным. Часто протекает в виде асфиксического варианта типичной формы АШ. Купируется достаточно быстро. Гемодинамические нарушения при этой форме АШ выражены минимально.

## Диагноз

Как правило, диагноз анафилаксии, АШ устанавливается на основании клинической картины заболевания и обстоятельств, при которых возникла реакция.

Сбор анамнеза чаще всего возможен после стабилизации состояния.

## АНАМНЕЗ

Сбор анамнеза играет важную роль для постановки диагноза «анафилактический шок», определения причин его развития и профилактики повторных реакций (С).

- Необходимо детально изучить, что предшествовало развитию анафилаксии (введение ЛС, употребление пищевого продукта, ужаление перепончатокрылыми, проведение АСИТ, физическая нагрузка, воздействие холодовых факторов и т.д.).
- Определить время возникновения анафилаксии, для которой характерно внезапное развитие клинических проявлений (минуты/часы, как правило, в течение 1 ч) после воздействия аллергена и возможно быстрое прогрессирование симптомов.
- Выявить наличие факторов, повышающих риск развития анафилактических реакций: физическая нагрузка, употребление алкоголя, прием ЛС [нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и др.], возраст, пол больного, сопутствующую патологию (БА, крапивница, мастоцитоз, инфекции и др.), стресс и т.д.

## ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Согласно международным рекомендациям врач должен подумать об анафилаксии.

1. При остром развитии реакции через несколько минут или часов после воздействия предполагаемого аллергена, характеризующейся сочетанием двух или более следующих клинических проявлений:



- а) поражение кожи и/или слизистых в виде генерализованной крапивницы, зуда и/или эритемы, отека губ, языка, нёбного язычка;
  - б) респираторные проявления: затруднение дыхания, одышка, кашель, заложенность носа, чихание, хрипы в груди, стридор, гипоксемия;
  - в) внезапное снижение АД и, как следствие, развитие коллапса, синкопальных состояний, паралича сфинктеров;
  - г) персистирующие гастроинтестинальные нарушения в виде спастических болей в животе, рвоты.
2. Наряду с этим одним из вариантов течения анафилаксии может служить острое изолированное снижение АД через несколько минут или часов после воздействия известного аллергена.

Критерии снижения АД у взрослых и детей различны:

- а) взрослые: систолическое давление ниже 90 мм рт.ст. или снижение более чем на 30% от исходного систолического АД;
- б) дети: снижение систолического АД более чем на 30% от нормы (оценивается в соответствии с возрастом<sup>1</sup>).

У новорожденных респираторные проявления встречаются чаще, чем гипотензия или шок.

Анафилактический шок (АШ) относится к наиболее тяжелым проявлениям анафилаксии.

Ведущими симптомами являются гемодинамические нарушения (резкое падение АД, развитие нарушений ритма, сердечной недостаточности), которые часто сочетаются с возникновением крапивницы, ангиотека, кожного зуда.

- Жалобы пациента (при сохраненном сознании) на беспокойство, чувство страха, тревогу, озноб, слабость, головокружение, онемение языка, пальцев, шум в ушах, ухудшение зрения, тошноту, схваткообразные боли в животе.
- Нарушения работы сердечно-сосудистой системы: резкое снижение АД, развитие острой сердечной недостаточности, нарушения ритма.
- Состояние кожных покровов и слизистых оболочек: уртикарные высыпания, ангиотеки, гиперемия, кожный зуд, на более поздних стадиях — бледность, холодный пот, цианоз губ.
- Нарушения дыхательной системы: одышка, бронхоспазм, гиперсекреция слизи, отек дыхательных путей (возможно развитие асфиксии при отеке гортани), ринит.
- Нарушение мозгового кровообращения, судороги.
- Нарушения в других органах и системах: рвота, непроизвольная дефекация, мочеиспускание, метроррагия.

Проводится контроль АД, ЧСС, ЭКГ-мониторинг, определение центрального венозного давления и (или) давления заклинивания в легочной артерии и др. (по показаниям).

Тяжесть анафилаксии определяется по стандартным критериям тяжести и оценивается по наиболее страдающей системе органов (см. табл. 2).

<sup>1</sup> Низкое систолическое давление у детей: <70 мм рт.ст. — от 1 мес до 1 года; <[70 мм рт.ст. + (2 × возраст)] — от 1 до 10 лет; <90 мм рт.ст. — от 11 до 17 лет. Первым признаком гипотонии у детей может быть быстро нарастающая тахикардия.

Таблица 2. Оценка тяжести анафилаксии

| Тяжесть | Кожа  | Желудочно-кишечный тракт  | Респираторный тракт  | Сердечно-сосудистая система  | Центральная нервная система           |
|---------|---|---|--|--|---------------------------------------|
| 1       | Внезапный зуд глаз и носа. Генерализованный зуд, эритема, крапивница, ангиоотек | Оральный зуд, чувство покалывания во рту, незначительный отек губ, тошнота и/или рвота, умеренные боли в животе | Заложенность носа и/или ринорея, чувство зуда в горле или удушье                                 | Тахикардия (повышение числа сердечных сокращений более чем на 15 уд./мин)        | Изменение активности, чувство тревоги |
| 2       | Симптомы, указанные выше  | Симптомы, указанные выше + выраженные приступообразные боли в животе, диарея, повторяющаяся рвота               | Симптомы, указанные выше + дисфония, «лающий» кашель, нарушение глотания, стрidor, одышка, хрипы | Симптомы, указанные выше   | Спутанность сознания, страх смерти    |
| 3       | Симптомы, указанные выше  | Симптомы, указанные выше + непроизвольная дефекация   | Симптомы, указанные выше + цианоз или сатурация <92%, остановка дыхания                          | Гипотензия и/или коллапс, аритмия, выраженная брадикардия и/или остановка сердца | Потеря сознания                       |

*Примечание.* 2-я и 3-я степени тяжести анафилаксии могут соответствовать клинике анафилактического шока.

Третья степень тяжести анафилаксии соответствует АШ, который в свою очередь также может иметь разную степень тяжести в зависимости от выраженности гемодинамических нарушений.

#### **Степень тяжести анафилактического шока**

1-я степень тяжести анафилактического шока: гемодинамические нарушения незначительные, АД снижено на 30–40 мм рт.ст. от исходных величин. Начало АШ может сопровождаться появлением предвестников (зуд кожи, сыпь, першение в горле, кашель и др.). Пациент в сознании, может быть возбуждение или вялость, беспокойство, страх смерти и пр. Отмечаются чувство жара, шум в ушах, головная боль, сжимающая боль за грудиной. Кожные покровы гиперемированы, возможны крапивница, ангиоотек, симптомы риноконъюнктивита, кашель и пр.

2-я степень тяжести анафилактического шока: гемодинамические нарушения более выражены. Продолжается снижение АД ниже 90–60/40 мм рт.ст. Возможна потеря сознания. У больного могут быть чувство беспокойства, страха, ощущение жара, слабость, зуд кожи, крапивница, ангиоотек, симптомы ринита, затруднение глотания, осиплость голоса (вплоть до афонии), головокружение, шум в ушах, парестезии, головная боль, боли в животе, в пояснице, в области сердца. При осмотре — кожа бледная, иногда синюшная, одышка, стридорозное дыхание, хрипы в легких. Тоны сердца глухие, тахикардия, тахикардия. Могут быть рвота, непроизвольное мочеиспускание и дефекация.

3-я степень тяжести анафилактического шока: потеря сознания, АД 60–40/0 мм рт.ст. Нередко судороги, холодный липкий пот, цианоз губ, расширение зрачков. Тоны сердца глухие, сердечный ритм неправильный, пульс нитевидный.

4-я степень тяжести анафилактического шока: АД не определяется. Тоны сердца и дыхание не прослушиваются.

## ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение лабораторных тестов для подтверждения анафилаксии целесообразно лишь в оптимальные сроки после начала развития реакции (В):

- двукратное определение уровня сывороточной триптазы, забор крови должен проводиться через 15 мин–3 ч после возникновения первых симптомов анафилаксии (максимум до 6 ч после развития реакции);
- для определения уровня сывороточного гистамина забор крови должен осуществляться в течение 15–60 мин после возникновения первых симптомов анафилактической реакции.

Увеличение уровня концентрации гистамина и триптазы наиболее типично при развитии анафилаксии на фоне парентерального введения аллергена (введение ЛС, инсектная аллергия).

Данные методы малоинформативны в случае пищевой анафилаксии.

Нормальные уровни гистамина и триптазы, определяемые в оптимальные сроки, не исключают диагноза анафилаксии.

Через 1,5–2 мес после перенесенного эпизода анафилаксии показано обследование у врача аллерголога-иммунолога для определения возможной причины анафилактической реакции.

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз анафилактических реакций проводится с заболеваниями, для которых характерны схожие симптомы со стороны различных органов и систем:

- острый бронхоспазм при бронхиальной астме, острая крапивница или обострение хронической рецидивирующей крапивницы и пр.;
- системный мастоцитоз;

- другие виды шока (кардиогенный, септический и пр.);
- другие острые состояния, сопровождающиеся артериальной гипотонией, нарушением дыхания и сознания: острая сердечно-сосудистая недостаточность, инфаркт миокарда, синкопальные состояния, ТЭЛА, эпилепсия, солнечный и тепловой удары, гипогликемия, гиповолемия, передозировка ЛС, аспирация и др.;
- вазовагальные реакции;
- психогенные реакции (истерия, панические атаки).

## **Показания к консультации других специалистов**

**Показания к консультации других специалистов при развитии осложнений анафилактического шока:**

- кардиолога;
- невролога;
- отоларинголога;
- офтальмолога;
- эндокринолога;
- гастроэнтеролога;
- нефролога;
- гепатолога;
- гематолога и др.

## **Лечение**

При лечении анафилаксии скорость оказания помощи является критическим фактором (А).

Препарат выбора — раствор **эпинефрина** (Адреналина<sup>▲</sup>) 0,1%, все остальные ЛС и лечебные мероприятия рассматриваются как вспомогательная терапия.

Чем короче период до развития выраженной гипотонии, дыхательной и сердечной недостаточности от начала поступления в организм аллергена, тем неблагоприятней прогноз, и летальность достигает 90%. Обязательно ведение письменного протокола по оказанию первой медицинской помощи при анафилактическом шоке.

**Начинать выполнять пункты 1, 2, 3, 4, 5 — одновременно!**

**Последовательность экстренных мероприятий по купированию анафилаксии.**

1. Прекратить поступление предполагаемого аллергена в организм (остановить введение ЛС, удалить жало и др.). В случае введения ЛС или ужаления в конечность выше места введения необходимо наложить венозный жгут для уменьшения поступления препарата в системный кровоток. Приложить лед к месту инъекции ЛС, ужаления перепончатокрылых.
2. Оценить кровообращение, дыхание, проходимость дыхательных путей, сознание, состояние кожи и массу тела пациента.

3. Срочно вызвать реанимационную бригаду (если это возможно) или скорую медицинскую помощь (если вы вне медицинского учреждения).
4. **Максимально быстро** ввести в/м в середину переднелатеральной поверхности бедра **эпинефрин** (Адреналин<sup>®</sup>) в дозе 0,01 мг/кг в концентрации 1 мг/мл (разведение 1:1000), максимальная доза 0,5 мг для взрослых и 0,3 мг (В) для детей. При внутримышечном введении эпинефрина препарат действует быстрее, чем при подкожном его введении. При необходимости введение эпинефрина (Адреналина<sup>®</sup>) можно повторить через 5–15 мин. Большинство пациентов отвечают на первую или вторую дозу эпинефрина (Адреналина<sup>®</sup>).
5. Уложить больного на спину, приподнять нижние конечности, повернуть его голову в сторону, выдвинув нижнюю челюсть для предупреждения западения языка, асфиксии и аспирации рвотных масс. Если у больного есть съемные зубные протезы, их необходимо удалить.

**Нельзя поднимать пациента или переводить его в положение сидя, так как это в течение нескольких секунд может привести к фатальному исходу.**

- ✧ Необходим контроль и обеспечение проходимости верхних дыхательных путей. В случаях нарушения проходимости дыхательных путей вследствие западения языка в результате нарушения сознания необходимо выполнить тройной прием Сафара (в положении пациента лежа на спине переразгибают голову в шейно-затылочном сочленении, выводят вперед и вверх нижнюю челюсть, приоткрывают рот), при возможности вводят воздуховод или интубационную трубку. У больных с нарушением проходимости дыхательных путей вследствие отека глотки и гортани необходимо как можно быстрее интубировать трахею. В случаях невозможности или затруднений при интубации выполнить коникотомию (экстренное рассечение мембраны между щитовидным и перстневидным хрящами).
  - ✧ После восстановления проходимости дыхательных путей необходимо обеспечить дыхание чистым кислородом.
6. Обеспечить поступление к больному свежего воздуха или ингалировать кислород (6–8 л/мин) (по показаниям). Кислород поступает через маску, носовой катетер или через воздуховодную трубку, которую устанавливают при сохранении спонтанного дыхания и отсутствии сознания. Перевод больных на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) показан при отеке гортани и трахеи, некупируемой гипотонии, нарушении сознания, стойком бронхоспазме с развитием дыхательной недостаточности, некупирующемся отеке легких, развитии коагулопатического кровотечения.
  7. Наладить внутривенный доступ. Если препарат вводился в/в, то необходимо сохранить доступ. Вводить 1–2 литра 0,9% раствора хлорида натрия (то есть для взрослого 5–10 мл/кг в первые 5–10 мин; для ребенка — 10 мл/кг).
  8. Будьте готовы до приезда скорой помощи или прибытия реанимационной бригады к проведению сердечно-легочной реанимации.
    - ✧ Взрослым необходимо проводить компрессию грудной клетки (непрямой массаж сердца) с частотой 100–120 в минуту на глубину 5–6 см; детям — 100 в минуту на глубину 5 см (младенцам 4 см). Соотношение вдохов с компрессией грудной клетки — 2:30.

9. Мониторировать АД, пульс, частоту дыхательных движений. При отсутствии монитора для измерения АД — подсчет пульса вручную каждые 2–5 мин. По возможности контроль уровня оксигенации.

Транспортировать больного в отделение реанимации.

#### **Дальнейшая тактика ведения при развитии АШ**

1. При неэффективности проводимой терапии эпинефрин (Адреналин<sup>А</sup>) может вводиться в/в струйно [1 мл раствора эпинефрина (Адреналин<sup>А</sup>) 0,1% разводят в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия], вводят дробно, в течение 5–10 мин, и/или начинают в/в капельное введение эпинефрина (Адреналин<sup>А</sup>) (0,1% — 1 мл в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия) с начальной скоростью введения 30–100 мл/час (5–15 мкг/мин), титруя дозу в зависимости от клинического ответа или побочных эффектов эпинефрина (Адреналин<sup>А</sup>).

При отсутствии периферических венозных доступов эпинефрин (Адреналин<sup>А</sup>) можно вводить в бедренную вену или другие центральные вены.

2. В наиболее тяжелых случаях рекомендовано перейти на в/в капельное введение прессорных аминов:

- норэпинефрин (Норадреналин<sup>А</sup>) в/в капельно 2–4 мг (1–2 мл 0,2% раствора), разведя в 500 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора хлорида натрия, со скоростью инфузии 4–8 мкг/мин до стабилизации АД;
- допамин 400 мг растворяют в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы с начальной скоростью введения 2–20 мкг/кг в минуту, титруя дозу, чтобы систолическое давление было более 90 мм рт.ст. При тяжелом течении анафилаксии доза может быть увеличена до 50 мкг/кг в минуту и более. Суточная доза 400–800 мг (максимальная — 1500 мг).

При стабилизации гемодинамических показателей рекомендовано постепенное снижение дозы.

*Длительность введения прессорных аминов определяется гемодинамическими показателями. Подбор препарата, скорости его введения осуществляется в каждой конкретной ситуации индивидуально. Отмена адреномиметиков производится после стойкой стабилизации АД.*

3. В зарубежной литературе имеются данные об использовании глюкагона у пациентов с резистентностью к адреномиметикам. Это часто отмечается у больных, получавших β-блокаторы до развития АШ. Глюкагон вводится в дозе 1–5 мг (у детей 20–30 мг/кг, максимально 1 мг) внутривенно в течение 5 мин, затем в титруемой дозе 5–15 мкг/мин в зависимости от ответа на проводимую терапию. Необходимо помнить, что глюкагон может вызывать рвоту и, как следствие, возникновение аспирации, поэтому рекомендуется положить пациента на бок.

4. Для ликвидации гиповолемии показана инфузионная терапия (коллоидные и кристаллоидные растворы):

- декстран, средняя молекулярная масса 35 000–45 000 дальтон;
- 0,9% раствор натрия хлорида или другие официальные изотонические растворы.

## 5. К препаратам второго ряда относятся:

- системные глюкокортикоиды (С) с введением в начальной дозе: дексаметазон 8–32 мг внутривенно капельно, преднизолон 90–120 мг внутривенно струйно, метилпреднизолон 50–120 мг внутривенно струйно взрослым, бетаметазон 8–32 мг внутривенно капельно и др.; для детей: преднизолон 2–5 мг/кг, метилпреднизолон 1 мг/кг, максимум 50 мг, бетаметазон 20–125 мкг/кг или 0,6–3,75 мг/мл через 12 или 24 ч. Длительность и доза глюкокортикоидов подбирается индивидуально в зависимости от тяжести клинических проявлений. Пульс-терапия глюкокортикоидами нецелесообразна.
- $\beta_2$ -агонисты назначаются при сохраняющемся бронхоспазме, несмотря на введение эпинефрина: через небулайзер раствор сальбутамола 2,5 мг/2,5 мл, аминофиллин 5–6 мг/кг внутривенно в течение 20 мин.
- Применение блокаторов H1-гистаминовых рецепторов (С) [клемастин, хлоропирамин (Супрастин\*), дифенгидрамин и др.] возможно только на фоне полной стабилизации гемодинамики и при наличии показаний. Рекомендуются дозировки: клемастин 0,1% — 2 мл (2 мг) взрослым для внутривенного или внутримышечного введения, детям — внутримышечно по 25 мкг/кг в сутки, разделяя на 2 инъекции; хлоропирамин (Супрастин\*) 2% — 1 мл (20 мг) для внутривенного или внутримышечного введения 1–2 мл взрослым, детям начинают лечение с дозы 5 мг (0,25 мл); дифенгидрамин для взрослого 25–50 мг, для ребенка весом менее 35–40 кг — 1 мг/кг, максимум 50 мг.

6. Хирургическое лечение проводится при развитии отека гортани — трахеостомия.

Длительность наблюдения и мониторинга состояния пациента зависит от тяжести развития, особенностей течения анафилаксии. Проводить мониторинг гемодинамических показателей необходимо в течение 12–24 ч.

При постановке диагноза анафилактического шока наблюдение в стационаре не менее 2–3 сут, даже если удалось быстро стабилизировать АД, так как существует опасность рецидива клинических проявлений. Возможно развитие поздних осложнений: демиелинизирующего процесса, аллергического миокардита, гепатита, неврита и др. В течение 3–4 нед могут сохраняться нарушения функции различных органов и систем.

Данные по силе рекомендаций мероприятий, необходимых в лечении анафилаксии, представлены в табл. 3.

## Чего нельзя делать

1. Нельзя назначать ЛС, ставшее причиной развития анафилаксии, комбинированные средства, содержащие данное ЛС, и препараты с перекрестно-реагирующими свойствами.
2. Нельзя использовать ЛС, содержащие пыльцу растений, у больных с подтвержденной сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам.
3. Нельзя употреблять пищевой продукт, содержащий аллерген (в том числе в следовых количествах), ставший причиной развития анафилаксии.

Таблица 3. Экстренная терапия анафилаксии

| Рекомендации  | Сила рекомендации |
|---|-------------------|
| <b>Первая линия мероприятий</b>   |                   |
| Препаратом первой линии в лечении анафилаксии является <b>эпинефрин (Адреналин<sup>а</sup>)</b> . Своевременное введение эпинефрина (Адреналина <sup>а</sup> ) оказывает решающее действие в купировании симптомов анафилаксии и спасении жизни пациента                                | C                 |
| Введение <b>эпинефрина (Адреналина<sup>а</sup>)</b> осуществляется в/м в середину переднелатеральной поверхности бедра  | B                 |
| При необходимости повторного введения <b>эпинефрина (Адреналина<sup>а</sup>)</b> интервал между инъекциями должен составлять не менее 5 мин   | D                 |
| При неэффективности 2 доз и более в/м инъекций <b>эпинефрина (Адреналина<sup>а</sup>)</b> возможно его в/в введение под медицинским наблюдением и с мониторингом сердечно-сосудистой системы в условиях отделения интенсивной терапии   | D                 |
| Возможность раннего введения <b>эпинефрина (Адреналина<sup>а</sup>)</b> (при развитии аллергической реакции, близкой к анафилактической) может рассматриваться индивидуально  | D                 |
| Прекратить поступление предполагаемого аллергена в организм, если возможно  | D                 |
| <b>Вторая линия мероприятий</b>   |                   |
| Вызвать реанимационную бригаду и оценить состояние пациента   | D                 |
| Расположение пациента должно быть лежа на спине, в случае нестабильности АД — с приподнятыми нижними конечностями   | D                 |
| Всем пациентам с анафилаксией необходимо обеспечить поступление кислорода через маску   | D                 |
| При нестабильности АД возможно проведение инфузионной терапии (кристаллоиды 20 мл/кг)   | D                 |
| Системные ГКС могут быть использованы для профилактики поздних реакций анафилаксии (поздних респираторных симптомов, рецидива гипотонии). Возможно применение высоких доз ингаляционных кортикостероидов через небулайзер для облегчения симптомов обструкции верхних дыхательных путей | D                 |
| Применение ингаляционно $\beta_2$ -агонистов короткого действия возможно в качестве дополнительной меры для купирования бронхообструкции  | D                 |



| Рекомендации   | Сила рекомендации |
|--|-------------------|
| <b>Третья линия мероприятий</b>  |                   |
| Пероральное использование блокаторов H1(H2)-гистаминовых рецепторов у пациентов возможно при купировании симптомов со стороны кожи и/или слизистой оболочки  | B                 |
| <b>Мониторинг</b>  |                   |
| Длительность наблюдения и мониторинга за состоянием пациента с анафилаксией, протекающей с респираторными симптомами, составляет 6–8 ч, в случае наличия симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы — 12–24 ч  | D                 |
| Пациенту после перенесенной анафилактической реакции при выписке из стационара должен быть выписан рецепт на эпинефрин ( <b>Адреналин*</b> )   | D                 |
| Пациенты после перенесенной анафилактической реакции должны быть проинформированы в отношении данного диагноза и направлены на консультацию и обследование к врачу аллергологу-иммунологу. Пациент должен всегда иметь при себе паспорт больного с АЗ с указанием причинно-значимых аллергенов, знать четкий алгоритм действий при подозрении на анафилаксию, всегда иметь возможность доступа к раствору эпинефрина ( <b>Адреналина*</b> ) и знать правила его введения | D                 |

- Нельзя начинать лечение анафилаксии с второстепенных препаратов ( $\beta_2$ -агонисты, блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, системных ГКС), которые могут быть эффективны только после инъекции эпинефрина (**Адреналина\***).
- При развитии анафилактической реакции нельзя поднимать пациента или переводить его в положение сидя.

## Приложение. Противошоковый набор для оказания помощи при анафилактическом шоке

- Раствор эпинефрина (**Адреналин\***) (0,1%, 1 мг/мл) в ампулах № 10.
- Раствор норэпинефрина (**Норадреналина\***) 0,2% в ампулах № 10.
- Раствор фенилэфрина (**Мезатона\***) 1% в ампулах № 5.
- Раствор допамина 5 мл (200 мкг) в ампулах № 5.
- Раствор хлоропирамина (**Супрастина\***) 2% в ампулах № 10.
- Раствор клемастина (**Тавегила\***) 0,1% в ампулах № 10.
- Раствор преднизолона (30 мг) в ампулах № 10.

8. Раствор дексаметазона (4 мг) в ампулах № 10.
9. Гидрокортизон гемисукцинат<sup>®</sup> или гидрокортизон (Солу-Кортеф<sup>®</sup>) 100 мг — № 10 (для внутривенного введения).
10. Раствор аминофиллина (Эуфиллина<sup>®</sup>) 2,4% в ампулах № 10.
11. Сальбутамол аэрозоль для ингаляций дозированный 100 мкг/доза № 2.
12. Раствор диазепама (Реланиум<sup>®</sup>, Седуксен<sup>®</sup>) 0,5% в ампулах № 5.
13. Раствор декстрозы (Глюкозы<sup>®</sup>) 40% в ампулах № 20.
14. Раствор натрия хлорида 0,9% в ампулах № 20.
15. Раствор декстрозы (Глюкозы<sup>®</sup>) 5% — 250 мл (стерильно) № 2.
16. Раствор натрия хлорида 0,9% — 400 мл № 2.
17. Раствор атропина 0,1% в ампулах № 5.
18. Жгут № 1.
19. Этанол (Спирт этиловый<sup>®</sup>) 70% — 100 мл.
20. Перчатки медицинские одноразовые 2 пары.
21. Шприцы одноразового пользования 1 мл, 2 мл, 5 мл, 10 мл и иглы к ним по 5 шт.
22. В/в катетер или игла (калибром G14—18; 2,2—1,2 мм) № 5.
23. Система для в/в капельных инфузий № 2.
24. Роторасширитель № 1.
25. Языкодержатель № 1.
26. Воздуховод.
27. Скальпель № 1.
28. Пузырь со льдом № 1.
29. Аппарат дыхательный ручной (тип Амбу).

# ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С АНГИОТЕКОМ

## Методология

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:** доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных EMBASE и PubMed/MEDLINE, данные отечественных и международных согласительных документов по крапивнице/ангиотеку (BSACI guideline, definition, classification and diagnosis of urticaria and angio-oedema, 2007; EAACI/Global Allergy and Asthma European Network/European Dermatology Forum/WAO guidelines on urticaria 2006, 2009); Bowen T. et al. Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema, J Aller Clin Immunol 2010; Российский национальный согласительный документ «Крапивница и ангиотек», 2007.

2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Tom Bowen, Marco Cicardi et al. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2010, 6:24; Review of Recent Guidelines and Consensus Statements on Hereditary Angioedema Therapy with Focus on Self-Administration. M. Cicardi, T.J. Craig, I. Martinez-Saguer et al. Int Arch Allergy Immunol 2013; 161 (suppl. 1): 3–9; Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. M. Cicardi, K. Bork, T. Caballero et al. (Hereditary Angioedema International Working Group) Allergy 67 (2012), 147–157.

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:** настоящие клинические рекомендации, основаны на доказательствах, ранжированы по уровню достоверности (см. табл. 1). Выделяли четыре уровня достоверности данных — А, В, С и D.

**Таблицы доказательств:** таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

**Таблица 1.** Рейтинговая схема оценки достоверности данных

| <b>Уровень достоверности</b> |                              | <b>Описание уровней достоверности</b>  |
|------------------------------|------------------------------|--|
| A                            | Высокая достоверность        | Основана на заключениях систематических обзоров рандомизированных контролируемых испытаний. Систематический обзор получают путем системного поиска данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения результатов методом метаанализа |
| B                            | Умеренная достоверность      | Основана на результатах по меньшей мере нескольких независимых рандомизированных контролируемых клинических испытаний  |
| C                            | Ограниченная достоверность   | Основана на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации  |
| D                            | Неопределенная достоверность | Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют   |

**Метод валидации рекомендаций:**

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

**Описание метода валидации рекомендаций:** настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в рекомендации изменения регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

**Экономический анализ:** анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Консультация и экспертная оценка:** последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на конгрессе \_\_\_\_\_ 20 г. Предварительная версия была

выставлена для широкого обсуждения на сайте РААКИ для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

**Рабочая группа:** для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

## Определение

АО (синоним: ангионевротический отек) — локализованный транзиторный остро возникающий, склонный к рецидивированию отек кожи или слизистых оболочек. Ключевую роль в развитии АО играют вазоактивные вещества: гистамин, триптаза, простагландин, брадикинин, которые приводят к обратимому увеличению проницаемости эндотелия. Обычно проявления сохраняются от 2 ч до нескольких дней и в большинстве случаев проходят бесследно, без дополнительной терапии.

## Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

- T78.3. Ангионевротический отек.
- D84.1. Дефект в системе комплемента.

## Профилактика

- С осторожностью используют ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (эпросартан, телмисартан, валсартан) у больных с АО в анамнезе<sup>D</sup>, у лиц с семейным анамнезом АО<sup>B</sup>.
- Больным с наследственным ангиоотеком (НАО) запрещено использование ингибиторов АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (эпросартан, телмисартан, валсартан)<sup>A</sup>.
- Исключить из рациона продукты с доказанным аллергическим механизмом развития АО<sup>B</sup>.
- Пациентам с АО на ЛС в анамнезе запрещается использование препаратов со сходной химической структурой<sup>B</sup>.
- Лицам с НАО, по возможности, необходимо избегать необоснованных оперативных вмешательств и травм, простудных заболеваний, стрессовых ситуаций, воздействия холодового фактора, интенсивной физической нагрузки<sup>B</sup>.

- Женщинам с АО в анамнезе следует с осторожностью назначать гормонально-заместительную терапию.
- Женщинам с НАО запрещена гормонально-заместительная терапия<sup>В</sup>.
- При наличии АО следует с осторожностью назначать активаторы плазминогена [стрептокиназа, алтеплаза (Актилизе<sup>®</sup>) и др.].

## **Скрининг (возможен только для наследственного ангиоотека)**

- Обследование родителей, братьев, сестер, детей пациентов с НАО для определения концентрации С4-компонента комплемента, концентрации и функциональной активности С1-ингибитора.
- Исследование функциональной активности С1-ингибитора<sup>Д</sup>.
- Проведение генетической консультации членам семьи больного<sup>В</sup>.

### **В настоящее время условно выделяют три группы АО по патогенезу.**

- АО, обусловленные высвобождением **гистамина**, по этиологии, патогенезу и методам лечения аналогичны крапивнице (см. клинические рекомендации по крапивнице) (Т78.3).
- АО, обусловленные высвобождением **брадикинина** (АО, связанные с нарушением в системе комплемента, врожденный дефект АПФ, идиопатические) (D84.1).
- Смешанные, когда в развитии отека участвуют гистамин и брадикинин (у таких больных патогенез заболевания может быть смешанным, и им требуется комбинированная терапия).

АО, обусловленные высвобождением брадикинина, имеют принципиально иные механизмы развития, особенности клинического течения и лечения (рис. 1). Патогенез этих отеков связан с отсутствием или снижением уровня либо функциональной активности С1-ингибитора, как наследственного, так и приобретенного генеза (идиопатические и за счет наличия антител к С1-ингибитору), что приводит к накоплению брадикинина и как следствие — развитию отека. Редко встречается врожденный дефицит АПФ, что тоже приводит к накоплению брадикинина.

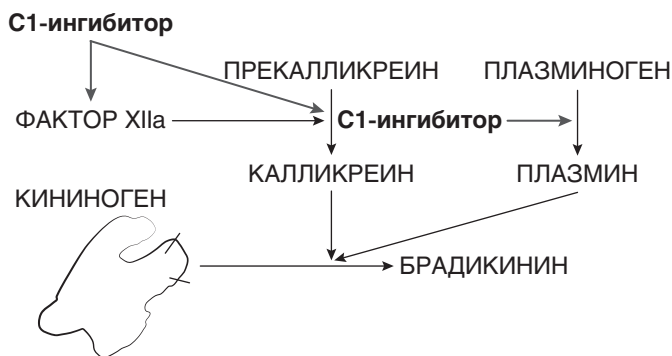
## **Классификация**

### **КЛАССИФИКАЦИЯ АНГИОТЕКОВ, СВЯЗАННЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА (D84.1)**

#### **■ НАО**

- ✧ **НАО 1-го типа** (85% случаев). У пациента отмечается дефицит С1-ингибитора в плазме, обусловленный нефункционирующим геном. При этом уровень С1-ингибитора может варьировать от неопределяемого до менее 30% от нормального. Имеет аутосомно-доминантное наследование.
- ✧ **НАО 2-го типа** (15% случаев). У пациента вырабатывается нормальное или повышенное количество С1-ингибитора, но снижена его

### Точки приложения С1-ингибитора



**Рис. 1.** Точки приложения С1-ингибитора. С1-ингибитор предотвращает переход прекалликреина в калликреин, плазминогена в плазмин, активацию XII фактора свертывающей системы крови. При недостатке С1-ингибитора происходит накопление брадикинина. Брадикинин увеличивает проницаемость сосудистой стенки, вызывает экстравазацию, в конечном итоге развивается отек

функциональная активность. Имеет аутосомно-доминантное наследование.

- ✧ **НАО 3-го типа** (эстрогензависимый, распространенность неизвестна) — недавно описанное заболевание. Считается, что он связан с генетическим нарушением контроля XII фактора свертывания крови. Несмотря на то что эстрогены (как описывалось выше) играют огромную роль в увеличении частоты и тяжести рецидивов при любой форме НАО, отличительной особенностью НАО 3-го типа является нормальный уровень С1-ингибитора и его функциональной активности. При эстрогензависимом НАО клинические симптомы идентичны таковым при первых двух типах наследственных комплементзависимых отеков. Его особенностью является зависимость симптомов от высокого уровня эстрогенов, и, соответственно, для него характерны обострения во время беременности, при применении пероральных контрацептивов или заместительной терапии эстрогенами при лечении климактерического синдрома. Преимущественно болеют женщины.

#### ■ Приобретенный ангиоотек (ПАО).

- ✧ **Тип 1:** дефицит С1-ингибитора у больных с лимфопролиферативными заболеваниями или другими злокачественными новообразованиями.
- ✧ **Тип 2:** наличие в сыворотке пациента одномоментно как аутоантител к С1-ингибитору (часто моноклональных), так и циркулирующего С1-ингибитора низкомолекулярной массы с весом 95 килодальтон. Может встречаться у гетерогенной группы больных (заболевания соединительной ткани, онкологическая патология, заболевания печени) и у лиц без признаков каких-либо заболеваний.

## АНГИОТЕКИ, НЕ СВЯЗАННЫЕ С ПАТОЛОГИЕЙ В СИСТЕМЕ КОМПЛЕМЕНТА (Т78.3)

- АО, вызванные высвобождением вазоактивных медиаторов из тучных клеток, в 50% случаев сопровождают крапивницу; в этом случае крапивница и АО имеют общую этиологию, патогенез, лечение и прогноз.
- АО, вызванные повышением активности сосудорасширяющих кининовых механизмов. Ингибиторы АПФ снижают содержание ангиотензина II, повышают уровень брадикинина. Блокаторы рецепторов ангиотензина II реже вызывают АО, хотя не доказано влияние этих препаратов на метаболизм кининов.
- Эпизодический АО с эозинофилией — редкий вид заболевания, характеризующийся эпизодами АО, крапивницы, кожного зуда, лихорадки, повышения массы тела и уровня сывороточного IgM, лейкоцитозом с эозинофилией (до 80%) с благоприятным прогнозом.

## Диагностика

Диагноз АО ставится на основании сбора анамнеза и данных физического обследования.

### АНАМНЕЗ

1. В пользу наследственного ангионевротического отека свидетельствуют следующие данные.
  - ✧ Семейный анамнез отеков различной локализации, особенно случаи гибели родственников от отека гортани.
  - ✧ Частые госпитализации с клиникой «острого живота» без подтверждения этого диагноза (боли вызывает отек стенки кишки).
  - ✧ Связь отеков с механическим воздействием (ударом, укусом, травмой). В таких случаях удар в живот может вызвать клиническую картину «острого живота» без повреждения внутренних органов. Отек гортани часто возникает при стоматологических манипуляциях. Связь с травмой, физическим и эмоциональным напряжением, острыми респираторными заболеваниями позволяет, в первую очередь, думать о наличии НАО.
  - ✧ Ухудшение течения заболевания во время беременности (особенно при плоде женского пола), на фоне приема эстрогенсодержащих препаратов.
2. Наличие лихорадки, потери массы тела, миалгий, артралгий у больных с приобретенным дефицитом C1-ингибитора требует исключения лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний<sup>C</sup>.
3. Важнейшим аспектом является пищевой, лекарственный и общий медицинский анамнез.
  - ✧ Многие случаи крапивницы, вызванные пищевыми продуктами, пищевыми добавками, ЛС или инфекцией, сопровождаются АО<sup>D</sup>.
  - ✧ Прием ингибиторов АПФ<sup>C</sup> и блокаторов рецепторов ангиотензина IIС может быть причиной развития АО.



4. АО, не связанные с врожденной или приобретенной патологией комплемента, сопровождаются крапивницей в 50% случаев<sup>D</sup>.
5. Важным диагностическим критерием является характер отека (цвет, наличие зуда или жжения, плотность, время развития, сроки купирования симптомов).

## ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

- Детализация особенностей отека (локализация, размер, плотность, цвет, температура отека и окружающих тканей), характер дермографизма.
- Тщательный общий осмотр для выявления лимфаденопатии, спленомегалии, артропатии и другой патологии, возможно, являющейся причиной АО.
- Осмотр доступных обследованию верхних дыхательных путей, оценка звучности голоса, возможности глотания для исключения развивающегося и угрожающего жизни отека ротоглоточной области.
- Измерение АД, частоты сердечных сокращений.
- Измерение температуры тела.

Особенности АО, связанные с участием в формировании симптомов медиатора — брадикинина:

- доступный осмотру отек бледный и незудящий, плотный, при надавливании на него не остается ямки;
- возможно наличие покалывания, жжения, болезненности в месте отека;
- в ряде случаев характерно наличие «предвестников» отеков;
- отеки развиваются в течение нескольких часов и могут сохраняться до нескольких суток;
- при оперативном вмешательстве по поводу диагноза «острый живот» у больного выявляют отек участка кишки и асцитический выпот;
- при отеке мочевыводящей путей возникает задержка мочи;
- сильные головные боли наблюдаются при отеке мозговых оболочек;
- возможны потенциально фатальный отек гортани<sup>C</sup>;
- крапивница, как правило, отсутствует;
- неэффективно введение ГКС, АГП.

Для АО, основным медиатором которых является гистамин, характерно:

- в 50% случаев АО сопровождается крапивницей<sup>D</sup>;
- отек горячий, гиперемированный;
- отек редко развивается быстро, не бывает фатальным;
- симптомы могут сохраняться от нескольких часов до суток;
- как правило, отмечается хороший эффект от введения системных ГКС, АГП;
- сочетание отека с резким снижением АД, крапивницей, бронхоспазмом, болями в животе, дефекацией, мочеиспусканием, кровянистыми выделениями из влагалища является признаком анафилактической реакции.

### Обследования:

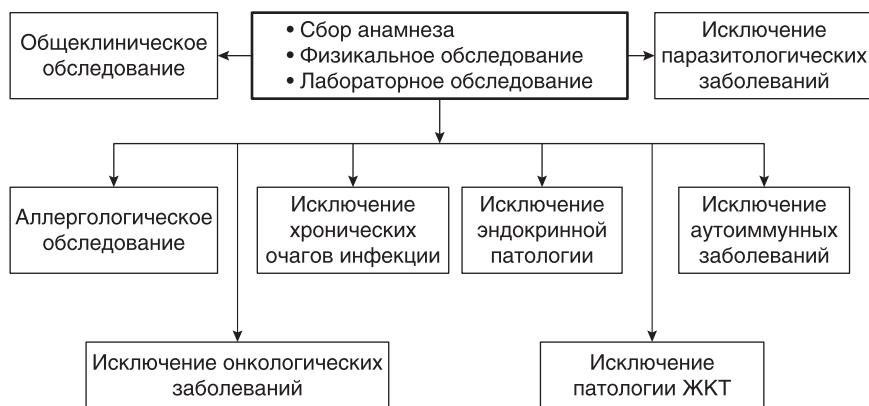
- АО, не связанные с патологией системы комплемента, требуют следующего обследования:
  - 1) общий анализ крови;
  - 2) общий анализ мочи;

- 3) биохимический анализ крови;
  - 4) обследования для исключения возможной причины АО по показаниям;
- для исключения АО, связанных с патологией системы комплемента, необходимо:
    - ✧ исследовать уровни С4-компонента системы комплемента;
    - ✧ определить уровень и функциональную активность С1-ингибитора;
    - ✧ определить наличие антител к С1-ингибитору;
    - ✧ определение уровня С1q;
    - ✧ определить уровень С1-ингибитора низкомолекулярной массы с весом 95 килодальтон.

Объем обследования и его целесообразность определяет врач аллерголог-иммунолог.

- Уровень С1q. Содержание С4-компонента снижено при НАО<sup>D</sup>.
- Если концентрации С4-компонента и С1-ингибитора нормальны, вероятны НАО типа III<sup>B</sup>, пищевая аллергия, АО, вызванный ингибиторами АПФ, или идиопатический АО<sup>D</sup>.
- Нормальное содержание С1-ингибитора при снижении его функциональной активности и концентрации С4-компонента является признаком НАО типа II<sup>D</sup>.
- Если содержание С4-компонента и С1-ингибитора снижено, а концентрация С1q-компонента нормальная или повышена, то речь идет о НАО типа I.
- Выявление антител к С1-ингибитору может быть при ПАО II типа.
- Снижение содержания С4, нарастание уровня С1q-компонента, а также снижение качественных и количественных показателей С1-ингибитора характерны для НАО типа 1 и 2.

Таким образом, алгоритм обследования больных с АО может быть различен и зависит от данных анамнеза, клинической картины (рис. 2, 3) и лабораторных показателей (табл. 2).



**Рис. 2.** Алгоритм обследования больных с ангиоотексом (Т78.3)

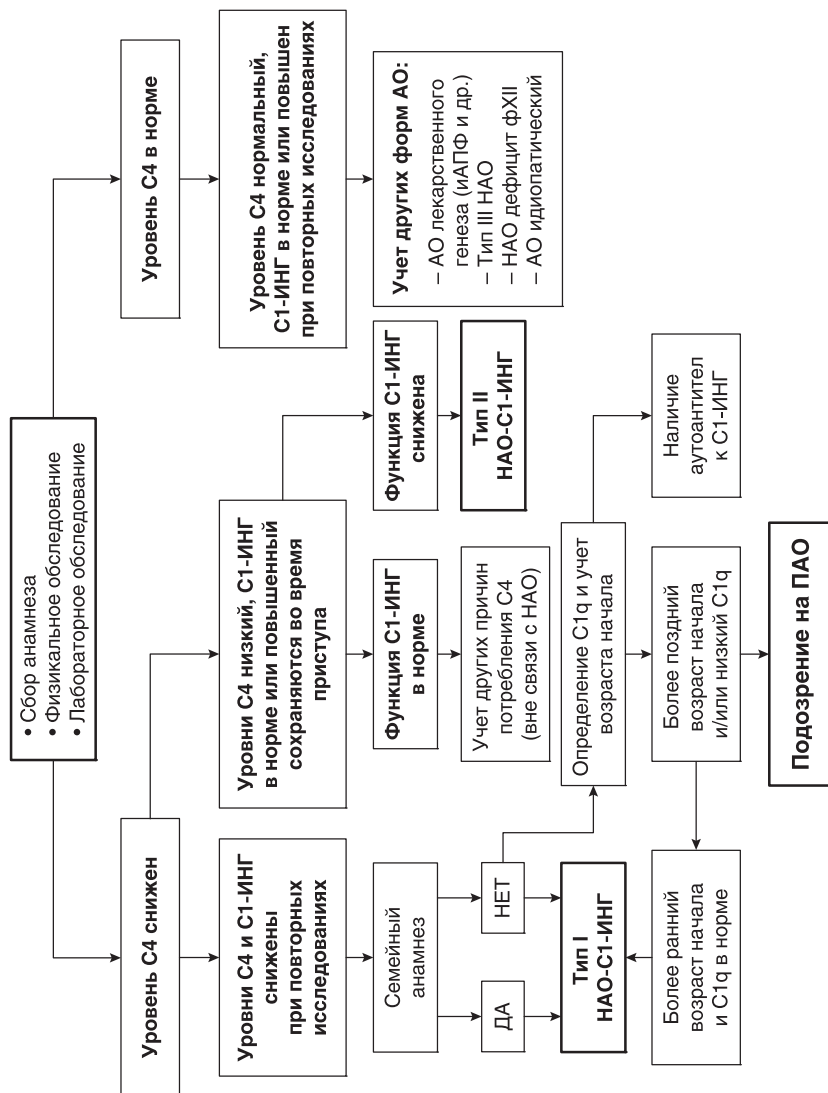


Рис. 3. Алгоритм обследования больных с ангиоотекотом (D84.1)

**Таблица 2.** Лабораторная диагностика наследственного и приобретенного ангионевротического отека

| <b>Результаты лабораторных исследований при наследственном (НАО) и приобретенном ангионевротическом отеке (ПАО)</b> |                  |                        |                    |                  |                       |
|---|------------------|------------------------|--------------------|------------------|-----------------------|
|   | <b>I тип НАО</b> | <b>II тип НАО</b>      | <b>III тип НАО</b> | <b>I тип ПАО</b> | <b>II тип ПАО</b>     |
| Концентрация С1-ингибитора  | <30%             | Нормальная или высокая | Нормальная         | <50%             | Низкая или нормальная |
| Активность С1-ингибитора  | <30%             | <30%                   | Нормальная         | Низкая           | Низкая                |
| Концентрация С4   | Низкая           | Низкая                 | Нормальная         | <30%             | <30%                  |
| Концентрация С1q  | Нормальная       | Нормальная             | Нормальная         | <30%             | Низкая                |
| С1-ингибитор низкомолекулярной массы с весом 95 килодальтон   | –                | –                      | –                  | Отсутствует      | Имеется               |
| Антитела к С1-ингибитору  | –                | –                      | –                  | –                | Имеются               |

## Показания к консультации специалиста

- Больных с диагнозом АО направляют к аллергологу для проведения дифференциальной диагностики разных видов АО, определения возможностей обследования и тактики лечения.
- При подозрении на аутоиммунное заболевание, лимфому, при необходимости изменения гипотензивной терапии при АО, вызванном ингибиторами АПФ, требуется консультация ревматолога, гематолога, кардиолога соответственно.
- Больного с отеком гортани госпитализируют в оториноларингологическое или реанимационное отделение в острой ситуации с последующей консультацией аллерголога-иммунолога после стабилизации состояния.
- При абдоминальном синдроме необходима консультация хирурга.
- В тех случаях, когда АО возникает на фоне онкологических заболеваний, паразитарных инфекций, эндокринопатологии, проводят консультации узких специалистов (онколог, паразитолог, эндокринолог).

## Особенности различных форм ангиотека

### НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИОТЕК

Для I и II типов характерны следующие проявления.

- Семейный анамнез у 80% больных.
- Рецидивирующие отеки, как правило, в 80% до 18 лет, отсутствие кожного зуда и уртикарных элементов.

- Отсутствие или слабый ответ на терапию глюкокортикоидами.
- Снижение концентрации или функциональной активности С1-ингибитора, низкий уровень С4-компонента, нормальный уровень С1q-компонента<sup>D</sup>.
- Фатальные отеки в области гортани в семейном анамнезе<sup>B</sup>.

Признаки III типа:

- преимущественно болеют женщины;
- нормальный уровень С1-ингибитора, С4- и С1q-компонентов<sup>B</sup>.

## **ПРИБРЕТЕННЫЙ АНГИОТЕК**

- Тип 1 ПАО: дефицит С1-ингибитора у больных с лимфопролиферативными заболеваниями. Тип 1 часто диагностируют у больных лейкозами и лимфомами, парапротеинемией.
- Тип 2 ПАО характеризуется наличием в сыворотке пациента одномоментно как аутоантител к С1-ингибитору (часто моноклональных), так и циркулирующего С1-ингибитора низкомолекулярной массы с весом 95 килодальтон у гетерогенной группы больных (встречается при заболеваниях соединительной ткани и других аутоиммунных болезнях, онкологической патологии, заболеваниях печени и у лиц без признаков каких-либо заболеваний). С терапевтической точки зрения принципиально важно уточнить диагноз для назначения правильного лечения. В отличие от других форм в этой группе эффективны глюкокортикоиды и цитостатики. Может отмечаться низкое содержание С1q-, С4-компонентов, снижение концентрации и функциональной активности С1-ингибитора<sup>C</sup>.

## **АНГИОТЕКИ, ВЫЗВАННЫЕ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА**

- Могут впервые возникнуть в период от нескольких недель до нескольких лет от начала терапии ингибиторами АПФ.
- Чаще всего отеки в области лица (губы, язык, дно рта, гортань, подкожная клетчатка, веки).
- Очень редко фатальные отеки.
- Любые ингибиторы АПФ и даже блокаторы рецепторов ангиотензина могут вызвать отеки.
- Нормальные уровни С1-ингибитора, С4- и С1q-компонентов<sup>C</sup>.

## **АНГИОТЕКИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ЛЕКАРСТВАМИ (АЛЛЕРГИЕЙ И НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ)**

- АО возникает изолированно или с крапивницей вскоре после назначения ЛС (НПВС, антибиотиков, рентгеноконтрастных препаратов и т.д.).
- Нормальные уровни С1-ингибитора, С4- и С1q-компонентов<sup>D</sup>.

## **АНГИОТЕКИ, СВЯЗАННЫЕ С ПИЩЕВОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ**

- Имеется четкая (воспроизводимая) связь с приемом определенного продукта.

- Реакция на продукты или пищевые добавки в виде АО и/или крапивницы.
- Нормальные уровни C1-ингибитора, C4- и C1q-компонентов<sup>D</sup>.
- Повышенный уровень IgE, специфических к пищевым продуктам, положительные кожные пробы.

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз АО проводится со следующими заболеваниями.

### ■ Гипотиреоз

- ✧ Слабость, сонливость, утомляемость, непереносимость холода, уменьшение потоотделения, сухость кожи, снижение тембра голоса. Перiorбитальный отек, макроглоссия, отек рук.
- ✧ Нормальные уровни C1-ингибитора, C4- и C1q-компонентов<sup>B</sup>.
- ✧ Повышение уровня тиреотропного гормона, снижение свободного тироксина при первичном гипотиреозе, нормальный уровень свободного тироксина при субклинической форме.

### ■ Уртикарный васкулит

- ✧ Сохранение элементов в течение более 24 ч.
- ✧ Наличие остаточной пигментации.
- ✧ Жалобы на жжение и боль в области поражения.
- ✧ Повышение скорости оседания эритроцитов, концентрации С-реактивного белка свидетельствуют в пользу уртикарного васкулита.
- ✧ Могут быть признаки системной патологии (артралгии, миалгии).
- ✧ Возможно сочетание с АО, особенно в случаях гипокомплементемии.
- ✧ Антинуклеарные антитела и ревматоидный фактор, как правило, не обнаруживают.
- ✧ При биопсии выявляют признаки лейкоцитокластического васкулита.

### ■ Постоянный отек кожи лица и шеи

- ✧ Может быть связан со сдавлением верхней полой вены. Показано рентгенологическое исследование грудной клетки для выявления опухоли, расширения средостения.

### ■ Синдром Мелькерссона–Розенталя

- ✧ Постоянный плотный отек лица, складчатый язык.
- ✧ При биопсии пораженной ткани обнаруживают гранулематозное воспаление.

### ■ Анасарка

- ✧ Генерализованный отек может быть признаком гипопротеинемии [например, при нефротическом синдроме, болезнях печени (циррозе печени), белководефицитной энтеропатии]. Отеки тканей постоянные, присутствуют другие признаки соматической патологии.
- ✧ В отличие от АО анасарка развивается относительно медленно, симметрично, не характерны поражения губ, гортани, кишечника, отсутствуют признаки анафилаксии.

При проведении дифференциальной диагностики АО с любым другим заболеванием, сопровождающимся отеком любой локализации, следует помнить о том, что симптомы при АО делятся от нескольких

часов до нескольких суток, если отек сохраняется более длительное время, то диагноз АО исключается.

## Лечение

- Купирование симптомов.
- Профилактика рецидивов.

### НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ АНГИОТЕКОВ

1. Соблюдение гипоаллергенной диеты. В случае выявленного пищевого аллергена устранение его из рациона приводит к улучшению состояния больного через 1–2 сут. В случае псевдоаллергической реакции соблюдение гипоаллергенной диеты позволяет уменьшить уровень гистаминолиберации, поэтому эффект наступает через 2–3 нед.
2. Ограничить или заменить прием ЛС, вызывающих гистаминолиберацию и накопление брадикинина, на медикаменты других классов.
3. Лечение острого АО в области гортани: необходимо сохранить проходимость дыхательных путей, при необходимости проводят экстренную интубацию или трахеостомию.

### МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных с АО направлено на купирование острого состояния, длительную профилактику, а также устранение причин, вызывающих появление отека.

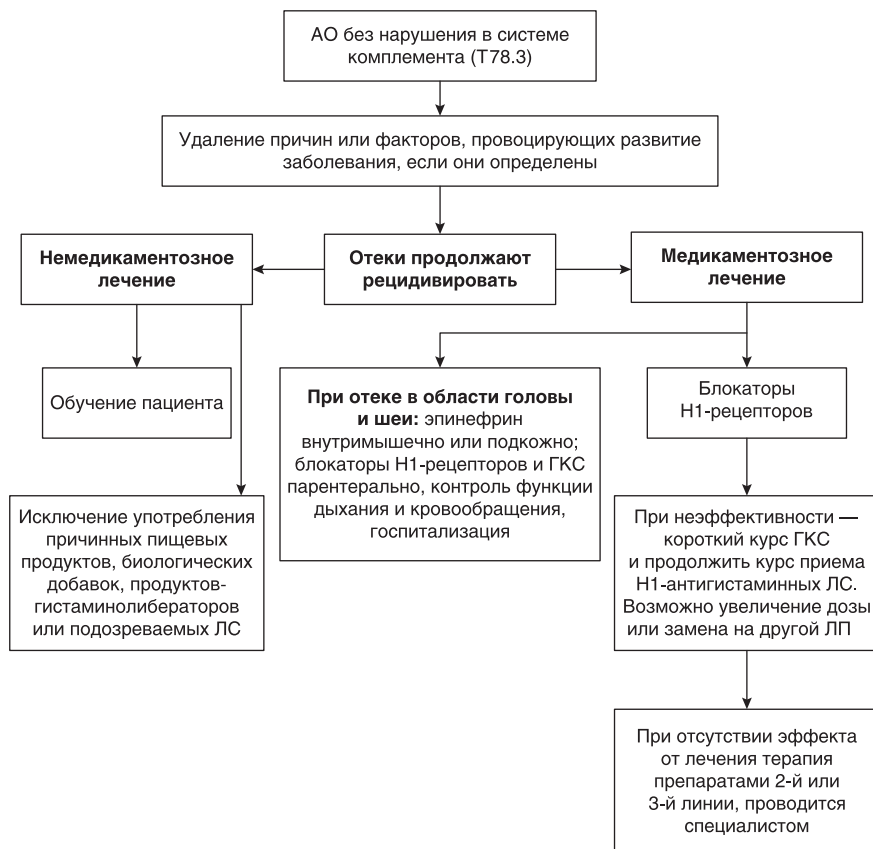
Алгоритм лечения АО с нарушением и без нарушения в системе комплемента приведен на рис. 4, 5.

Медикаментозная терапия АО, не связанных с нарушениями в системе комплемента, аналогична терапии острой и хронической крапивницы в сочетании с АО. Лечение следует начинать с блокаторов H1-рецепторов II поколения<sup>А</sup>. Не рекомендуется применять седативные АГП в качестве препаратов первой линии лечения<sup>В</sup>.

#### АГП, применяемые для лечения крапивницы/АО:

- дезлоратадин 5 мг/сут; левоцетиризин 5 мг/сут; лоратадин 10 мг/сут;
- фексофенадин 120–180 мг/сут; цетиризин 10 мг/сут; эбастин 10–20 мг/сут;
- рупатадин 10 мг/сут; клемастин 1 мг 2 раза в сутки внутрь, 2 мг 2 раза в сутки парентерально; хлоропирамин 25–50 мг/сут внутрь, 20–40 мг (1–2 мл 2% раствора);
- дифенгидрамин 25–50 мг каждые 4–6 ч, 20–50 мг 1–2 раза в сутки парентерально;
- гидроксизин 25–50 мг каждые 6 ч; ципрогептадин 2–4 мг каждые 6–8 ч; хифенадин, сехифенадин 50–100 мг 2–3 раза в сутки; хифенадин 25–50 мг 3–4 раза в сутки.

При неэффективности могут использоваться альтернативные методы лечения (см. подраздел «Крапивница»).



**Рис. 4.** Алгоритм лечения ангиоотека (Т78.3)

При тяжелом течении заболевания или обострениях АО, не контролируемого Н1-блокаторами, назначают ГКС. Терапия может проводиться парентерально или перорально коротким курсом (3–10 сут) для купирования обострения (начальная доза по преднизолону 30–60 мг). При необходимости более длительного лечения ГКС предпочтителен прерывистый курс этих препаратов. Лечение ГКС может сочетаться с другими препаратами для лечения АО. При использовании препаратов, не имеющих в инструкции показаний для лечения АО, но применяемых за рубежом и в нашей стране для уменьшения рисков осложнений, необходимо оценить клиническую ситуацию, качество доказательств эффективности и безопасности.

При жизнеугрожающих состояниях (АО гортани) показано назначения эпинефрина.





**Рис. 5.** Алгоритм лечения больных с ангиоотеком (D84.1)

#### **Показания к госпитализации:**

- 1) серьезные угрожающие жизни осложнения АО:
  - ✧ асфиксия — отек языка, верхних дыхательных путей;
  - ✧ острый живот;

2) отсутствие ответа или недостаточный эффект амбулаторного лечения.

Лечение АО, связанных с дефектом в системе комплемента, зависит от фазы заболевания. Необходимо подобрать терапию для купирования острого отека, длительного контроля рецидивирующих отеков, а также премедикации при различных вмешательствах (см. рис. 5).

**Купирование острого приступа НАО (при тяжелом и жизнеугрожающем отеке).** Неотложная терапия НАО проводится без отмены препаратов базисной терапии.

1. Подкожное введение икатибанта (Фиразира®)<sup>С</sup>: 3 мл (30 мг). В большинстве случаев однократного введения препарата достаточно для купирования симптомов НАО. В случае недостаточной эффективности или рецидива НАО икатибант вводят повторно в дозе 30 мг через 6 ч. Если после повторного введения препарата симптомы НАО сохраняются или приступ НАО рецидивирует, третья доза препарата может быть введена еще через 6 ч. Не рекомендуется превышать максимальную суточную дозу препарата — 90 мг (3 инъекции).
2. В/в введение концентрата ингибитора С1-эстеразы человека (500—1500 ЕД) — в России проходит регистрацию.

3. Свежая или свежемороженая нативная плазма в объеме 250–300 мл.
4. Антифибринолитические препараты:
  - ✧ транексамовая кислота в дозе 1 г внутрь или 0,5–1 г в/в медленно каждые 3–4 ч;
  - ✧ аминокапроновая кислота в/в капельно в дозе 5–10 г, затем в дозе 5 г в/в капельно каждые 4 ч или 7–10 г/сут внутрь до полного купирования обострения.
5. При отсутствии достоверных данных о наличии АО, связанного с патологией системы комплемента, возможно введение системных ГКС. При жизнеугрожающих отеках возможно дополнительное введение фуросемида в дозе 40–80 мг в/в. Необходима госпитализация больного в ЛОР-отделение или реанимационное отделение, так как может потребоваться трахеостомия или интубация.
6. Пациенты с III типом НАО не отвечают на терапию ингибитором С1-эстеразы человека и антифибринолитическими препаратами. Главная цель терапии в такой ситуации состоит в поддержании проходимости дыхательных путей, объема циркулирующей крови (симптоматическая терапия) и отмене приема эстрогенов.

**В период ремиссии.** При лечении НАО в период ремиссии терапию подбирают индивидуально в зависимости от тяжести течения заболевания и клинической ситуации.

- Аминокапроновая кислота в дозе 4–12 г/сут (транексамовая кислота 1–3 г/сут).
- Даназол: начальная доза 800 мг/сут, затем (по мере получения эффекта) дозу снижают до 200 мг/сут, возможен прием минимальной дозы через день.
- Ингибитор С1-эстеразы человека для беременных и детей.

## КРАТКОСРОЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Учитывая то, что механическое воздействие может привести к развитию отека при НАО, перед проведением стоматологических манипуляций или других хирургических процедур проводят премедикацию:

- транексамовая кислота (4 г/сут) (аминокапроновая кислота 16 г/сут) за сутки или даназол (100–600 мг/сут) за 6 сут до процедуры, лечение продолжают в течение 3 сут после процедуры. Средняя доза даназола составляет 600 мг/сут;
- в/в капельное введение нативной плазмы в объеме 250–300 мл, 5% раствора аминокапроновой кислоты в дозе 10–15 г. Ингибитор С1-эстеразы человека 500 ЕД внутривенно.

При подготовке женщин, страдающих НАО, к беременности и весь период беременности из медикаментозных средств возможно использование только С1-ингибитора, антифибринолитических ЛС, нативной или свежемороженой плазмы (рис. 7). Назначение даназола противопоказано в течение всего периода беременности и родов. Показано наблюдение пациенток аллергологом-иммунологом весь период беременности, перед родами аллерголог-иммунолог должен дать заключение по сопровождению родов.

**Таблица 3.** Рекомендуемые схемы неотложной фармакотерапии и кратковременной профилактики наследственного ангиоотека (для взрослых и детей старше 12 лет)

| Показание  | Препарат  | Режим применения   |
|--|---|--|
| Отеки любой локализации, кроме головы, шеи и брюшной полости | Аминокапроновая кислота                             | Внутрь 16 г (по 4 г 4 раза в сутки); в/в 150–200 мл 5% раствора  |
|  | Транексамовая кислота                               | Внутрь по 1 г 4 раза в сутки; в/в 10–15 мг/кг  |
|  | Нативная или свежемороженая плазма                  | В/в 250 мл   |
|  | Фуросемид   | В/в 40–80 мг   |
| Отеки в области головы и шеи, абдоминальный синдром          | Икатибант (Фиразир*) детям до 18 лет противопоказан | П/к 1 мл (10 мг), при неэффективности повторить инъекцию через 6 ч   |
|  | Ингибитор С1-эстеразы человека                      | 500 ЕД, при необходимости через 2 ч дозу можно повторить   |
|  | Нативная или свежемороженая плазма                  | В/в 250 мл (до 500 мл)   |
|  | Фуросемид   | В/в 40–80 мг   |
| Подготовка к экстренному оперативному вмешательству          | Ингибитор С1-эстеразы человека                      | 500 ЕД однократно  |
|  | Нативная или свежемороженая плазма                  | В/в 250–300 мл однократно  |
|  | Аминокапроновая кислота                             | В/в 200 мл однократно  |
|  | Транексамовая кислота                               | Внутрь по 1 г 4 раза в сутки; в/в 10–15 мг/кг  |
| Подготовка к плановому оперативному вмешательству            | Аминокапроновая кислота                             | Внутрь 16 г (по 4 г 4 раза в сутки) ежедневно в течение 2 сут до операции и в течение 2 сут после ее проведения; в/в 200 мл 5% раствора перед операцией и 4–5 раз по 100 мл в течение 1-х суток после операции |
|  | Транексамовая кислота                               | Внутрь по 1 г 4 раза в сутки в течение 2 сут до операции и 2 сут после ее проведения; в/в 10–15 мг/кг  |
|  | Андрогены   | За 10 сут до операции назначить профилактическую дозу или, если больные получают планово препараты, дозу увеличить в 2 раза, но не превышая максимально допустимую   |

Окончание табл. 3

| Показание  | Препарат                              | Режим применения   |
|--|---------------------------------------|--|
|  | Ингибитор С1-эстеразы человека        | 500 ЕД однократно  |
|  | Нативная или свежезамороженная плазма | В/в 250 мл перед операцией   |
| Перед проведением инвазивных методов обследования, экстракцией зубов | Аминокапроновая кислота               | Внутрь 16 г (по 4 г 4 раза в сутки) ежедневно в течение 2 сут до манипуляции и в течение 2 сут после ее проведения; в/в 150–200 мл 5% раствора однократно перед манипуляцией и на следующий день |
|  | Транексамовая кислота                 | Внутрь по 1 г 4 раза в сутки в течение 2 сут до манипуляции и 2 сут после ее проведения; в/в 10–15 мг/кг   |

**Таблица 4.** Рекомендуемые схемы фармакотерапии наследственного ангиоотека в период ремиссии (для взрослых и детей старше 12 лет)

| Группа ЛС   | Препараты  | Режим применения  |
|---|--|---|
| Андрогены   | Даназол  | Начальная доза 800 мг/сут, снижение до 200 мг/сут                       |
|   | Метилтестостерон   | Начальная доза 0,01 г/сут, снижение до 0,005–0,0075 г/сут               |
| Анаболический стероидный препарат — производное дигидротестостерона | Станозолол <sup>®</sup>  | Начальная доза 12 мг/сут, снижение до 2 мг/сут, каждый 2-й или 3-й день |
| Антифибринолитические препараты                                     | Аминокапроновая кислота  | Внутрь 4–12 г/сут   |
|   | Транексамовая кислота  | Внутрь по 1–1,5 г 2–3 раза в сут  |
| Препараты крови   | Ингибитор С1-эстеразы человека (во время беременности) — в России проходит регистрацию | В/в 500–1500 ЕД ежедневно   |

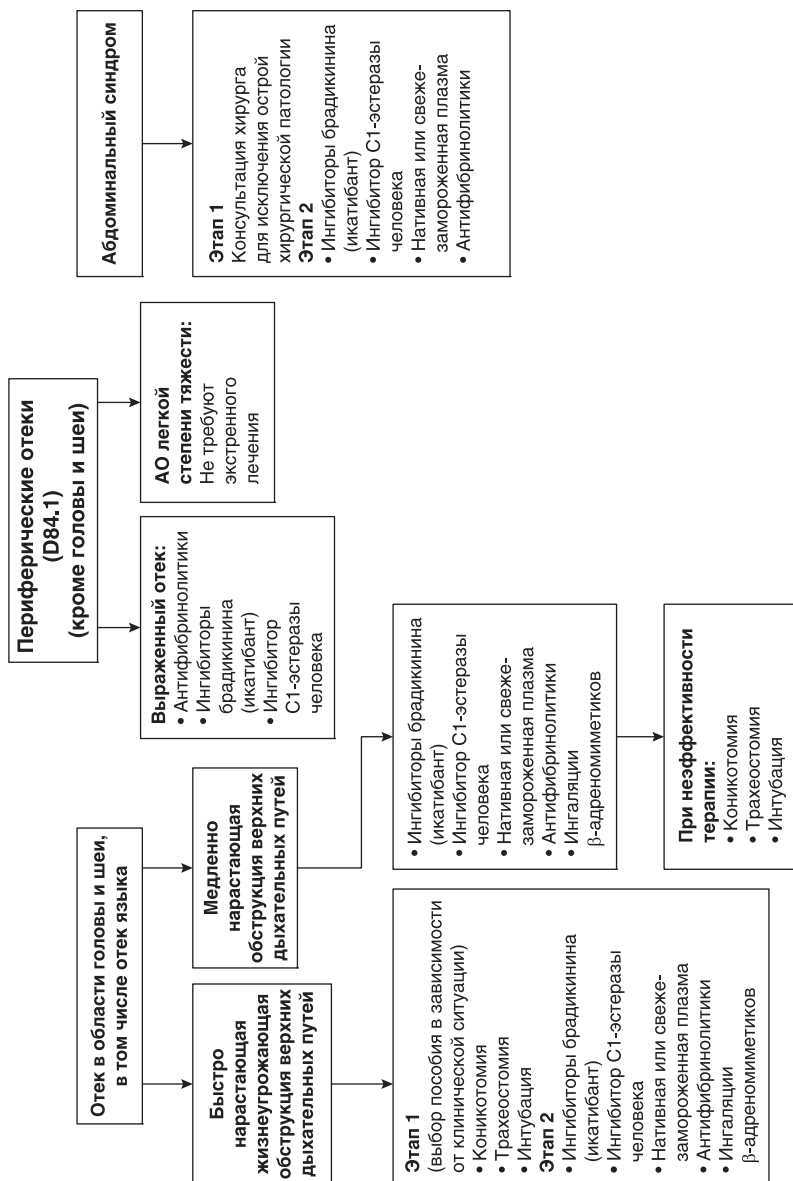


Рис. 6. Алгоритм оказания экстренной помощи при развитии ангиотека в зависимости от локализации при наследственном ангиотеке

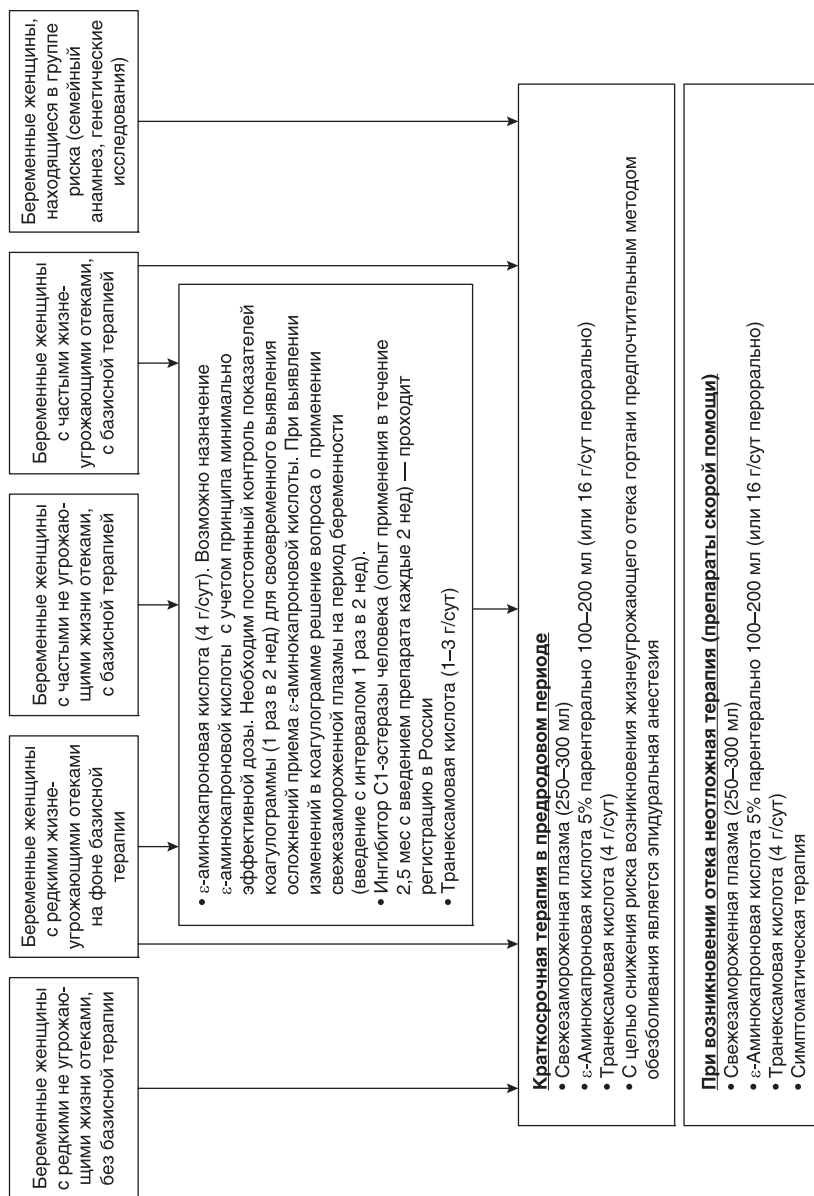


Рис. 7. Тактика ведения пациенток с наследственным ангиотеком при беременности

## Не рекомендуется

**Больным с АО без нарушения в системе комплемента не рекомендуется:**

- назначать постоянные и длительные необоснованные пищевые ограничения;
- необоснованно исключать ЛС для лечения сопутствующей патологии, особенно назначенные по жизненным показаниям;
- избегать полипрагмазии;
- назначать ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина.

**Больным с АО с нарушениями в системе комплемента не рекомендуется:**

- продолжать использовать высокие дозы системных ГКС, Н1-АПГ, несмотря на отсутствие эффекта;
- назначать андрогены детям, беременным, кормящим и больным раком предстательной железы;
- назначать антифибринолитические препараты пациентам с гиперкоагуляционными состояниями и склонностью к тромбозам;
- назначать препараты эстрогенов при установленном диагнозе НАО;
- продолжать медикаментозную терапию вместо своевременной интубации или трахеостомии (редко коникотомии) при выраженном отеке гортани.

## Дальнейшее ведение

- В случае незначительного обострения требуется только внимательное наблюдение, соблюдение общих рекомендаций врача.
- При отеке языка, верхних дыхательных путей, появлении затруднения дыхания больным необходимо срочно обратиться в ближайшее лечебное учреждение.
- Пациенты должны иметь при себе «паспорт больного аллергическим заболеванием», медицинский браслет с информацией о заболевании.

## Прогноз

■ **Отек гортани МОЖЕТ ПРИВЕСТИ к фатальному исходу.**

- Если АО и крапивница непрерывно рецидивируют в течение 6 мес, то у 40% из этих больных высыпания будут рецидивировать в течение ближайших 10 лет. Характерно волнообразное течение болезни без прогрессирующего удушья.
- У 50% больных с АО и крапивницей наступает спонтанная ремиссия.
- НАО и АО с приобретенной патологией системы комплемента сохраняются на всю жизнь. Оптимально подобранная терапия позволяет улучшить качество жизни, избежать угрожающих жизни отеков.

# ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. АТОПИЧЕСКАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

## Ключевые слова

Атопическая БА, БА, АР, Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma — GINA).

## Определение

БА — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся гиперреактивностью бронхов, определяется историей респираторных симптомов, таких как *приступы удушья*, преимущественно в ночные и утренние часы, с затрудненным выдохом, часто сопровождающиеся дистанционными хрипами (свистящее дыхание), одышкой и/или кашлем вследствие частично или полностью обратимой (спонтанно или вследствие лечения) обструкции, гиперсекреции и отека слизистой оболочки бронхов [1–2]. Ведущим иммунологическим механизмом атопической БА является аллергическая реакция немедленного типа (IgE-опосредованная), а воспаление дыхательных путей носит аллергический характер. При атопической БА приступ удушья обычно возникает вследствие контакта с причинно-значимым аллергеном, однако может провоцироваться и другими факторами. Помимо приступов удушья, многие пациенты отмечают приступообразный сухой кашель (может быть основным и единственным симптомом и расценивается как эквивалент приступа удушья), одышку, отхождение вязкой мокроты при кашле на завершающей стадии удушья. При атопической форме характерно сочетание БА с другими АЗ (АР, АК, атопическим дерматитом).

## Этиология и патогенез

Факторы, влияющие на риск развития БА, можно разделить на те, которые обуславливают развитие заболевания (внутренние факторы), и те, которые провоцируют появление симптомов (преимущественно внешние) [1–2]. Некоторые факторы относятся к обеим группам. К внутренним факторам относят генетические (гены, предрасполагающие к развитию атопии и бронхиальной гиперреактивности), ожирение. К внешним факторам, в первую очередь, относят неинфекционные аллергены:



ингаляционные (бытовые, эпидермальные, пылевые, грибковые, продукты химического производства, частицы тел насекомых); пероральные (пищевые продукты, пищевые добавки); парентеральные (ЛС, сыворотки, вакцины, яд перепончатокрылых насекомых). К провоцирующим факторам также относят респираторные инфекции (особенно вирусные), активное и пассивное курение, загрязнение воздуха поллютантами, паразитарные инфекции, физическое усилие, особенности питания. Механизмы влияния внешних и внутренних факторов на развитие и проявления БА являются сложными и взаимозависимыми. Например, предрасположенность к БА, вероятно, определяется как взаимодействием генов между собой, так и их взаимодействием с внешними факторами. Кроме того, появляются данные о том, что особенности развития — например, созревание системы иммунного ответа и сроки контакта с возбудителями инфекций в первые годы жизни ребенка — также являются важными факторами, влияющими на риск развития БА у генетически предрасположенных лиц.

При атопической БА аллергическое воспаление обусловлено развитием аллергической реакции немедленного типа (IgE-опосредованной) [3]. Попадая в организм, аллерген фрагментируется в АГ-презентирующих клетках до упрощенных пептидов, которые затем представляются этими клетками Т-клеткам-помощникам (Th2-клеткам). Th2-клетки, в свою очередь, активизируясь, продуцируют ряд лимфокинов, в частности интерлейкин (ИЛ)-4 (и/или альтернативную молекулу — ИЛ-13), ИЛ-5, -6, -10; а также экспрессируют на своей поверхности лиганд для CD40 (CD40L или CD154), что обеспечивает необходимый сигнал для В-клетки к индукции синтеза IgE. Образовавшийся аллергенспецифический IgE фиксируется на имеющих к ним очень высокое сродство специализированных рецепторах FcεRI, расположенных на тучных клетках слизистых оболочек и соединительной ткани, и базофилах, а также низкоаффинных FcεRII, экспрессирующихся на поверхности В-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и, возможно, Т-лимфоцитов. При повторном поступлении аллерген связывается IgE-антителами, что вызывает цепь биохимических превращений мембранных липидов (патохимическую фазу), следствием которых является секреция медиаторов, таких как гистамин, метаболиты арахидоновой кислоты (простагландин D2, сульфидопептидные лейкотриены C4, D4, E4), фактора активации тромбоцитов, активация плазменных кининов.

Медиаторы, возбуждая рецепторы органов-мишеней, индуцируют патофизиологическую фазу атопической реакции: повышение сосудистой проницаемости и отек ткани, сокращение гладкой мускулатуры, гиперсекрецию слизистых желез, раздражение периферических нервных окончаний. Эти изменения составляют основу быстрой (ранней) фазы аллергической реакции, развивающейся в течение первых минут после действия аллергена (симптомы со стороны слизистой оболочки

носа: зуд, чихание, водянистые выделения из носа, со стороны слизистой оболочки бронхов: бронхоспазм, повышение секреции мокроты). Подготовка миграции клеток из сосудов в ткань обеспечивается изменением кровотока в микрососудах и экспрессией молекул клеточной адгезии на эндотелии и лейкоцитах. Последовательное участие в процессе молекул адгезии и хемокинов приводит к инфильтрации тканей базофилами, эозинофилами, Т-лимфоцитами, тучными клетками, клетками Лангерганса. После активации они также секретируют проаллергические (провоспалительные) медиаторы, что формирует позднюю (или отсроченную) фазу аллергической реакции (через 4–6 ч, симптомы со стороны слизистой оболочки носа: заложенность носа, назальная гиперреактивность, anosmia, со стороны слизистой оболочки бронхов: гиперреактивность бронхов, обструкция) [3].

Для накопления в ткани лимфоцитов требуется довольно продолжительное время, поэтому цитокины Т-лимфоцитов (Th2-профиля) вовлекаются в процесс поддержания аллергического воспаления только на заключительных этапах. Принято считать, что изменения в клеточном составе за счет поступления эозинофилов, базофилов, Th2-клеток и поддержания активности тучных клеток во время поздней фазы аллергического ответа имеют отношение к сдвигу общей реактивности слизистой оболочки носа и бронхов. На таком измененном фоне последующие воздействия аллергена вызывают более выраженные клинические симптомы. Неспецифическая гиперреактивность слизистой оболочки носа и бронхов у больных АР и БА выражается в повышенной чувствительности к разнообразным неспецифическим раздражающим воздействиям (резкие запахи, изменение температуры окружающей среды и т.п.). В основе неспецифической тканевой гиперреактивности также могут лежать конституциональные особенности, изменение рецепторной чувствительности к медиаторам и раздражающим стимулам, нарушение рефлекторных реакций, сосудистые и микроциркуляторные изменения [3].

АР является фактором риска развития БА [4]. Установлены факты, указывающие на взаимосвязь АР и БА:

- высокая частота встречаемости (в 15–60% случаев) БА и АР у одних и тех же пациентов (уровень доказательств 1++);
- повышение реактивности бронхов к ацетилхолину и его производным и к причинно-значимому аллергену при проведении провокационных ингаляционных тестов, что отмечается у больных АР, протекающим без приступов удушья;
- в период обострения АР у больных отмечается снижение показателей проходимости бронхов;
- повышенное содержание аллергенспецифических IgE-антител в назальном смыве у больных БА, у которых нет клинических признаков АР;
- введение причинно-значимого аллергена и медиаторов воспаления в полость носа вызывает нарушение бронхиальной проходимости у больных, страдающих БА;

- у больных, длительно страдающих патологией носа и околоносовых пазух, нередко впоследствии развивается БА.

Существование взаимосвязи АР и БА является важнейшим обоснованием для своевременного проведения рациональной терапии больных АР, в частности АСИТ [1–5]. Показано, что риск формирования БА у больных АР существенно снижается при многолетнем проведении АСИТ (уровень доказательств 1++).

## Эпидемиология

Распространенность БА в мире варьирует в пределах от 1 до 18%. В России заболеваемость БА — от 5,6 до 7,3%, а среди детей — от 5,6 до 12,1% [1–2, 6]. АР является фактором риска развития БА [4]. По данным разных авторов, 30–50% больных АР страдают атопической БА, в то же время 55–85% больных БА отмечают симптомы АР. В некоторых случаях развитие АР предшествует дебюту БА, в других — оба заболевания начинаются одновременно [1–2, 4, 6].

## Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

- J45.0. Атопическая бронхиальная астма.

## Классификация

Определение степени тяжести БА проводится на основании клинической картины [2].

Классификация тяжести БА у пациентов, получающих лечение, основана на наименьшем объеме терапии, который требуется для поддержания контроля над течением заболевания. Легкая БА — это БА, контроль которой может быть достигнут при небольшом объеме терапии (низкие дозы ИГКС, антилейкотриеновые препараты или кромоны). Тяжелая БА — это БА, для контроля которой необходим большой объем терапии (например, ступень 4 или 5), или БА, контроля которой достичь не удастся, несмотря на большой объем терапии.

## Диагностика

Диагноз БА является сугубо клиническим и устанавливается на основании жалоб и анамнестических данных пациента, клинико-функционального обследования с оценкой обратимости бронхиальной обструкции, специфического аллергологического обследования (кожные тесты с аллергенами и/или специфический IgE в сыворотке крови) и исключения других заболеваний [1–2, 7].

**Таблица 1.** Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести<sup>1</sup> на основании клинической картины до начала терапии<sup>2</sup>

| <b>Степень 1: интермиттирующая БА</b>   |
|---|
| Симптомы реже 1 раза в неделю<br>Короткие обострения<br>Ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц<br>Объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ <sub>1</sub> ) или пиковая скорость выдоха (ПСВ) $\geq 80\%$ от должного<br>Разброс ПСВ или ОФВ <sub>1</sub> $< 20\%$   |
| <b>Степень 2: легкая персистирующая БА</b>  |
| Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день<br>Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон<br>Ночные симптомы чаще 2 раз в месяц<br>ОФВ <sub>1</sub> или ПСВ $\geq 80\%$ от должного<br>Разброс ПСВ или ОФВ <sub>1</sub> 20–30%  |
| <b>Степень 3: персистирующая БА средней тяжести</b>   |
| Ежедневные симптомы<br>Обострения могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна<br>Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю<br>Ежедневное использование ингаляционных $\beta_2$ -агонистов короткого действия<br>ОФВ <sub>1</sub> или ПСВ 60–80% от должного<br>Разброс ПСВ или ОФВ <sub>1</sub> $> 30\%$ |
| <b>Степень 4: тяжелая персистирующая БА</b>   |
| Ежедневные симптомы<br>Частые обострения<br>Частые ночные симптомы<br>Ограничение физической активности<br>ОФВ <sub>1</sub> или ПСВ $\leq 60\%$ от должного<br>Разброс ПСВ или ОФВ <sub>1</sub> $> 30\%$  |

<sup>1</sup> При определении степени тяжести достаточно наличия одного из признаков тяжести: больной должен быть отнесен к самой тяжелой степени, при которой встречается какой-либо признак. Отмеченные в данной таблице характеристики являются общими и могут перекрываться, поскольку течение БА крайне вариабельно, более того, со временем степень тяжести у конкретного больного может меняться.

<sup>2</sup> Больные с любой степенью тяжести БА могут иметь легкие, среднетяжелые или тяжелые обострения. У ряда больных с интермиттирующей БА наблюдаются тяжелые и угрожающие жизни обострения на фоне длительных бессимптомных периодов с нормальной легочной функцией.

## ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

Важнейшим фактором диагностики является тщательный сбор анамнеза, который укажет на причины возникновения, продолжительность и разрешение симптомов, наличие АЗ у пациента и его кровных родственников, причинно-следственные особенности возникновения признаков болезни и ее обострений.

**Клинически в период обострения** БА определяется как экспираторная одышка, навязчивый сухой или малопродуктивный кашель (иногда до рвоты). Шумное свистящее дыхание слышно на расстоянии. Симптомы могут усиливаться ночью или в предутренние часы. Клиническая симптоматика БА меняется в течение суток. Свистящее дыхание и обратимость обструкции должны быть подтверждены врачом, поскольку пациент (или его родители) может неправильно интерпретировать звуки, издаваемые при дыхании.

Атопическая БА имеет принципиальное отличие от других фенотипов БА иммунологическим механизмом развития атопической БА (IgE-опосредованная аллергическая реакция), аллергическим характером воспаления дыхательных путей, провокацией обострения заболевания вследствие контакта с причинно-значимым аллергеном и сочетанием БА с другими АЗ (АР, АК, атопическим дерматитом). Выявление причинно-значимого аллергена и установление фенотипа атопической БА играет важную роль в назначении в дальнейшем элиминационных мероприятий и АСИТ.

## ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Обращают внимание на диффузные сухие свистящие хрипы в грудной клетке на фоне неравномерного ослабленного дыхания, вздутие грудной клетки, коробочный оттенок перкуторного звука.

## ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Цитологическое исследование мокроты. В мокроте у больных с БА могут выявляться эозинофилы, спирали Куршмана (В, 2+).

В анализах крови при БА характерных изменений нет. Часто выявляется эозинофилия, однако ее нельзя считать патогномичным симптомом.

## ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

**Исследование функции внешнего дыхания (ФВД).** *Пикфлоуметрия (определение ПСВ)* — метод диагностики и контроля за течением БА у пациентов старше 5 лет. Измеряются утренние и вечерние показатели ПСВ, суточная вариабельность ПСВ. Суточную вариабельность ПСВ определяют как амплитуду ПСВ между максимальным и минимальным значениями в течение дня, выраженную в процентах от средней за день ПСВ и усредненную за 2 нед.

**Спирометрия.** Оценку ФВД в условиях форсированного выдоха можно осуществлять у взрослых и детей в возрасте старше 5–6 лет.

В периоде ремиссии БА (то есть у пациентов с контролируемым течением заболевания) показатели функции легких могут быть снижены незначительно или соответствовать нормальным параметрам. Метод спирометрии позволяет подтвердить диагноз при выявлении обструкции дыхательных путей. Однако нормальные показатели спирометрии (или пикфлоуметрии) не исключают диагноза БА.

Большым с бронхиальной обструкцией и средней вероятностью БА следует провести тест на обратимость и/или пробную терапию в течение определенного периода.

При положительном тесте на обратимость или если при проведении терапевтической пробы достигнут положительный эффект, в дальнейшем следует рассматривать пациента как больного с астмой.

#### **Терапевтические пробы и тесты на обратимость**

|   |    |
|---|----|
| Тесты на обратимость с применением бронходилататоров или терапевтические пробы с применением ИГКС у диагностически неясных пациентов должны проводиться с применением одного и более объективных методов оценки. Использование спирометрических показателей и ПСВ ограничено в применении у пациентов с исходными показателями легочной функции в пределах нормы, так как в этом случае отсутствует резерв улучшения этих параметров. Чувствительность положительного ответа на терапию ИГКС, определяемого как повышение показателя ПСВ >15%, составляет 24% | 2+ |
|---|----|

Измерение ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ как основных методов оценки обратимости или ответа на терапию находит более широкое применение у пациентов с исходной бронхиальной обструкцией.

|   |    |
|---|----|
| У взрослых чаще всего используется 6–8-недельный курс приема ИГКС в дозе, эквивалентной 200 мкг беклометазона 2 раза в день. У больных с выраженной бронхиальной обструкцией может иметь место частичная резистентность к ИГКС. В этом случае более предпочтительно использование терапевтической пробы с пероральным преднизолоном в дозе 30 мг в сутки в течение 2 нед  | 2+ |
| Прирост ОФВ <sub>1</sub> >400 мл в ответ на пробу с $\beta_2$ -агонистом или терапевтический курс кортикостероида может служить подтверждением диагноза БА. Меньший прирост ОФВ <sub>1</sub> имеет меньшую дифференциально-диагностическую значимость, и решение о продолжении терапии должно основываться на результатах объективной оценки симптоматики с применением валидизированных инструментов. Пробное прекращение терапии может помочь в случае сомнений | 2+ |

**Рентгенография грудной клетки** проводится для исключения альтернативного диагноза.

**Компьютерная бронхофонография** (у детей младше 5 лет).

В дифференциальной диагностике используют следующие методы: **бронхоскопию, компьютерную томографию.**

Работники здравоохранения должны осознавать риск смерти пациентов, страдающих БА.

- Постоянно наблюдайте и осуществляйте контроль за пациентами, у которых в анамнезе были тяжелые или крайне тяжелые обострения астмы, а также за пациентами с нестабильным течением заболевания.
- Специалисты по респираторным заболеваниям должны наблюдать пациентов, госпитализированных с тяжелыми обострениями астмы, как минимум в течение года после госпитализации.

## ИНАЯ ДИАГНОСТИКА

Обязательным для уточнения генеза заболевания и выявления причинно-значимого аллергена является аллергологическое обследование.

Аллергологическое обследование может проводиться методом постановки кожных тестов с атопическими аллергенами (А, 1++) или с помощью определения уровня аллергенспецифических IgE в сыворотке крови (А, 1++).

**Кожные пробы** проводят в условиях аллергологического кабинета специально обученная медицинская сестра или врач-аллерголог. Наиболее часто применяют prick-тесты (тесты уколом) или скарификационные тесты. Результаты кожных проб очень важны для диагностики атопических заболеваний, однако они не являются абсолютными.

*Противопоказаниями* для проведения кожных тестов являются:

- обострение АЗ;
- острые интеркуррентные инфекционные заболевания;
- туберкулез и системные коллагенозы в период обострения процесса;
- нервные и психические заболевания в период обострения;
- болезни сердца, печени, почек и системы крови в стадии декомпенсации;
- анафилактический шок в анамнезе;
- беременность и период лактации.

Не рекомендуется проведение аллергологического обследования в полном объеме детям до 3-летнего возраста, больным в период лечения ГКС, АГП или психотропными препаратами (снижают кожную чувствительность), а также сразу после острой аллергической реакции (ложноотрицательный результат).

Кроме того, на достоверность результатов кожных проб могут влиять различные факторы:

- ранний детский (до 5 лет) или, наоборот, преклонный (старше 60 лет) возраст пациента;
- хронический гемодиализ (ложноотрицательный результат);
- дермографизм (ложноположительный результат);
- патологические изменения кожи в месте постановки кожных проб и др.

**Определение уровня аллергенспецифических IgE-антител в сыворотке** особенно важно при неубедительных результатах кожных проб либо

при невозможности их постановки. Исследование уровня общего IgE в сыворотке крови больного с целью постановки диагноза БА нецелесообразно, так как не дает необходимой диагностической информации, не имеет ценности в проведении дифференциальной диагностики и никак не влияет на выбор лечения.

**Ингаляционные провокационные тесты с аллергенами** практически не применяются ввиду высокого риска развития бронхоспазма.

**Назальный и конъюнктивальный провокационные тесты с аллергенами** проводят для уточнения диагноза при возникновении противоречий между данными анамнеза и результатами других методов диагностики, а также при множественной сенсибилизации к различным аллергенам и необходимости выбора клинически значимого аллергена для проведения АСИТ. Все провокационные тесты может проводить только аллерголог-иммунолог, владеющий методикой выполнения данной процедуры в условиях специализированного аллергологического кабинета или стационара.

Окончательный диагноз выставляют только после сопоставления результатов обследования с данными анамнеза заболевания.

**Консультации смежных специалистов.** Пациент направляется на консультации специалистов (оториноларинголога, гастроэнтеролога, эндокринолога) для выявления/исключения сопутствующей патологии.

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят со следующими заболеваниями и состояниями в зависимости от наличия или отсутствия бронхиальной обструкции, определяемой как  $ОФВ_1$ /функциональная жизненная емкость легких  $<0,7$  до применения бронхолитика.

**В межприступный период БА дифференцируют с:**

- хронической обструктивной болезнью легких;
- аллергическим бронхолегочным аспергиллезом;
- экзогенным аллергическим альвеолитом:
  - ✧ рестриктивный синдром;
  - ✧ эозинофильная пневмония;
  - ✧ саркоидоз легких;
  - ✧ коллагенозы;
- хронической обструкцией верхних дыхательных путей, вызванной инородным телом;
- заболеваниями, характеризующимися интенсивной продукцией биогенных аминов:
  - ✧ карциноидный синдром;
  - ✧ системный мастоцитоз (тучноклеточный ретикулез);
- муковисцидозом;
- трахеобронхиальной дискинезией (экспираторный стеноз гортани);
- бронхоэктатической болезнью;
- облитерирующим бронхиолитом;



- стенозом крупных дыхательных путей;
- онкологическими заболеваниями;
- синдромом хронического кашля;
- гастроэзофагеально-рефлюксной болезнью;
- заболеваниями сердечно-сосудистой системы;
- легочным фиброзом.

**Приступ БА необходимо дифференцировать с:**

- острой инфекцией дыхательных путей;
- острой левожелудочковой недостаточностью;
- аспирацией инородного тела;
- обструкцией верхних дыхательных путей;
- гипервентиляционным синдромом;
- пневмотораксом;
- тромбоэмболией легочной артерии.

## Лечение

Целью лечения БА является достижение и поддержание контроля над клиническими проявлениями заболевания. Обоснование нового подхода оценки полноты контроля БА, в противоположность тяжести течения заболевания, основано на нескольких наблюдениях: тяжесть БА может изменяться в течение нескольких месяцев или лет; классификации тяжести БА обеспечивают неполное представление о бремени заболевания; ответ на лечение БА является гетерогенным, даже у пациентов, имеющих идентичную тяжесть заболевания [1–2, 7].

Объем фармакотерапии зависит от степени тяжести БА, фазы течения (ремиссия/обострение) и выраженности обострения [1–2]. В основе лечения БА у лиц любого возраста лежит ингаляционная терапия бронхолитическими средствами (с целью купирования приступа/обострения) и противовоспалительными профилактическими средствами (с целью контроля БА).

Достижение успеха в контроле БА — трудоемкий и многоступенчатый процесс. Увеличение дозировок и назначение или смена комбинации базисной противоастматической терапии — не единственная терапевтическая стратегия, которую разрабатывают при обострении БА. Первоначально перед врачом стоит задача учета внешних факторов (аллергены, инфекция), по возможности исключения и воздействия на них (элиминация аллергенов, антибактериальная, противогрибковая, противопаразитарная терапия). Единственным методом, влияющим на все патогенетические звенья аллергической реакции, является АСИТ. Параллельно обязательными являются выявление и коррекция сопутствующей патологии. В результате воздействия на эти факторы достижение контроля БА будет возможно с помощью меньших дозировок базисной терапии и за более короткий срок. После подбора адекватной базисной терапии и коррекции сопутствующей патологии для поддержания

контроля и возможности снижения дозировок ИГКС необходим продолжительный мониторинг состояния пациента

Необходимо отметить, что опросники АСТ и АСQ используются в качестве дополнительного инструмента для субъективной оценки контроля БА. Основными методами оценки контроля БА должны быть физикальный осмотр врача, включая аускультацию, исследование ФВД, изучение дневников ежедневной пикфлоуметрии (утро/вечер), определение потребности в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия и т.д., что дополняется результатами АСТ, АСQ и других методов обследования.

Причинами отсутствия контроля БА являются неадекватность базисной терапии (недостаточный объем фармакологической нагрузки, неправильное выполнение техники ингаляций, несоблюдение режима лечения) и наличие сопутствующих заболеваний, течение и терапия которых негативно сказываются на состоянии больного. Коморбидные состояния (сердечно-сосудистая патология, аутоиммунные заболевания, заболевания щитовидной железы, гастроэзофагеальный рефлюкс, психические расстройства и другие состояния), сопутствующая патология могут являться причиной отсутствия контроля БА, и в таком случае увеличение объема базисной терапии оказывается бессмысленным. Коррекция сопутствующей патологии позволяет достигнуть контроля БА при использовании меньших доз противоастматической терапии.

Анализ причин утраты контроля БА в каждом индивидуальном случае, усиление врачебного надзора за выполнением назначений и постоянное мониторингирование позволяют избежать назначения чрезмерной фармацевтической нагрузки, уменьшить побочные эффекты терапии, быстрее достичь лучших результатов, оптимизировать затраты на лечение.

## КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

ЛС для лечения БА делят на препараты, контролирующие течение заболевания (базисная терапия), и препараты неотложной помощи (для облегчения симптомов). *Предпочтительным является ингаляционный путь введения ЛС (перед системным), так как он обеспечивает быстрый и оптимальный способ доставки ЛС в бронхи, максимальный терапевтический эффект при низких дозах ЛС, что снижает риск развития побочных эффектов.*

Препараты для базисной терапии принимают ежедневно и длительно, так как благодаря своему противовоспалительному действию они обеспечивают контроль над клиническими проявлениями БА. К этой группе препаратов относят:

- ИГКС [будесонид, флутиказон (Флутиказона пропионат<sup>®</sup>), циклесонид, мометазон (Мометазона фураат<sup>®</sup>), беклометазон (Беклометазона дипропионат<sup>®</sup>)];
- антилейкотриеновые средства (монтелукаст и зафирлукаст);
- ингаляционные длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА) в комбинации с ИГКС [будесонид/формотерол, флутиказон (Флутиказона

пропионат<sup>®</sup>)/сальметерол, беклометазон (Беклометазона дипропионат<sup>®</sup>)/формотерол, мометазон (Мометазона фураат<sup>®</sup>)/формотерол, флутиказона фураат/вилантерол];

- теофиллин замедленного высвобождения;
- тиотропия бромид;
- кромоны (кромоглициевая кислота, недокромил натрия);
- системные ГКС (метилпреднизолон, преднизолон, дексаметазон);
- моноклональные антитела к IgE (омализумаб), к ИЛ-5 (меполизумаб, реслизумаб).

В соответствии с программой GINA рекомендован ступенчатый подход к выбору объема фармакологического лечения БА.

Для всех ступеней терапии БА, помимо ежедневного приема ЛС для базисной терапии, следует применять **ингаляционный короткодействующий  $\beta_2$ -агонист по потребности**. Применение короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов чаще 2 раз в неделю является критерием неконтролируемой БА. **Антихолинергические средства короткого срока действия (ипратропия бромид)** могут быть использованы в комбинации с короткодействующими  $\beta_2$ -агонистами для купирования симптомов БА как в педиатрической практике, так и у взрослых.

Основной группой фармакологических средств базисной терапии БА являются **ингаляционные ГКС**. Они демонстрируют наибольшую эффективность из всех существующих препаратов для поддерживающей терапии. В основе противоаллергического и противовоспалительного действия ГКС лежат молекулярные механизмы двухэтапной модели действия ГКС (геномный и внегеномный эффекты). Терапевтический эффект ГКС связан с их способностью ингибировать образование в клетках провоспалительных белков (цитокинов, оксида азота, фосфолипазы A2, молекул адгезии лейкоцитов и др.) и активировать образование белков, обладающих противовоспалительным эффектом (липокортина-1, нейтральной эндопептидазы и др.). Местное воздействие ИГКС проявляется: повышением количества  $\beta_2$ -адренергических рецепторов на клетках гладкой мускулатуры бронхов; снижением сосудистой проницаемости, уменьшением отека и секреции слизи в бронхах, снижением числа тучных клеток в слизистой бронхов и усилением апоптоза эозинофилов; уменьшением выброса воспалительных цитокинов Т-лимфоцитами, макрофагами и эпителиальными клетками; уменьшением гипертрофии субэпителиальной мембраны и подавлением тканевой специфической и неспецифической гиперреактивности. ИГКС угнетают пролиферацию фибробластов и уменьшают синтез коллагена, что замедляет темпы развития склеротического процесса в стенках бронхов.

В отличие от системных ГКС, ИГКС обладают высокой селективностью, выраженной противовоспалительной и минимальной минералокортикоидной активностью. При ингаляционном пути введения препаратов в легких откладывается приблизительно 10–30% номинальной дозы. Процент отложения зависит от свойств молекулы ИГКС,

от системы доставки препарата в дыхательные пути (тип ингалятора) и от техники ингаляции. Большая часть дозы ИГКС проглатывается, абсорбируется из ЖКТ и быстро метаболизируется в печени, что обеспечивает высокий терапевтический индекс ИГКС. ИГКС отличаются по активности и биодоступности, что обеспечивает некоторую вариативность клинической эффективности и выраженности побочных эффектов у различных ЛС этой группы. Современные ИГКС обладают высокой липофильностью (для лучшего преодоления мембраны клетки), высокой степенью сродства к ГКС-рецептору, что обеспечивает оптимальную местную противовоспалительную активность, и низкой системной биодоступностью и вероятностью развития системных эффектов. Эффективность некоторых препаратов изменяется при использовании разных типов ингаляторов. С увеличением дозы ИГКС противовоспалительный эффект возрастает, однако с определенной дозы кривая «доза/эффект» приобретает вид плато, и отмечается развитие побочных эффектов, характерных для системных ГКС.

На территории Российской Федерации зарегистрированы и разрешены к применению следующие ИГКС: *будесонид* (суспензию для небулайзера применяют с 6 мес, в виде порошкового ингалятора — с 6 лет), *флутиказон* (*Флутиказона пропионат*<sup>®</sup>) (применяют с 1 года), *циклесонид* (разрешен у детей с 6 лет), *беклометазон* (*Беклометазона дипропионат*<sup>®</sup>) (применяют с 6 лет) и *мометазон* (*Мометазона фураат*<sup>®</sup>) (на территории РФ разрешен у детей с 12 лет).

Пациентам, у которых БА недостаточно контролируется малыми и средними дозами ИГКС, рекомендуется добавлять к терапии *ДДБА*. Синергичность действия ИГКС и *ДДБА* обусловлена их комплементарным взаимодействием на молекулярном и рецепторном уровнях. ИГКС обеспечивают высокую плотность  $\beta$ -рецепторов на мембране клеток-мишеней и повышают их активность. *ДДБА* активируют глюкокортикоидные рецепторы, при этом в присутствии *ДДБА* для активации рецептора требуются более низкие дозы ИГКС. *ДДБА* обеспечивают повышение ядерной транслокации стероид-рецепторного комплекса в ядро, где он взаимодействует со специфичной областью гена-мишени, что приводит к усилению противовоспалительной активности и, в свою очередь, к повышению синтеза  $\beta$ -рецепторов. Использование фиксированной комбинации в одном ингаляторе позволяет больным почувствовать быстрое облегчение благодаря *ДДБА*, тем самым усиливая комплаенс, и одновременно получать поддерживающую дозу ИГКС, что улучшает контроль над заболеванием. С учетом возможного развития побочных эффектов (стимуляция сердечно-сосудистой системы, тремор скелетных мышц и гипокалиемия) *ДДБА* не могут быть заменой ингаляционным или системным ГКС, не используются в качестве монотерапии и должны назначаться только в комбинации с адекватными дозами ИГКС, назначенными врачом.

**Антихолинергические средства пролонгированного действия** (*тиотропия бромид*) обеспечивают бронходилатацию и протективный эффект против холинергических стимулов, вызывающих бронхоспазм, на протяжении 24 ч, что делает возможным применение один раз в сутки. Добавление *тиотропия бромида* к терапии рекомендуется пациентам в возрасте 18 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой БА, у которых не достигается полный контроль заболевания при терапии 3–4-й степени (ИГКС + ДДБА, в том числе в сочетании с системными ГКС и другими базисными препаратами, или монотерапия ИГКС в высоких дозах). Также добавление *тиотропия бромида* к терапии БА, включающей ИГКС, рекомендуется в качестве альтернативы ДДБА, когда имеются противопоказания к назначению, нежелательные эффекты или индивидуальная непереносимость ДДБА.

**Антитела к IgE (омализумаб)** показаны в качестве дополнительной терапии тяжелой IgE-обусловленной БА, не контролируемой высокими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА (разрешен к применению у детей с 6 лет, подростков и взрослых). Эти пациенты отмечают частые дневные и ночные симптомы, многократные тяжелые обострения БА. IgE-обусловленная природа астмы должна быть доказана положительными кожными тестами с аллергенами и/или наличием специфических IgE-антител к аллергенам. Кроме того, уровень общего IgE у пациентов должен быть в пределах 30–1500 МЕ/мл, однако эффективность не зависит от уровня общего IgE и от числа эозинофилов в периферической крови. Доза омализумаба (мг) и частота инъекций определяются уровнем IgE (МЕ/мл) и массой тела пациента (20–200 кг). Селективно связываясь со свободными молекулами IgE, омализумаб препятствует их связи со специфическими рецепторами, и прежде всего с высокоаффинными рецепторами (FcεRI) на тучных клетках и базофильных лейкоцитах. Это приводит к снижению экспрессии указанных рецепторов на клетках и в конечном итоге к уменьшению секреции медиаторов аллергического воспаления, снижению числа эозинофилов в тканях дыхательных путей и периферической крови и редукции самого воспаления. При применении омализумаба доказано снижение выраженности ремоделирования дыхательных путей. Согласно ступенчатой терапии БА этот вид лечения рекомендуется на 5-й степени и является первой линией среди моноклональных антител для терапии атопической БА.

**Антитела к ИЛ-5 (меполизумаб, реслизумаб)** показаны в качестве дополнительной терапии тяжелой БА, характеризующейся эозинофильным воспалением, не контролируемой высокими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА (разрешены к применению у лиц 18 лет и старше). Меполизумаб — гуманизированное моноклональное антитело (IgG1, κ), реслизумаб — гуманизированное моноклональное антитело (IgG4, κ), оба направлены против ИЛ-5 человека с высокой степенью аффинности и специфичности, разработаны для лечения пациентов с неконтролируемой БА эозинофильного фенотипа в качестве поддерживающей

терапии для предотвращения обострений, облегчения симптомов и улучшения функции легких у пациентов, страдающих БА с повышенным числом эозинофилов в периферической крови и отсутствием адекватного контроля (сохранение персистирующих астматических симптомов и/или частых обострений астмы), несмотря на стандартное лечение, соответствующее 4–5-й ступени по GINA, 2018 [2]. Антитела к ИЛ-5 ингибируют биологическую активность ИЛ-5 в наномолярных дозах посредством блокирования связывания ИЛ-5 с рецепторным комплексом ИЛ-5, экспрессируемого на клеточной поверхности эозинофилов, что приводит к ингибированию передачи сигнала ИЛ-5 и снижению продукции и выживаемости эозинофилов. Меполизумаб назначают пациентам с числом эозинофилов в крови  $\geq 150$  клеток/мкл на момент начала терапии или  $\geq 300$  клеток/мкл в любом анализе в течение последнего года; рекомендуемая доза составляет 100 мг препарата в виде подкожной инъекции 1 раз каждые 4 нед независимо от массы тела пациента. Реслизумаб назначают пациентам с числом эозинофилов в крови  $\geq 400$  клеток/мкл; рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг, применяется 1 раз каждые 4 нед (в виде внутривенной инфузии в течение 20–50 мин). Антитела к ИЛ-5 применяются в качестве дополнения к стандартной терапии БА, которая должна включать минимум среднюю дозу ИГКС [минимум 440 мкг ингаляционного флутиказона (Флутиказона пропионата<sup>®</sup>) или эквивалентная суточная доза других ИГКС].

- Каждая ступень включает варианты терапии, которые могут служить альтернативами при выборе поддерживающей терапии БА, хотя и не являются одинаковыми по эффективности.
- У большинства больных с симптомами персистирующей БА, не получавших терапии, следует начинать лечение со 2-й ступени. Если симптомы БА при первичном осмотре указывают на отсутствие контроля (см. табл. 5), лечение необходимо начинать с 3-й ступени.
- Если лечение неэффективно или ответ на него недостаточен, проверьте технику ингаляции, соблюдение назначений, уточните диагноз и оцените сопутствующие заболевания.
- Обучение пациента и контроль над факторами окружающей среды являются важными составляющими эффективной терапии.
- При принятии решения, какой препарат снижать первым и как быстро, должны быть приняты во внимание тяжесть астмы, побочные эффекты лечения, продолжительность приема текущей дозы, достигнутый положительный эффект и предпочтения пациента.
- Снижение дозы ингаляционных стероидов должно быть медленным в связи с возможностью развития обострения. При достаточном контроле возможно снижение дозы каждые 3 мес, примерно от 25 до 50%.

## ИНООЕ ЛЕЧЕНИЕ

Патогенетический метод лечения АР — АСИТ, (А, 1++) [9].

**АСИТ** — один из основных методов патогенетического лечения АЗ, связанных с IgE-опосредованным механизмом аллергии, заключаю-



щийся во введении в организм пациента возрастающих доз аллергена, ответственного за клинические проявления заболевания у данного больного. **Синонимы:** гипосенсибилизация специфическая (устар.); алерго-вакцинация; вакцинация аллергии специфическая.

Эффективность АСИТ выражается в уменьшении или полном отсутствии клинических симптомов при естественной экспозиции аллергена (1++). После проведения АСИТ отмечается уменьшение продолжительности обострения, снижение потребности в медикаментах как базисной, так и симптоматической терапии (1++). Проведение АСИТ позволяет предупредить трансформацию АР в БА (1++), предупредить расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность пациента (1++). АСИТ действует как на раннюю, так и на позднюю фазу аллергического ответа, приводит к торможению не только аллерген-специфической реакции, но и к угнетению тканевой гиперреактивности, проявляющейся повышением чувствительности к медиатору аллергии — гистамину (1+). Под действием АСИТ происходит подавление миграции эффекторных клеток в зону аллергического воспаления, возникает генерация регулирующих Т-лимфоцитов, способствующих индукции иммунологической толерантности, которая характеризуется подавлением пролиферативного и цитокинового ответа в отношении виновных аллергенов (1++).

### **Показания и противопоказания к проведению аллерген-специфической иммунотерапии**

АСИТ должна выполняться только обученными специалистами (врачами-аллергологами), имеющими опыт проведения этого лечения. Инъекционный метод АСИТ проводится в условиях аллергологического кабинета или стационара. Именно в специализированном аллергологическом подразделении предусмотрено наличие необходимых средств не только для проведения АСИТ, но и для купирования побочных реакций, если они возникают. Обязанностью врача широкого профиля является направление пациента с установленным диагнозом АЗ или с подозрением на такой диагноз к врачу-аллергологу для решения, в частности, вопроса о проведении АСИТ.

#### **Показания к проведению АСИТ:**

- АСИТ при ингаляционной аллергии назначают при выполнении следующих условий:
  - а) доказанная IgE-зависимая природа заболевания (результаты кожных тестов и/или уровень специфических IgE 2-го класса реакции и выше);
  - б) за развитие клинических проявлений заболевания ответственны именно эти аллергены;
  - в) до начала лечения проведены элиминационные мероприятия;
  - г) должны быть учтены и, при необходимости, купированы обострения интеркуррентных болезней;

■ АСИТ назначают:

- ✧ пациентам с контролируемой atopической БА (легкой и среднетяжелой формой, при показателях ОФВ<sub>1</sub> более 70% от должных величин на фоне адекватной фармакотерапии);
- ✧ пациентам с АР (риноконъюнктивитом);
- ✧ пациентам, имеющим как бронхиальные, так и риноконъюнктивальные симптомы;
- ✧ АСИТ может быть назначена пациентам, страдающим atopическим дерматитом легкого и среднетяжелого течения с высокой степенью сенсибилизации. Наилучшие результаты АСИТ при АтД были показаны у пациентов с доказанной сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли (2++). Наличие АтД не является противопоказанием для проведения АСИТ у пациентов с atopической БА (2+);
- ✧ пациентам с анафилактическими реакциями на яд перепончатокрылых насекомых.

**Противопоказания для проведения АСИТ:**

- тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты;
- онкологические заболевания;
- тяжелые психические расстройства;
- лечение β-блокаторами, включая топоческие формы;
- прием ингибиторов моноаминоксидазы в комбинации с симпатомиметиками;
- невозможность соблюдения пациентом схемы назначенного лечения;
- отсутствие контроля БА (ОФВ<sub>1</sub> менее 70% на фоне адекватной фармакотерапии, в том числе тяжелая форма БА);
- сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании эпинефрина (Адреналина<sup>▲</sup>);
- наличие в анамнезе анафилактического шока при проведении АСИТ (для подкожной АСИТ);
- дети младше 5 лет;
- беременность, грудное вскармливание.

**Временные противопоказания для проведения АСИТ:**

- обострение основного заболевания;
- обострение любого сопутствующего заболевания;
- любые интеркуррентные заболевания в стадии обострения;
- вакцинация (подробно см. «Федеральные клинические рекомендации по проведению АСИТ», РААКИ, 2013 г.).

**Дополнительные противопоказания для проведения сублингвальной АСИТ:**

- персистирующие повреждения слизистой оболочки ротовой полости: язвы, эрозии;
- персистирующие заболевания пародонта;
- открытая рана в полости рта;
- недавняя экстракция зуба, другие хирургические манипуляции в полости рта;
- гингивит, сопровождающийся кровоточивостью десен;
- тяжелые воспалительные заболевания слизистой оболочки ротовой полости (красный плоский лишай, микозы и др.).



## Выбор лечебного аллергена и метода проведения аллерген-специфической иммунотерапии

Установление клинически значимого аллергена из числа многих тех, к которым есть повышенная чувствительность, проводят аллергологи, анализируя данные аллергологического анамнеза, кожных проб, провокационных назальных и конъюнктивальных тестов. Для АСИТ отбирают аллергены, элиминация которых невозможна (пыльца растений, клещи домашней пыли, споры грибов, яд насекомых) и которые, несомненно, провоцируют симптомы АЗ у данного пациента.

Протоколы/схемы АСИТ не являются универсальными — они уникальны для каждого метода и препарата. Различия в схемах обусловлены различиями в химических и терапевтических свойствах препарата (подробно см. «Федеральные клинические рекомендации по проведению АСИТ», РААКИ, 2013 г.).

*Минимизация риска развития осложнений во время проведения АСИТ:*

- АСИТ должна выполняться только обученными специалистами (врачами-аллергологами), имеющими опыт проведения этого метода лечения;
- в случае инъекционного метода АСИТ должна проводиться только в условиях аллергологического кабинета или стационара (категорически запрещены выдача аллергенного препарата на руки и самостоятельное введение аллергена самим пациентом);
- четко определять показания и противопоказания для проведения АСИТ в каждом конкретном случае;
- неукоснительно следовать утвержденным протоколам проведения АСИТ в зависимости от вида аллергена и способа введения, отклонения от протокола возможны лишь в сторону облегчения аллергенной нагрузки: увеличения временных промежутков между введением аллергена (но не больше разрешенных интервалов), повторения предыдущей дозы в случае развития выраженных побочных местных реакций и снижения поддерживающей дозы;
- каждый пациент должен быть информирован о возможности развития серьезных побочных реакций, необходимости выполнения определенных правил во время проведения АСИТ, а также о мерах профилактики и купирования этих реакций;
- перед каждой инъекцией аллергена врач обязан провести осмотр пациента, оценить наличие реакций от предыдущих инъекций аллергена и оценить целесообразность введения следующей дозы;
- вести специально разработанную документацию — индивидуальный протокол АСИТ;
- начиная новый флакон основной (поддерживающей) терапии, ввести половину от дозы, которую получает пациент, и при хорошей переносимости во время следующей инъекции ввести полную дозу;
- контролировать состояние пациента в течение не менее 30 мин после инъекции аллергена, а при введении больших доз аллергена и проведении ускоренного метода требуется более длительное наблюдение — не менее 60 мин.

## Профилактика и диспансерное наблюдение

Выделяют первичную, вторичную и третичную профилактику АЗ, в том числе и atopической БА.

Первичная профилактика проводится в общей популяции, начинается с антенатального периода и направлена на рождение здорового потомства. Она включает в себя:

- соблюдение будущей матерью рациональной диеты (D);
- устранение профессиональных вредностей с 1-го месяца беременности (D);
- прием ЛС только по строгим показаниям (D);
- прекращение активного и пассивного курения как фактора, способствующего ранней сенсибилизации ребенка, повышающего восприимчивость ребенка к вирусным инфекциям (B);
- профилактика и лечение персистирующей инфекции у матери как фактора, влияющего на процесс активации Th<sub>2</sub>-лимфоцитов плода (C);
- грудное вскармливание ребенка не менее чем до 4–6 мес (B).

Одним из важнейших направлений профилактики являются образовательные программы, которые могут проводиться среди подростков-школьников, студентов, беременных женщин из семей с повышенным риском развития АЗ.

Вторичная профилактика во многом совпадает с противорецидивным лечением atopической БА, так как правильная тактика ведения больного предупреждает возможные обострения и осложнения заболевания. Она включает в себя:

- устранение контакта с аллергенами (элиминацию); важен комплексный подход к устранению аллергенов и раздражителей из окружающей среды, отдельные мероприятия рассматриваются как малоэффективные;
- борьбу с неблагоприятными факторами внешней среды;
- медикаментозное лечение;
- АСИТ;
- образовательные программы.

Третичная профилактика, кроме лечебных и реабилитационных мероприятий, включает преимущественно контроль окружающей среды:

- пациентам с повышенной чувствительностью к аллергенам животных, у которых возникают симптомы под действием аллергена, рекомендуется избегать контакта с животными;
- если полное устранение контакта с профессиональными аллергенами невозможно, могут быть полезными меры, направленные на улучшение состояния среды на рабочем месте.

## ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

В ведении больных atopической БА немаловажное место занимает ориентация пациентов на необходимость проведения грамотного и своевременного лечения, ознакомление с современными методами специфической и неспецифической терапии, обучение правильному

использованию ЛС, различным мерам профилактики обострений, психологической реабилитации, самоконтролю, знакомство с последними научными достижениями в области аллергологии и иммунологии. Поскольку врач-аллерголог часто не имеет возможности провести такую работу, большое значение в настоящее время уделяется созданию астма-и аллергошкол, в которых проводятся специальные регулярные занятия квалифицированным специалистом-аллергологом и врачами других специальностей (пульмонолог, оториноларинголог, врач лечебной физкультуры) в виде лекций, практических занятий, тренингов по использованию и доставке ЛС, дыхательной гимнастике, а также с помощью компьютерной сети, благодаря которой пациент может не только получить информацию, но и задать интересующий его вопрос и получить ответ от конкретного специалиста, участвовать в конференции по интересующей проблеме.

### ЭЛИМИНАЦИЯ ПРИЧИННО-ЗНАЧИМЫХ АЛЛЕРГЕНОВ

Элиминация или удаление причинно-значимых аллергенов относится к этиопатогенетическим методам лечения аллергии. В большинстве случаев полностью исключить контакт с аллергеном невозможно. Однако даже частичное выполнение мер, элиминирующих аллерген, облегчает течение заболевания, уменьшает потребность в количестве потребляемых лекарств, в том числе и сильнодействующих. Особое внимание рекомендуют уделять этим мероприятиям, когда существуют серьезные ограничения для приема многих фармакологических препаратов (беременность, ранний возраст, наличие сопутствующей патологии). К элиминационным мероприятиям можно отнести использование специальных фильтров, ежедневную влажную уборку, исключение контакта с домашними животными, переезд на время цветения причинно-значимых растений в другую климатическую зону и т.д.

## Критерии оценки качества медицинской помощи

**Таблица 2.** Критерии оценки качества медицинской помощи при атопической бронхиальной астме

| № | Критерии качества                              | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
|---|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 1 | Проведена оценка контроля над симптомами астмы | B                                   | 1+                                  |
| 2 | Проведено исследование ФВД/пикфлоуметрии       | A                                   | 1+                                  |

Окончание табл. 2

| №  | Критерии качества  | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
|----|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 3  | Назначены бронхолитические средства быстрого действия для снятия приступов удушья  | A                                   | 1++                                 |
| 4  | Назначены препараты противовоспалительной терапии (ингаляционные/системные глюкокортикоиды)  | A                                   | 1++                                 |
| 5  | Назначены препараты базисной противовоспалительной терапии (ингаляционные глюкокортикоиды в сочетании/без длительно действующих бронхолитических средств/антилейкотриеновые препараты) в режиме регулярного применения | A                                   | 1++                                 |
| 6  | Проведено аллергологическое обследование   | B                                   | 1+                                  |
| 7  | Проведена оценка сопутствующей патологии   | B                                   | 1+                                  |
| 8  | Достигли полного/частичного контроля над симптомами астмы  | A                                   | 1++                                 |
| 9  | Выявлены факторы риска обострения астмы  | B                                   | 1+                                  |
| 10 | Выявлена сенсibilизация к причинно-значимым аллергенам   | B                                   | 1+                                  |

## Список литературы

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.
2. Global Initiative for Asthma (GINA Report). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2018. URL: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2018.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2018.pdf).
3. Гушин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус Принт, 1998. 252 с.
4. Brozek J., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E., Bonini S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126. P. 466–476.
5. Гушин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия. М.: Фармарус Принт Медиа, 2010. 228 с.
6. Ильина Н.И. Аллергология в различных регионах России по результатам клинико-эпидемиологических исследований: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1996. 225 с.
7. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3-е изд., испр. и доп. М.: Атмосфера, 2008. 108 с.

## Приложения

### ПРИЛОЖЕНИЕ А1. СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

1. **Хайтов Рахим Мусаевич** — академик РАН, председатель профильной комиссии по аллергологии и иммунологии, президент РААКИ, научный руководитель ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Тел.: 8 (499) 617-78-44.
2. **Вишнева Елена Александровна** — заместитель директора по научной работе НИИ педиатрии, заведующий отделом стандартизации и клинической фармакологии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, канд. мед. наук. Тел.: 8 (499) 783-27-93.
3. **Данилычева Инна Владимировна** — ведущий научный сотрудник отделения аллергологии и иммунотерапии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, канд. мед. наук. Тел.: 8 (499) 618-28-75.
4. **Демко Ирина Владимировна** — главный внештатный аллерголог-иммунолог Красноярского края, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Красноярский медицинский университет» Минздрава России. Тел.: 8 (913) 507-84-08.
5. **Елисютина Ольга Гурьевна** — ведущий научный сотрудник отделения аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, врач аллерголог-иммунолог, канд. мед. наук. Тел.: 8 (499) 618-26-58.
6. **Ильина Наталья Ивановна** — вице-президент РААКИ, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по клинической работе — главный врач. Тел.: 8 (499) 617-08-00.
7. **Курбачева Оксана Михайловна** — главный внештатный аллерголог-иммунолог Центрального Федерального округа, д-р мед. наук, профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Тел.: 8 (499) 618-24-60.
8. **Латышева Елена Александровна** — старший научный сотрудник отделения иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической иммунологии факультета МБФ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Тел.: 8 (499) 612-77-73.
9. **Латышева Татьяна Васильевна** — д-р мед. наук, профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФПДО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заведующая отделением иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Тел.: 8 (499) 617-80-85.
10. **Лусс Людмила Васильевна** — заведующая научно-консультативным отделением ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д-р мед. наук, профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Тел.: 8 (499) 617-36-18.
11. **Мясникова Татьяна Николаевна** — старший научный сотрудник отделения иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»

- ФМБА России. Врач аллерголог-иммунолог, канд. мед. наук. Тел.: 8 (499) 612-88-29.
12. **Намазова Лейла Сеймуровна** — заместитель директора по научной работе ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, директор НИИ педиатрии, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор. Тел.: 8 (495) 935-64-00.
  13. **Павлова Ксения Сергеевна** — ведущий научный сотрудник отделения бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, канд. мед. наук. Тел.: 8 (499) 618-24-60.
  14. **Пампура Александр Николаевич** — руководитель отдела аллергологии и клинической иммунологии ОСП «НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, д-р мед. наук, профессор. Тел.: 8 (926) 227-68-10.
  15. **Сетдикова Наиля Харисовна** — ведущий научный сотрудник отделения иммунопатологии клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, врач аллерголог-иммунолог высшей категории, д-р мед. наук, доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФПДО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Тел.: 8 (499) 612-88-29.
  16. **Сизякина Людмила Петровна** — главный внештатный аллерголог-иммунолог Ростовской области и Южного федерального округа, заведующая кафедрой аллергологии-иммунологии Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России, д-р мед. наук, профессор. Тел.: 8 (861) 268-49-56.
  17. **Фассахов Рустем Салахович** — главный внештатный аллерголог-иммунолог Республики Татарстан и Приволжского федерального округа, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой аллергологии-иммунологии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России. Тел.: 8 (843) 521-48-26.
  18. **Феденко Елена Сергеевна** — заведующая отделением аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д-р мед. наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФМБА России. Тел.: 8 (499) 618-24-41.
  19. **Шульженко Андрей Евгеньевич** — д-р мед. наук, профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заведующий отделением аллергологии и иммунотерапии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Тел.: 8 (499) 617-81-44.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

**Консультация и экспертная оценка:** последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для обсуждения в предварительной версии на совещании рабочей группы, президиума РААКИ и членов профильной комиссии. Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РААКИ для того, чтобы лица, не уча-

ствующие в совещании, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А2. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

При разработке клинических рекомендаций соблюдались принципы, являющиеся залогом высококачественных и надежных клинических рекомендаций.

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:** доказательной базой для рекомендаций служили публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, в базы данных EMBASE и PubMed/MEDLINE, данные международных согласительных документов по AP (EAACI//WAO, ARIA 2010). Глубина поиска составляла 10 лет.

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 3).

**Таблица 3.** Рейтинговая схема оценки достоверности данных

| Уровень достоверности |                              | Описание уровней достоверности   |
|-----------------------|------------------------------|--|
| A                     | Высокая достоверность        | Основана на заключениях систематических обзоров рандомизированных контролируемых испытаний. Систематический обзор получают путем системного поиска данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения результатов методом метаанализа |
| B                     | Умеренная достоверность      | Основана на результатах по меньшей мере одного независимого рандомизированного контролируемого клинического испытания  |
| C                     | Ограниченная достоверность   | Основана на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации  |
| D                     | Неопределенная достоверность | Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют   |

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:** настоящие клинические рекомендации основаны на доказательствах, ранжированы по уровню достоверности (см. табл. 2). Выделяли четыре уровня достоверности данных — A, B, C и D.

Кроме того, учитывали уровень доказательств в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме (табл. 4).

**Таблица 4.** Рейтинговая схема для оценки силы доказательств

| Уровни доказательств | Описание   |
|----------------------|--|
| 1++                  | Метаанализы высокого качества, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском систематических ошибок   |
| 1+                   | Качественно проведенные метаанализы, систематические РКИ или РКИ с низким риском систематических ошибок  |
| 1-                   | Метаанализы, систематические РКИ или РКИ с высоким риском систематических ошибок   |
| 2++                  | Высококачественные систематические обзоры исследований «случай–контроль» или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований «случай–контроль» или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи |
| 2+                   | Хорошо проведенные исследования «случай–контроль» или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи   |
| 2-                   | Исследования «случай–контроль» или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи   |
| 3                    | Неаналитические исследования (например, описания случаев, серий случаев)   |
| 4                    | Мнение экспертов   |

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

С целью исключения влияния субъективного фактора и минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

**Таблицы доказательств:** таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**

- консенсус экспертов;
- валидность источника информации указывали на основании других клинических рекомендаций, консенсусов обществ и т.д.



**Метод валидации рекомендаций:**

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

**Описание метода валидации рекомендаций:** представленные рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, установившими, что доказательства, лежащие в основе настоящих рекомендаций, доступны для понимания.

С настоящими рекомендациями ознакомились врачи первичного звена и терапевты, которые указали на доходчивость изложения и важность их как рабочего инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы, и в случае необходимости вносились поправки в клинические рекомендации.

**Экономический анализ:** анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**ПРИЛОЖЕНИЕ АЗ. СВЯЗАННЫЕ ДОКУМЕНТЫ**

1. Приказ Минздравсоцразвития России № 60н от 4 февраля 2010 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с АЗ и болезнями, ассоциированными с иммунодефицитами». Зарегистрировано в Минюсте России 3 марта 2010 г., № 16543.
2. Требования по оформлению клинических рекомендаций для размещения в рубрикаторе. Минздрав России, 2016 г.
3. Рекомендации по разработке алгоритмов действий врача. Минздрав России, 2016 г.

**ПРИЛОЖЕНИЕ Б. АЛГОРИТМЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА**

**Таблица 5.** Оценка контроля бронхиальной астмы у взрослых, подростков и детей по Global Initiative for Asthma 2018

| А. Контроль БА  |   |                          |                         |                       |
|---|---|--------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Показатели пациента за последние 4 нед                                      | Все перечисленное   | Уровень контроля БА      |                         |                       |
|   |   | хорошо контролируемая    | частично контролируемая | неконтролируемая      |
| Дневные симптомы чаще, чем 2 раза в неделю                                  | Да <input type="checkbox"/><br>Нет <input type="checkbox"/> | Ничего из перечисленного | 1–2 из перечисленного   | 3–4 из перечисленного |
| Ночные пробуждения из-за БА   | Да <input type="checkbox"/><br>Нет <input type="checkbox"/> |                          |                         |                       |
| Потребность в препарате для купирования симптомов чаще, чем 2 раза в неделю | Да <input type="checkbox"/><br>Нет <input type="checkbox"/> |                          |                         |                       |
| Любое ограничение активности из-за БА                                       | Да <input type="checkbox"/><br>Нет <input type="checkbox"/> |                          |                         |                       |

| <b>Б. Факторы риска неблагоприятных исходов</b>   |   |
|---|---|
| <p>Следует оценивать факторы риска с момента постановки диагноза и периодически, особенно у пациентов с обострениями. Следует измерять ОФВ<sub>1</sub> в начале терапии, спустя 3–6 мес лечения препаратами для длительного контроля с целью определения лучшей персональной легочной функции пациента, затем периодически для продолжения оценки риска</p>   |   |
| <p>Потенциально модифицируемые независимые факторы риска обострений БА:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ неконтролируемые симптомы;</li> <li>■ чрезмерное использование короткодействующих <math>\beta_2</math>-агонистов [<math>&gt;1</math> ингалятора (200 доз) в месяц];</li> <li>■ неадекватная терапия ИГКС: не назначалась ИГКС; плохая приверженность лечению;</li> <li>■ неправильная техника ингаляции;</li> <li>■ низкий ОФВ<sub>1</sub> (особенно <math>&lt;60\%</math> от должного);</li> <li>■ существенные психологические или социально-экономические проблемы;</li> <li>■ контакт с триггерами: курение, аллергены;</li> <li>■ коморбидные состояния: ожирение, риносинуситы, подтвержденная пищевая аллергия;</li> <li>■ эозинофилия мокроты или крови;</li> <li>■ беременность.</li> </ul> <p>Другие важные независимые факторы риска обострений:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ интубация или лечение в отделении интенсивной терапии по поводу БА;</li> <li>■ <math>\geq 1</math> тяжелого обострения за последние 12 мес</li> </ul> | <p>Наличие одного или более из этих факторов повышает риск обострений, даже если симптомы хорошо контролируются</p> |
| <p>Факторы риска развития фиксированной обструкции дыхательных путей</p> <p>Отсутствие терапии ИГКС или недостаточная терапия</p> <p>Экспозиция табачного дыма, вредных химических, профессиональных агентов</p> <p>Низкий исходный ОФВ<sub>1</sub>, хроническая гиперсекреция слизи, эозинофилия мокроты или крови</p>   |   |
| <p>Факторы риска развития нежелательных побочных эффектов лекарств</p> <p>Системные: частое применение системных ГКС; длительное применение высоких доз ИГКС; применение ингибиторов цитохрома Р450</p> <p>Локальные: применение высоких доз ИГКС; плохая техника ингаляции</p>   |   |

**Таблица 6.** Ступенчатый подход к контролю симптомов и минимизации будущих рисков бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma 2018)

| Предпочти-<br>тельный выбор<br>контролирую-<br>щей терапии   | Ступень 1   | Ступень 2:<br>низкие дозы<br>ИГКС  | Ступень 3: низкие<br>дозы ИГКС/ДБА**   | Ступень 4:<br>средние/высокие<br>дозы ИГКС/ДБА  | Ступень 5: направить<br>на консультацию по<br>дополнительной терапии:<br>тиотропия бромид ***<br>Анти-IgE<br>Анти-ИЛ-5† |
|--|---|--|--|---|---|
| Другие варианты<br>контролирующей<br>терапии   | Рассмотреть<br>низкие дозы<br>ИГКС                            | Антагонисты<br>лейкотриеновых<br>рецепторов;<br>низкие дозы<br>теофиллина* | Средние дозы ИГКС<br>или низкие дозы<br>ИГКС + антагонисты<br>лейкотриеновых<br>рецепторов или низ-<br>кие дозы ИГКС +<br>теофиллин* | Добавить тииотро-<br>пия бромид***<br>или высокие дозы<br>ИГКС + антагонисты<br>лейкотриеновых<br>рецепторов или<br>ИГКС + теофиллин* | Добавить низкие дозы перо-<br>ральных ГКС   |
| Препарат неот-<br>ложной помощи  | Короткодействующие<br>β <sub>2</sub> -агонисты по потребности |  | Короткодействующие β <sub>2</sub> -агонисты по потребности или низкие дозы<br>ИГКС/формотерол**                                      |   |   |
| <b>Важно помнить:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>■ образовательные программы и обеспечение пациента необходимой информацией (индивидуальный план действий при БА, самоконтроль, регулярные осмотры);</li><li>■ проводить лечение сопутствующих заболеваний и минимизировать влияние факторов риска, таких как курение, ожирение, депрессия;</li><li>■ применять нефармакологические методы лечения и стратегии, такие как физическая активность, снижение массы тела, элиминация аллергенов и уменьшение воздействия триггеров;</li><li>■ рассмотреть переход на ступень вверх (step up), если не контролируются симптомы и есть риски обострений и других не-<br/>благоприятных исходов, но вначале проверить правильность диагноза, технику ингаляции и приверженность терапии;</li><li>■ рассмотреть переход на ступень вниз (step down), если симптомы контролируются на протяжении 3 мес + низкий риск обо-<br/>стрений.</li></ul> Прекращение лечения ИГКС не рекомендуется |   |  |  |   |   |

| Ступень 1   |   |
|---|---|
| Сила рекомендаций А (взрослые и подростки), В (дети в возрасте от 5 до 12 лет), D (дети до 5 лет) | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ингаляционные <math>\beta_2</math>-агонисты короткого действия применяются в качестве неотложной облегчающей терапии у всех пациентов с симптомами астмы на всех ступенях терапии.</li> <li>■ У больных с высокой частотой использования ингаляционных короткодействующих <math>\beta_2</math>-агонистов необходимо провести коррекцию тактики лечения астмы</li> </ul>  |
| Ступень 2   |   |
| <b>Антилейкотриеновые препараты или кромоны</b>   | Сила рекомендаций А (дети с 2 лет) — рекомендуются как предотвращающие обострение при БА в сочетании с АР, при вирус-индуцированной БА, астме физического усилия.   |
| <b>Ингаляционные стероиды</b>   | <p>Сила рекомендаций А (для всех возрастных групп) — ингаляционные стероиды рекомендуются как превентивные препараты для взрослых и детей для достижения целей лечения.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Начальная доза ингаляционных стероидов выбирается согласно тяжести заболевания.</li> <li>■ У взрослых стартовая доза, как правило, эквивалентна дозе беклометазона (Беклометазона дипропионата<sup>а</sup>) 400 мкг/день, у детей эквивалентна беклометазону (Беклометазона дипропионату<sup>а</sup>) 200 мкг/день. У детей в возрасте до 5 лет могут быть необходимы более высокие дозы, если есть проблемы с доставкой ЛС.</li> <li>■ Доза ингаляционных стероидов титруется до минимальной, при которой сохраняется эффективный контроль астмы.</li> </ul>  |
| <b>Частота дозирования ингаляционных стероидов</b>  | <p>Сила рекомендаций А (для всех возрастных групп).</p> <p>Ингаляционные стероиды первоначально назначаются 2 раза в день, за исключением некоторых современных стероидов, назначаемых однократно в день.</p> <p>Сила рекомендаций А (для всех возрастных групп) — после достижения хорошего контроля ингаляционные стероиды можно применять 1 раз в день в той же суточной дозе.</p> <p>Для детей, получающих <math>\geq 400</math> мкг/день беклометазона (Беклометазона дипропионата<sup>а</sup>) или эквивалент:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ в плане должны быть конкретные письменные рекомендации о замене стероидов в случае тяжелого интеркуррентного заболевания;</li> <li>■ ребенок должен быть под наблюдением педиатра и специалиста-аллерголога/пульмонолога в период длительного лечения.</li> </ul> |

Продолжение табл. 6

| Ступень 3 | <p>Возможные дополнения к терапии при недостаточной эффективности лечения на 2-й ступени.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ А (взрослые и подростки); В (дети в возрасте от 5 до 12 лет) — первым выбором дополнения к терапии ингаляционными стероидами у взрослых и детей в возрасте от 5 до 12 лет является добавление ингаляционных ДДБА при дозе 400 мкг/сут беклометазона (Беклометазона дипропионата<sup>а</sup>) или его эквивалента.</li> <li>■ В (дети до 5 лет) — первым выбором в качестве дополнения к терапии ингаляционными стероидами являются антагонисты лейкотриеновых рецепторов.</li> <li>■ D (взрослые и подростки); D (дети в возрасте от 5 до 12 лет) — если контроль астмы остается неполным после добавления ингаляционных ДДБА, то доза ингаляционных стероидов в эквиваленте беклометазона (Беклометазона дипропионата<sup>а</sup>) должна быть увеличена до 800 мкг/сут у взрослых или 400 мкг/сут у детей от 5 до 12 лет.</li> </ul> <p>У взрослых и подростков с недостаточным контролем астмы на низких дозах ИГКС добавление ДДБА более эффективно, чем увеличение дозы ИГКС, в снижении частоты обострений, требующих применения пероральных стероидов, а также в улучшении показателей функции дыхания и уменьшении выраженности симптомов.</p> <p>Ингаляторы, содержащие фиксированные комбинации, гарантируют применение ДДБА только вместе с ИГКС и могут улучшать compliance.</p> <p>При уменьшении объема терапии, включающей комбинацию ИГКС/ДДБА, вероятность сохранения контроля выше, чем при уменьшении дозы ИГКС в составе комбинации и отмене ДДБА после перехода на низкие дозы ИГКС</p> |
|-----------|---|
| Ступень 4 | <p>D (взрослые и подростки); D (дети в возрасте от 5 до 12 лет) — если контроль остается недостаточным на дозе 800 мкг/день беклометазона (Беклометазона дипропионата<sup>а</sup>) (взрослые и подростки) и 400 мкг/день (дети от 5 до 12 лет) ингаляционных стероидов в комбинации с ДДБА, рассматриваются следующие варианты:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ повышение дозы ингаляционных стероидов до максимальной (табл. 7) + ДДБА;</li> <li>■ добавление антилейкотриеновых препаратов;</li> <li>■ добавление теофиллина замедленного высвобождения;</li> <li>■ добавление тiotропия бромида (для пациентов старше 18 лет).</li> </ul> <p>Высокие дозы ингаляционных стероидов могут применяться с помощью дозированных аэрозольных ингаляторов со спейсером или через небулайзер.</p>   |

Окончание табл. 6

|  |  |
|--|--|
| Если дополнительное лечение неэффективно, следует прекратить прием препаратов (в случае увеличения дозы ингаляционных стероидов — уменьшить до первоначальной дозы).<br>Прежде чем перейти к 5-й ступени, направить пациентов с неадекватно контролируемой астмой, особенно детей, в отделение специализированной помощи для обследования.<br>У детей всех возрастов, которые получают специализированную медицинскую помощь, можно применить более высокие дозы ингаляционных кортикостероидов (более 800 мкг/сут), прежде чем перейти к 5-й ступени (нет контролируемых исследований)  |  |
| <b>Ступень 5</b>   |  |
| Максимальная доза ИГКС до 1000 мкг в эквиваленте беклометазона (Беклометазона дипропионата <sup>*,§</sup> )  |  |
| Добавление тiotропия бромид (для пациентов старше 18 лет)  |  |
| Анти-IgE-терапия   |  |
| Анти-ИЛ-5-терапия (для пациентов старше 18 лет)  |  |
| Минимально возможная доза пероральных стероидов  |  |
| <b>Пациенты на терапии системными ГКС, которые ранее не получали ингаляционной терапии</b>   |  |
| А (взрослые и подростки): D (дети в возрасте от 5 до 12 лет) — у взрослых рекомендуется метод элиминации или уменьшения дозы ГКС системного действия на ингаляционных стероидах в дозах до 2000 мкг/сут, если требуется. У детей в возрасте от 5 до 12 лет необходима очень осторожная тактика при превышении дозы ингаляционных стероидов 800 мкг/сут.<br>D (взрослые и подростки); D (дети в возрасте от 5 до 12 лет), D (дети до 5 лет) — возможно пробное лечение с пролонгированными $\beta_2$ -агонистами, антагонистами лейкотриеновых рецепторов и теофиллинами в течение примерно 6 нед. Они должны быть отменены, если нет уменьшения дозы стероидов, улучшения симптомов или функции легких |  |

\* Для детей 6–11 лет теофиллин не рекомендуется и предпочтительным выбором контролирующей терапии на ступени 3 являются средние дозы ИГКС.

\*\* Низкие дозы ИГКС/формотерола в качестве препарата, купирующего симптомы, для пациентов, которым предписаны низкие дозы будесонида/формотерола или низкие дозы беклометазона/формотерола в качестве единого лечения — поддерживающего/контролирующего и облегчающего/купирующего симптомы.

\*\*\* Тiotропия бромид в виде ингалятора респират<sup>§</sup> — это дополнительная терапия для пациентов с обострениями в анамнезе; она не показана пациентам моложе 18 лет.

<sup>†</sup> Моноклональные анти-ИЛ-5-антитела не показаны пациентам моложе 18 лет.

**Таблица 7.** Сравнительные эквивалентные суточные дозы (мкг) ингаляционных глюкокортикостероидов для базисной терапии астмы у взрослых и детей старше 6 лет (по Global Initiative for Asthma 2015)

| Препарат   | Низкие дозы | Средние дозы | Высокие дозы |
|--|-------------|--------------|--------------|
| <b>Взрослые и подростки (12 лет и старше)</b>  |             |              |              |
| Беклометазон (Беклометазона дипропионат <sup>▲</sup> ) (аэрозольный ингалятор на основе хлорфторуглерода)* | 200–500     | >500–1000    | >1000        |
| Беклометазон (Беклометазона дипропионат <sup>▲</sup> ) (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана)   | 100–200     | >200–400     | >400         |
| Будесонид (порошковый ингалятор)   | 200–400     | >400–800     | >800         |
| Циклесонид (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана)   | 80–160      | >160–320     | >320         |
| Флутиказон (Флутиказона пропионат <sup>▲</sup> ) (порошковый ингалятор)                                    | 100–250     | >250–500     | >500         |
| Флутиказон (Флутиказона пропионат <sup>▲</sup> ) (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана)         | 100–250     | >250–500     | >500         |
| Мометазон (Мометазона фураат <sup>▲</sup> )  | 110–220     | ≥220–440     | ≥440         |
| Триамцинолон (Триамцинолона ацетонид <sup>▲</sup> )  | 400–1000    | ≥1000–2000   | ≥2000        |
| <b>Дети 6–11 лет</b>   |             |              |              |
| Беклометазон (Беклометазона дипропионат <sup>▲</sup> ) (аэрозольный ингалятор на основе хлорфторуглерода)* | 100–200     | >200–400     | >400         |
| Беклометазон (Беклометазона дипропионат <sup>▲</sup> ) (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана)   | 50–100      | >100–200     | >200         |
| Будесонид (порошковый ингалятор)   | 100–200     | >200–400     | >400         |
| Будесонид (небулайзер)   | 250–500     | >500–1000    | >1000        |
| Циклесонид (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана)   | 80          | >80–160      | >160         |
| Флутиказон (Флутиказона пропионат <sup>▲</sup> ) (порошковый ингалятор)                                    | 100–200     | >200–400     | >400         |
| Флутиказон (Флутиказона пропионат <sup>▲</sup> ) (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана)         | 100–200     | >200–500     | >500         |
| Мометазон (Мометазона фураат <sup>▲</sup> )  | 110–220     | ≥220–440     | ≥440         |
| Триамцинолон (Триамцинолона ацетонид <sup>▲</sup> )  | 400–800     | ≥800–1200    | ≥1200        |

\* Добавлен для сравнения с более старой литературой.

**Таблица 7а.** Низкие суточные дозы (мкг) ингаляционных глюкокортикостероидов для базисной терапии астмы у детей в возрасте 5 лет и младше (по Global Initiative for Asthma 2015)

| Препарат   | Низкие дозы                                     |
|--|---|
| Беклометазон (Беклометазона дипропионат <sup>А</sup> ) (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана) | 100   |
| Будесонид (дозированный ингалятор + спейсер)   | 200   |
| Будесонид (небулайзер)   | 500   |
| Циклесонид (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана)   | 160   |
| Флутиказон (Флутиказона пропионат <sup>А</sup> ) (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана)       | 100   |
| Мометазон (Мометазона фураат <sup>А</sup> )  | Не применяется у детей младше 4 лет             |
| Триамцинолон (Триамцинолона ацетонид <sup>А</sup> )  | Не применяется у детей данной возрастной группы |

**Таблица 8.** Ингаляционные устройства

| Техника и обучение  |
|---|
| В (взрослые и подростки; дети в возрасте от 5 до 12 лет; дети до 5 лет) — назначают ингаляторы только после того, как пациенты прошли обучение использованию устройства и показали удовлетворительную технику   |
| Доставка бронхолитиков  |
| <p><b>Обострение астмы</b></p> <p>А (взрослые и подростки); А (дети в возрасте от 5 до 12 лет); В (дети до 5 лет) — у детей и взрослых с легким и умеренным обострением БА следует использовать дозированные аэрозольные ингаляторы + спейсер или небулайзер с подбором дозы в соответствии с эффектом терапии</p> <p><b>Ремиссия (стабильная астма)</b></p> <p>А (дети в возрасте от 5 до 12 лет); В (дети в возрасте от 5 до 12 лет) — дозированные аэрозольные ингаляторы + спейсер столь же эффективны, как любой другой ручной ингалятор.</p> <p>А (взрослые и подростки) — у взрослых дозированные аэрозольные ингаляторы ± ± спейсер столь же эффективны, как любой другой ручной ингалятор, но пациенты могут предпочесть некоторые виды порошковых ингаляторов.</p> <p>Выбор ингаляционного бронхолитика для стабильной астмы должен основываться на предпочтении пациента и оценке правильности использования. Многие пациенты не готовы использовать спейсер, предпочитая небулайзер</p> |



**Ингаляционные стероиды при стабильной БА**

У детей младше 5 лет дозированные аэрозольные ингаляторы + спейсер являются предпочтительным способом доставки бронхолитиков или ингаляционных стероидов. Лицевая маска необходима, если ребенок не может дышать из спейсера с использованием мундштука. При неэффективности используется небулайзер. Дозированные порошковые ингаляторы обычно проще использовать, однако они требуют определенного усилия вдоха (достижения минимальной скорости вдоха)

**Таблица 9.** Начальная терапия обострения бронхиальной астмы у детей старше 2 лет

- Решение о госпитализации должно быть принято квалифицированным врачом после повторной оценки ответа на бронхолитики.
- Первая линия терапии: возрастные дозы сальбутамола через дозированные аэрозольные ингаляторы со спейсером или небулайзер. Если симптомы не поддаются лечению  $\beta_2$ -агонистами, добавить ипратропия бромид (доза 250 мкг смешивается с раствором  $\beta_2$ -агониста через небулайзер). Комбинация  $\beta_2$ -агонист + ипратропия бромид обеспечивает улучшение функции легких и способствует уменьшению риска госпитализации.
- Повторные дозы ипратропия бромида используют для лечения детей, которые плохо отвечают на  $\beta_2$ -агонисты.
- Увеличение дозы  $\beta_2$ -агонистов по 2 вдоха каждые 2 мин в соответствии с ответом — до 10 вдохов с помощью спейсера. Для детей с обострением астмы, находящихся дома с симптомами, не контролируемые ингаляциями  $\beta_2$ -агониста или его комбинацией с ипратропия бромидом через дозированные аэрозольные ингаляторы со спейсером до 10 доз или от 2,5 до 5 мг  $\beta_2$ -агониста или его комбинации с ипратропия бромидом через небулайзер, необходимо срочно вызвать скорую помощь.
- Дополнительные дозы бронходилататоров назначают по мере необходимости.
- При неэффективности бронходилататоров у детей с возраста 6 мес добавляется суспензия будесонида через небулайзер.
- Во время доставки ребенка с тяжелым приступом астмы в отделение неотложной помощи назначается бронхолитик + суспензия будесонида через небулайзер с кислородом.
- **(В)** Необходимо подобрать индивидуально дозу препарата в зависимости от тяжести и ответной реакции пациента.
- $\beta_2$ -агонисты длительного действия отменяются, если ингаляции  $\beta_2$ -агонистов короткого действия требуются чаще, чем через 4 ч.
- Дети с тяжелой или угрожающей жизни БА должны быть доставлены в больницу в срочном порядке.
- Дети с угрожающей жизни БА или  $S_pO_2 < 94\%$  должны получать кислород через плотно прилегающую маску или носовые канюли для достижения нормальной сатурации

**Стероидная терапия**

Системные стероиды (перорально)

**(А)** Преднизолон назначается в самом начале лечения острого приступа астмы. Преднизолон используется в дозе 20 мг для детей в возрасте от 2 до 5 лет и в дозе от 30 до 40 мг для детей старше 5 лет. У детей, уже получающих стероиды перорально, преднизолон назначается из расчета 2 мг/кг до максимальной дозы 60 мг. Если у ребенка наблюдалась рвота, преднизолон назначается повторно. Возможно внутривенное введение стероидов в случаях, когда пероральный прием препарата затруднен или невозможен. Обычно достаточно лечения пероральным преднизолоном в течение 3 дней, но длительность его приема может быть увеличена до 14 дней для полного купирования симптомов

**Терапия второй линии обострения астмы у детей старше 2 лет****В/в аминофиллин**

**(А)** Аминофиллин не рекомендуется для лечения детей с легким и среднетяжелым обострением астмы.

**(С)** В/в аминофиллин вводится в педиатрическом отделении интенсивной терапии детям с тяжелой или угрожающей жизни астмой, не отвечающим на максимальные дозы ингаляционных бронхолитиков и стероидов

**Лечение обострений БА у детей в возрасте младше 2 лет****Бронхолитики:  $\beta_2$ -агонисты или их комбинация с ипратропия бромидом**

**(А)** Для легкого и среднетяжелого обострения оптимальным устройством доставки ЛС является небулайзер, возможен дозированный аэрозольный ингалятор + спейсер.

**(В)** Ингаляционный ипратропия бромид в комбинации с ингаляционным  $\beta_2$ -агонистом применяется при более тяжелых симптомах.

**(В)** Оральные  $\beta_2$ -агонисты не рекомендуются для купирования обострения БА у детей.

**Стероидная терапия**

**(В)** Для купирования среднетяжелых и тяжелых приступов БА в условиях стационара у детей раннего возраста используют ингаляционный будесонид через небулайзер в средних и высоких дозах, системные стероиды внутрь (преднизолон — 10 мг) до 3 дней для детей этой возрастной группы.

**Другая терапия**

Антибиотики детям с обострением астмы назначаются по строгим показаниям

**Таблица 10.** Диагностические критерии тяжелой формы бронхиальной астмы

|   |  |
|---|--|
| Клинические признаки                            | Острая дыхательная недостаточность (включая речевую одышку), учащенное дыхание (тахипноэ), отсутствие дыхательных шумов, цианоз или обморочное состояние (коллапс)<br>Ни один из этих признаков по отдельности или вместе не является специфическим, и их отсутствие не исключает наличия острого приступа   |
| Макс. ПСВ или ОФВ <sub>1</sub>                  | Показатели ПСВ или ОФВ <sub>1</sub> являются полезными и ценными показателями состояния дыхательных путей. ПСВ, выраженная в процентах от предыдущего лучшего результата, показанного пациентом, является наиболее полезным клиническим показателем. В его отсутствие ПСВ, выраженная в процентах от расчетной величины, используется как грубый показатель    |
| Пульс-оксиметрия                                | Насыщение кислородом ( $S_pO_2$ ), измеряемое путем проведения пульсоксиметрии, определяет адекватность оксигенотерапии и необходимость в исследовании газов и pH артериальной крови   |
| Газы крови (анализ крови на газы и кислотность) | Пациентам, у которых показатель $S_pO_2 \leq 92\%$ или присутствуют другие признаки астмы, угрожающей жизни, необходимо провести анализ крови на газы и pH артериальной крови  |
| Рентгенография грудной клетки                   | Рентгенография грудной клетки не является стандартным назначением при отсутствии: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ медиастиальной эмфиземы или пневмоторакса;</li> <li>■ подозрения на пневмонию;</li> <li>■ астмы, угрожающей жизни;</li> <li>■ неудовлетворительной реакции на лечение;</li> <li>■ необходимости искусственной вентиляции</li> </ul> |

**Таблица 11.** Критерии тяжелой астмы при первичном осмотре

| Умеренное обострение   | Угроза жизни  |
|--|---|
| Развивающиеся симптомы<br>ПСВ $\geq 50$ –75% от лучшего или расчетного результата<br>Нет признаков тяжелого обострения астмы   | Наличие у пациентов с тяжелым обострением астмы одного из следующих признаков:<br>■ ПСВ $\leq 33\%$ от лучшего или расчетного результата;<br>■ $S_pO_2 \leq 92\%$ ;<br>■ $p_aO_2 \leq 8$ кПа (60 мм рт.ст.) при нормальном показателе $p_aCO_2$ (4,6–6,0 кПа — 34,5–45 мм рт.ст.);<br>■ отсутствие дыхательных шумов («немое легкое»);<br>■ слабое дыхательное усилие;<br>■ аритмия;<br>■ истощение сил, угнетение сознания |
| Тяжелое обострение   | Околофатальное обострение (угроза остановки дыхания)  |
| Наличие одного из следующих признаков:<br>■ ПСВ 33–50% от лучшего или расчетного результата;<br>■ частота дыхания $\geq 25$ /мин;<br>■ частота пульса $\geq 110$ /мин;<br>■ невозможность закончить предложение на одном дыхании | Повышенный уровень $p_aCO_2$ и/или необходимость искусственной вентиляции легких с повышенным давлением вдыхаемого воздуха  |

**Таблица 11а.** Тактика лечения обострений астмы у взрослых, критерии для госпитализации

|          |   |
|----------|---|
| <b>В</b> | Должны быть обязательно госпитализированы пациенты с любым из признаков приступа угрожающей жизни или околофатальной астмы  |
| <b>В</b> | Должны быть обязательно госпитализированы пациенты с любым из признаков тяжелого приступа астмы, сохраняющегося после первоначального лечения   |
| <b>С</b> | Пациенты, максимальная ПСВ у которых через 1 ч после проведенного первоначального лечения составляет более 75% от лучшего или расчетного результата, могут быть отпущены из приемного отделения или отделения неотложной помощи, если нет других причин, по которым их госпитализация может быть необходима |

Таблица 12. Терапия обострений астмы

| Кислород  | $\beta_2$ -агонисты (бронхолитики)   |
|---|--|
| (C) Назначайте дополнительную кислородотерапию всем пациентам с обострением астмы, страдающим от гипоксемии, для поддержания $S_pO_2$ на уровне 94–98%. Отсутствие (показателя $S_pO_2$ ) пульсоксиметрии не должно влиять на назначение кислорода. | (A) Используйте большие (повышенные) дозы ингаляционного $\beta_2$ -агониста в качестве препарата первой линии при обострениях астмы и назначайте их как можно раньше. Для пациентов, у которых ингаляционная терапия не дает надежного результата, предусмотрите использование $\beta_2$ -агониста внутривенно (в России не зарегистрированы) |
| (A) В больнице, поликлинике или отделении первой помощи (неотложной терапии, приемного отделения) ингаляционные (в том числе с помощью небулайзера) $\beta_2$ -агонисты должны докладываться с помощью кислорода.                                   | При обострении астмы с признаками угрозы жизни рекомендуется использовать небулайзера (кислородо-проводимый способ)  |
| (C) Отсутствие кислородотерапии не должно препятствовать проведению ингаляционного лечения при наличии показаний  | (A) У пациентов с тяжелыми формами астмы, плохо реагирующими на первоначальную ударную дозу $\beta_2$ -агониста, рассмотрите возможность непрерывной его подачи с помощью небулайзера в комбинации с ипратропия бромидом   |
| Стероидная терапия  | Ипратропия бромид  |
| (A) Назначайте стероидные препараты в адекватных дозах при всех случаях обострения астмы<br><br>Продолжайте применение преднизолона в дозировке 40–50 мг/сут как минимум в течение 5 дней либо до полного выздоровления                             | (B) Добавьте терапию ипратропия бромидом ингаляционно (0,5 мг каждые 4–6 ч) к терапии $\beta_2$ -агонистами пациентам с умеренным, тяжелым или угрожающим жизни обострением астмы либо пациентам со слабой реакцией на терапию $\beta_2$ -агонистами   |

| Прочая терапия   | Перевод в реанимацию<br>(отделение интенсивной терапии)  |
|--|--|
| Обычные назначения антибиотиков не показаны к применению у пациентов с острыми формами астмы | <p>Переводите любого пациента со следующими признаками.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Требуется искусственная вентиляция легких.</li> <li>■ При острой, тяжелой и угрожающей жизни формах астмы отсутствует реакция на проводимую терапию, что проявляется в виде:             <ul style="list-style-type: none"> <li>✧ ухудшения показателя ПСВ;</li> <li>✧ сохраняющейся или нарастающей гипоксии;</li> <li>✧ гиперкапнии (повышенного содержания двуокиси углерода в крови);</li> <li>✧ анализ крови на газы и pH (ABG) показывает уменьшение или увеличение pH;</li> <li>✧ признаков утомления дыхания, недостаточного (слабого) дыхания;</li> <li>✧ вялости, дезориентации, помутнения сознания;</li> <li>✧ остановки дыхания</li> </ul> </li> </ul> |

## **ПРИЛОЖЕНИЕ В. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА. ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА, СТРАДАЮЩЕГО АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

БА — хроническое заболевание, при котором в стенке бронха развивается воспаление. Основные симптомы астмы — удушье, кашель, хрипы в груди на фоне сужения дыхательных путей, связанного с развитием спазма мышц бронхов (бронхоспазма), отека слизистой оболочки бронхов и появления густой, вязкой слизи в их просвете. Воспаление при атопической БА особенное — аллергическое, поэтому астму лечат специальными противоастматическими препаратами.

Все медикаменты для лечения астмы можно разделить на следующие группы.

1. Облегчающие (средства скорой помощи) — эти препараты снимают бронхоспазм и расширяют бронхи. Эффект наступает быстро, но длится недолго. К таким препаратам относятся сальбутамол (Вентолин<sup>®</sup>), ипратропия бромид + фенотерол (Беродуал<sup>®</sup>), фенотерол (Беротек<sup>®</sup>) и т.п. При регулярной потребности в таких ингаляторах более 4 раз в неделю необходимо обратиться к вашему лечащему врачу. Помните, что ПЕРЕДОЗИРОВКА (длительное применение 8–10 инг/сут) может привести к снижению эффективности этих препаратов, выраженному усугублению приступов удушья, сердцебиению, тошноте и другим осложнениям. Промежуток между использованием бронхорасширяющих препаратов короткого действия должен составлять не менее 4 ч, разовая доза — не превышать 2 ингаляций.
2. Профилактические или базисные препараты — эти препараты борются с воспалением в стенке бронха. Эти препараты не снимают приступ удушья, их лечебный эффект развивается не сразу. Снижение дозы или отмена таких препаратов должны проводиться под контролем вашего лечащего врача, так как это может привести к обострению астмы! Базисные профилактические препараты делятся на гормональные и негормональные ЛС.
  - А. Негормональные средства (монтелукаст, препараты кромоглициевой кислоты) применяют при легкой форме астмы и, гораздо реже, при средней тяжести течения.
  - Б. Гормональные препараты (ГКС) местного действия (в виде ингаляций) на сегодняшний день — основное и наиболее эффективное средство для лечения астмы. Современные ГКС [будесонид, Флутиказон (Флутиказона пропионат<sup>®</sup>), мометазон (Мометазона фураат<sup>®</sup>), циклесонид] являются безопасными и высокоэффективными средствами при соблюдении терапевтических доз и правильной техники ингаляции. После каждой ингаляции гормонального препарата следует прополоскать рот водой, чтобы смыть остаток лекарства.
3. Комбинированные препараты. Эти препараты содержат бронхорасширяющее средство длительного действия (12–24 ч) и ГКС. Некоторые из этих препаратов могут использоваться как для неотложной помощи, так и для регулярной поддерживающей терапии.

- Соблюдайте элиминационные мероприятия дома и на работе.
- Если вы курите, откажитесь от курения. Попросите членов семьи не курить в вашем присутствии. Действие табачного дыма поддерживает хроническое воспаление в бронхах, затрудняет отделение мокроты, снижает функцию легких. Активное курение подавляет эффекты ЛС, применяемых для лечения БА.
- Проводите ежедневную пикфлоуметрию с помощью вашего пикфлоуметра. Фиксируйте результаты и предъявляйте их при визите к врачу. Снижение показателей пикфлоуметрии более чем на 20% от ваших лучших результатов говорит о начале обострения — следует обратиться к вашему лечащему врачу или действовать в соответствии с вашим индивидуальным планом лечения, составленным вместе с вашим лечащим врачом.
- Правильно пользуйтесь ингалятором или спейсером. От техники ингаляции, правил хранения и гигиенического ухода за ингалятором зависит лечебный эффект.
- Соблюдайте режим дня. Старайтесь полноценно отдыхать, вовремя засыпать.
- Учитесь противостоять стрессам. Избегайте конфликтных ситуаций, не создавайте их, меняйте к ним отношение.
- Соблюдайте адекватную вашему состоянию физическую активность. В период отсутствия приступов удушья не следует избегать физической нагрузки и занятий спортом (плавание, лечебная гимнастика). Показаны дыхательная гимнастика, использование дыхательных тренажеров.
- Ликвидируйте вовремя очаги инфекции (хронический ринит, синусит, аденоидит, тонзиллит, фарингит, кариес, бронхит, гастрит и др.).
- Строго следуйте всем советам врача — постоянно принимайте ЛС и проходите обследование.
- Противопоказано применение препаратов группы  $\beta$ -блокаторов, особенно неселективных (обзидан, анаприлин, пропранолол и т.п.). Эти препараты назначают при нарушении сердечного ритма и повышении АД. Если вы наблюдаетесь у кардиолога, обсудите с вашим лечащим врачом, не влияют ли препараты вашей гипотензивной терапии на течение БА.
- Перед оперативными вмешательствами, инвазивными методами обследования (бронхоскопия, гастроскопия), в/в введением рентгеноконтрастных средств показана ПРЕМЕДИКАЦИЯ с включением ГКС (преднизолон 30–60 мг или дексаметазон 4–8 мг), раствора аминофиллина (Эуфиллина<sup>®</sup>) 2,4% 5,0–10,0 мл (при отсутствии индивидуальной непереносимости), АГП [клемастин (Тавегил<sup>®</sup>) или хлоропирамин (Супрастин<sup>®</sup>) 2,0 мл] в/в или в/м за 20–30 мин до вмешательства.

Если симптомы астмы исчезли, лечение обязательно продолжают для поддержания хорошего самочувствия. Важно, что при непрерывном лечении препаратами базисной терапии (ИГКС, комбинированные препараты, антилейкотриеновые и др.) вероятность госпитализации в будущем ниже, а ожидаемая продолжительность жизни больше. Помните, что бесконтрольное самолечение может осложнить состояние и отрицательно сказаться на течении болезни. Если возникает необходимость



путешествий, то следует избегать переездов в те климатические зоны, где цветут причинно-значимые растения.

Успех лечения зависит от совместных усилий врача и больного.

Эффективность методов народной медицины, гомеопатии, иглорефлексотерапии, фитотерапии и других нетрадиционных подходов не подтверждена убедительными доказательствами; следовательно, соотношение пользы и риска точно не известно. Пользоваться этими методами не рекомендуется. Фитотерапевтические и гомеопатические препараты содержат часто экстракты растений и могут вызвать тяжелые обострения из-за перекрестной реактивности.

**Бытовые аллергены.** Наиболее частыми факторами, вызывающими аллергические реакции, являются бытовые аллергены, в первую очередь — домашняя пыль. В состав домашней пыли входят:

- различные волокна (одежды, постельного белья, мебели);
- библиотечная пыль (пылевые частички книг, журналов);
- частицы эпидермиса (слущенные частички поверхностных слоев кожи) человека и животных (кошки, собаки, грызунов), перхоть животных, перья птиц;
- споры микроскопических плесневых и дрожжевых грибов;
- аллергены тараканов и клещей домашней пыли (частички хитинового панциря и продукты их жизнедеятельности).

С точки зрения аллергии большое значение имеет бытовая пыль, взвешенная в воздухе. Пыль также скапливается внутри различных предметов — подушек, матрасов, ковров, откуда она легко попадает в воздух. Источником аллергенов также могут быть книжная пыль и микроскопические плесневые грибки на страницах книг и газет. Повышение влажности может приводить к увеличению количества плесневых грибков.

При всех аллергических заболеваниях (БА, АР, поллиноз, АтД) первой и обязательной мерой профилактики является устранение контакта с аллергенами. Очистка воздуха, контроль влажности и использование гипоаллергенных постельных принадлежностей могут быть рекомендованы всем больным, страдающим аллергией, но при аллергии к клещу домашней пыли первоочередное значение приобретает устранение контакта с аллергеном в постели, при аллергии к животным одной из самых значимых мер является устранение животного из дома и использование бытового фильтрового очистителя воздуха.

**Клещи домашней пыли.** Клещ домашней пыли является главным компонентом домашней пыли. В большинстве случаев именно он является причиной аллергии на домашнюю пыль. Выявлено много видов клещей, но преобладают два: *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farina*. Клещ домашней пыли обитает в каждом доме. Это микроскопическое паукообразное, неразличимое невооруженным глазом. Он живет в пыли и питается слущенным эпидермисом — отмершими частичками кожи человека и животных. Он не кусает человека и не разносит никаких инфекций, но частички его панциря и выделения — фекальные

шарики — могут вызывать аллергические реакции у предрасположенных людей. За сутки клещ выделяет до 20 фекальных шариков. Они не настолько летучи, как аллергены животных, но легко поднимаются в воздух и попадают в дыхательные пути. За свою жизнь клещ производит фекальных шариков в 2000 раз больше, чем весит сам. Клещ предпочитает тепло, влагу, изобилие пищи, поэтому основное место его обитания — постель: подушки, матрасы и одеяла. Старая подушка может на 10–40% состоять из клещей и их выделений.

### **Мероприятия по устранению аллергенов клещей домашней пыли**

#### **1. Сокращение мест скопления пыли (уделите максимальное внимание спальной комнате — там вы проводите более трети своей жизни).**

- ✧ Убрать меховые шкуры, ковры, балдахины, коробки; шторы заменить на роликовые оконные жалюзи или занавески из легко стирающейся ткани (в этом случае их надо стирать 1 раз в неделю в горячей воде). Ковровые покрытия рекомендуется заменить деревянными или кафельными полами.
- ✧ Мебель с тканевой обивкой желательно заменить на кожаную, деревянную и др.
- ✧ Разложите по местам все разбросанные вещи: книги, коробки, журналы, бумагу, одежду, игрушки и т.д. Идеальный порядок должен стать вашим правилом.
- ✧ Сувениры, статуэтки, посуду следует хранить в закрытых буфетах, книги — на застекленных полках.
- ✧ Вещи в шкафах желательно помещать в чехлы для одежды.
- ✧ Детям не следует брать мягкие игрушки в постель, желательно иметь легко моющиеся игрушки. Меховые игрушки необходимо регулярно (1 раз в месяц) стирать или выдерживать зимой при температуре не выше  $-18^{\circ}\text{C}$  не менее 2 ч, летом — на солнце (не менее 4 ч).
- ✧ Не держите домашних животных, птиц, аквариумных рыбок; не пускайте домашних животных в спальню и в постель.

#### **2. Постельные принадлежности и противоаллергенные защитные чехлы.**

- ✧ Замените обычные постельные принадлежности на специальные гипоаллергенные, например, из полового силиконизированного полиэстера.
- ✧ Со временем клещ может поселиться и в гипоаллергенных подушках и одеялах. Чтобы этого избежать, постельные принадлежности необходимо часто (не реже 1–2 раз в месяц) стирать в горячей воде ( $60^{\circ}$  и выше). При использовании специальных **акарицидных** средств для уничтожения клещей можно стирать реже (1 раз в 3 мес) и при более низкой температуре.
- ✧ Постельные принадлежности, которые нельзя стирать (например, матрас), следует обрабатывать специальными **акарицидными** средствами или помещать в чехлы. Чехлы из материалов, непроницаемых для клещей, должны закрывать постельные принадлежности со всех сторон и застегиваться на мелкую молнию с широкой защитной планкой. Чехлы стирают по мере загрязнения, обычно 2 раза в год.
- ✧ Постельное белье (наволочки, простыни, пододеяльники) стирайте еженедельно в горячей воде (не менее  $80^{\circ}$ ). При стирке цветного

белья используйте **акарицидные** средства (позволяют стирать при низких температурах).

- ✧ Ковры, мягкую мебель и мягкие игрушки следует обрабатывать специальными **акарицидными** средствами.

### 3. Уборка.

- ✧ Влажную уборку следует проводить ежедневно, уборку с помощью пылесоса — не менее 2 раз в неделю в отсутствие больного (если это невозможно — используйте респиратор).
- ✧ Пылесосить надо очень тщательно: по 1,5–2 мин на каждые 0,5 м<sup>2</sup> поверхности, особенно декоративные строчки, складки, пуговицы и т.п., которые могут служить укрытием для клещей.
- ✧ Используйте специальные пылесосы с **HEPA-фильтрами**, чтобы избежать повторного попадания частиц пыли в воздух. HEPA-фильтр — High Efficiency Particulate Air filter — фильтр высокоэффективной очистки воздуха от частиц. Пылесос для больного аллергией должен иметь HEPA-фильтр класса HEPA12, фильтр после мотора, желателен аквафильтр.

### 4. Очистка воздуха.

- ✧ Уменьшить запыленность воздуха и количество аэроаллергенов можно с помощью использования очистителей воздуха с HEPA-фильтрами или фотокаталитических очистителей многоступенчатой очистки. В первую очередь следует установить очиститель в спальне и детской комнате.
- ✧ Очиститель должен соответствовать объему помещения (рекомендованный объем указан на приборе).
- ✧ Фильтры надо регулярно менять (срок эксплуатации и рекомендации по замене указаны изготовителем).
- ✧ Эффективный очиститель должен задерживать не менее 99% частиц размером от 0,3 мкм, этим требованиям соответствует большинство современных очистителей.
- ✧ Необходимо обеспечить свободный приток воздуха к воздухозаборным панелям очистителя. При работе в постоянном режиме очиститель не должен выбрасывать вредные вещества.
- ✧ Ионизаторы и электростатические фильтры должны устанавливаться на расстоянии не менее 2 м от любой бытовой аппаратуры и места постоянного пребывания человека.

### 5. Контроль влажности.

- ✧ Избыточная влажность способствует размножению клещей и плесневых грибов. В сухом воздухе больше пыли, трудно дышать. Оптимальный уровень влажности — 35–50%. Необходима влажная уборка и контролируемое увлажнение, особенно в отопительный сезон.

**Аллергены домашних животных.** Аллергию могут вызывать все теплокровные животные. Источником аллергенов служат перхоть, слюна, моча, секреты желез, поэтому гладкошерстные, короткошерстные и «лысые» животные тоже способны вызывать аллергию. Особенностью эпидермальных аллергенов является то, что их размеры позволяют им подолгу находиться в воздухе и легко проникать в дыхательные пути, в том числе и мелкие бронхи. Поэтому аллергены животных особенно

опасны для больных БА. Аллергены животных обнаруживаются даже в домах, где никогда не было домашних животных, и подолгу (от нескольких месяцев до 2 лет) сохраняются в помещении, даже если животное уже там не живет.

#### **Мероприятия по устранению аллергенов домашних животных**

1. Отдать животное в хорошие руки.
2. Провести обработку квартиры и одежды специальными средствами, позволяющими устранить аллергены животных.
3. Не заводите новых животных. Абсолютно безаллергенных животных не бывает.
4. Исключите посещение зоопарков, цирков, зооуголков и домов, где есть животные.

**Аллергены плесневых грибов.** Среди аллергенов помещений плесневые грибки занимают второе место после клещей домашней пыли. Человек контактирует более чем со 100 видами грибов. Источником аллергенов служат споры грибов и частицы мицелия. Аллергены грибов могут быть причиной БА, АР, АтД. Плесень любит влажные и теплые места, стены ванных, душевые кабинки, мусорные бачки, холодильники. Источником плесени могут быть заплесневелые продукты, старые бумажные обои, линолеум. Грибы могут колонизировать увлажнители воздуха, кондиционеры. Источником *Cladosporium* и *Alternaria*, обитающих на гниющих частях растений, нередко служат цветочные горшки.

#### **Мероприятия по устранению грибковых аллергенов**

1. Избегайте сырых, плохо проветриваемых помещений (ванные комнаты, подвалы), старых деревянных домов. Регулярно проветривайте. Позаботьтесь о достаточной вентиляции, особенно в ванной и на кухне. В отверстия вентиляционных решеток рекомендуется установить НЕРА-фильтры или фильтры из микроволокна.
2. Контролируйте влажность воздуха. При аллергии к плесневым грибкам влажность не должна превышать 50%. Влажность выше 65% требует применения осушителя или кондиционера. При использовании увлажнителя или кондиционера регулярно проводите его чистку.
3. Не допускайте протечек, следите за состоянием обоев. При появлении протечек необходим профессиональный ремонт с использованием специальных **фунгицидных** препаратов (боракс, борная кислота и др.). Низкая влажность воздуха не может предотвратить рост плесневых грибов, если они растут на влажном субстрате.
4. Не сушите одежду и обувь в жилых комнатах.
5. Используйте очиститель воздуха с НЕРА-фильтром или многоступенчатой очисткой на основе фотокатализа, соответствующий объему помещения.
6. Регулярно проводите уборку с помощью дезинфицирующих средств.
7. Не разводите комнатные цветы.
8. Пользуйтесь одноразовыми пакетами для мусора, часто выносите мусор.
9. Кафель в ванной, саму ванную и стенки душевой кабинки следует вытирать насухо сразу после использования. Регулярно, не реже 1 раза

в 1–2 нед, проводите обработку в ванной комнате и туалете с помощью **фунгицидных** средств.

10. В случае необходимости посещения подвалов, погребов, овощехранилищ и др. используйте респиратор.
11. Избегайте контакта с сырым гниющим сеном, соломой, опавшими листьями, землей комнатных растений, клетками домашних птиц. Избегайте участия в садовых работах осенью и весной.
12. **Диета:** не употребляйте в пищу продукты грибкового происхождения: кисломолочные (кефир, сметана, йогурты), квас, пиво, шампанское, сухие вина, сыры с плесенью, изделия из дрожжевого теста, квашеную капусту, другие продукты, подвергшиеся ферментации, сухофрукты.
13. Запрещается прием витаминов группы В (в том числе пивных дрожжей), антибиотиков пенициллинового ряда.

### **Пыльцевые аллергены**

1. В сезон цветения причинных растений не рекомендуется выезжать за город.
2. Установите в квартире воздушный фильтр/очиститель воздуха.
3. По возможности выезжайте в регионы, где причинные растения цветут в другое время или там не произрастают.
4. Не употребляйте в пищу продукты, которые могут вызывать перекрестные пищевые реакции, особенно в сезон (табл. 13).

**Таблица 13.** Перекрестные пищевые и лекарственные аллергические реакции

| <b>Растения, на пыльцу которых имеется аллергия</b> | <b>Пищевые продукты, на которые может быть реакция</b>   | <b>Лекарственные растения, на которые могут быть реакции</b>   |
|---|--|--|
| Деревья (береза, ольха, лещина)                     | Яблоки, груши, орехи, вишня, черешня, персики, абрикосы, слива, морковь, сельдерей, петрушка, мед, картофель, помидоры, киви, маслины, коньяк, березовый сок | Березовый лист (почки), ольховые шишки, сосновые почки   |
| Злаковые (луговые) травы                            | Пищевые злаки: пшеничный и ржаной хлеб, булочные изделия, овсяная и манная каша, рис, пшено, макароны, мюсли, пшеничная водка, пиво, квас                    | Рожь, овес, тимopheевка, пшеница и др.   |
| Сложноцветные (подсолнечник, полынь, амброзия)      | Семена подсолнечника, подсолнечное масло, халва, майонез, горчица, дыня, арбуз, кабачки, тыква, баклажаны, огурцы, капуста, вермуты, ароматизированные вина  | Полынь, одуванчик, лопух, пижма, золотарник, ромашка, календула, василек, череда, чертополох, мать-и-мачеха, девясил, цикорий, шиповник, подсолнечник, тысячелистник |

*Окончание табл. 13*

| <b>Растения,<br/>на пыльцу которых<br/>имеется аллергия</b> | <b>Пищевые продукты,<br/>на которые может быть<br/>реакция</b>  | <b>Лекарственные растения,<br/>на которые могут быть<br/>реакции</b> |
|---|---|--|
| Маревые (лебеда)  | Свекла, шпинат  | Марь   |
| Аллергены плесневых и дрожжевых грибов                      | Квашеная капуста, сыры (особенно плесневые), сметана, йогурт, кефир, виноград, сухофрукты, пиво, квас, сухие вина, шампанское | Антибиотики группы пенициллина, витамины группы В, пивные дрожжи     |

5. Не используйте ЛС и косметические средства растительного происхождения.
6. Обсудите с вашим лечащим врачом возможность проведения АСИТ.
7. В сезон цветения причинных растений запрещено проведение плановых оперативных вмешательств и профилактической вакцинации.

# ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

---

## Ключевые слова

- АтД.
- Диагностика.
- Лечение.
- Наружная терапия.
- ТГКС.
- ТИК.
- Эмоленты.
- АСИТ.
- Реабилитация.
- Профилактика.
- Критерии оценки качества медицинской помощи.

## Термины и определения

**Аллергия** — сверхчувствительность иммунной системы организма при повторных воздействиях аллергена на ранее сенсибилизированный этим аллергеном организм.

**Аллерген** — это АГ, вызывающий специфически повышенную чувствительность организма — аллергию.

**Аллергодерматозы** — гетерогенная группа заболеваний кожи, ведущее значение в развитии которых придается аллергической реакции немедленного или замедленного типа.

**Аллергодиагностика** — диагностика АЗ различными методами как *in vivo*, так *in vitro*.

**АГ** — высокомолекулярное соединение, способное специфически стимулировать иммунокомпетентные лимфоидные клетки и обеспечивать развитие иммунного ответа.

**Антитело** — гуморальные факторы, опосредующие специфичный иммунитет.

**Антимикробные пептиды** — представляют собой небольшие молекулы, построенные из аминокислот. На сегодняшний день у человека обнаружено три семейства пептидов-антибиотиков — дефензины, кателицидины и гистатины.

**Дефензины** — данные антимикробные пептиды представляют собой небольшие катионные пептиды, которые воздействуют на микроорганизмы путем нарушения проницаемости мембран, образуя ионные каналы. Выделяют две основные группы:  $\alpha$ -дефензины (**человеческий нейтрофильный пептид-1–4**) и  $\beta$ -дефензины (**человеческий В-дефензин-1–3**).

**Кателицидины** — семейство антимикробных белков, которые главным образом обнаружены в пероксидаза-отрицательных гранулах нейтрофилов. Человеческий катионный антимикробный белок (**hCAP18**) является к настоящему времени единственным идентифицированным человеческим кателицидином.

**Гиперчувствительность** — неадекватно сильное проявление иммунных процессов, способное вызвать повреждение тканей организма.

**Иммунитет** — особое биологическое свойство многоклеточных организмов, в норме предназначенное для защиты от генетически чужеродных факторов, включая инфекционные агенты и иные внешние патогены, способных при попадании во внутреннюю среду вступать в прочные связи с клетками и/или межклеточным веществом.

**Иммунокомпетентные клетки** — клетки, обеспечивающие выполнение функций иммунной системы, к которым относятся АГ-представляющие клетки, Т- и В-лимфоциты и натуральные киллеры.

**Иммуноглобулины** — белковые молекулы, обладающие свойствами антител.

**Сенсибилизация** — иммунологически опосредованное повышение чувствительности организма к АГ (аллергенам) экзогенного или эндогенного происхождения.

**Цитокины** — биологически активные пептидные молекулы, регулирующие межклеточные и межсистемные взаимодействия.

## Определение

**АтД** — АЗ кожи, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к atopическим заболеваниям, имеющее хроническое рецидивирующее течение, возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующееся кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям [1].

**Синонимы:** atopическая экзема, синдром atopической экземы/дерматита, детская экзема, конституциональная экзема, нейродермит.

Термин «АтД» наиболее распространен, хотя в некоторых странах Европы, например в Великобритании, чаще используют термин «atopическая экзема».



## Этиология и патогенез

АтД — иммуноопосредованное заболевание, имеющее генетическую предрасположенность и сложные иммунные механизмы развития. На сегодняшний день известны основные генетические и этиологические факторы АтД, доказана роль иммунной системы, аллергии к клещам домашней пыли, энтеротоксинам золотистого стафилококка, плесневым грибам, IgE-аутореактивности в механизмах развития заболевания, а также нарушения функции эпидермального барьера. Последнее десятилетие ознаменовалось открытием гена филагтрина, показана роль мутаций этого гена в нарушении реализации функции эпидермального барьера при АтД [2].

Иммунный ответ при АтД реализуется посредством взаимодействия ряда иммунокомпетентных клеток и цитокинов разнонаправленного действия, а особенности иммунного ответа детерминированы генетически. Первоначально АтД рассматривался только как Th2-зависимый процесс, однако со временем было накоплено достаточно свидетельств о роли Th1-клеток в развитии этого заболевания. При АтД общепризнана концепция дихотомии Th1/Th2-лимфоцитов, которая лежит в основе так называемой двухфазной иммунологической модели, согласно которой в различные периоды течения заболевания преобладает активность как Th2-, так и Th1-клеток. Основными эффекторными клетками острой фазы АтД являются Th2-лимфоциты, а при хроническом течении заболевания происходит переключение с Th2- на Th1-иммунный ответ. В острую фазу при непосредственном воздействии на кожу больного причинно-значимого аллергена происходит активация АГ-представляющих клеток, а именно — клеток Лангерганса и дендритных клеток, инфильтрирующих эпидермис и несущих на своей поверхности FcεR1-рецепторы (высокоаффинные рецепторы к IgE). Активированные клетки Лангерганса инициируют высвобождение хемокинов и миграцию их и клеток-предшественниц дендритных клеток в лимфатические узлы, где, в свою очередь, происходит активация Th2-лимфоцитов, секретирующих провоспалительные цитокины аллергического воспаления в коже: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13. Последние необходимы для переключения синтеза иммуноглобулинов на IgE-ответ, вызывают экспрессию молекул межклеточной адгезии-1, определяющих миграцию эозинофилов и мононуклеаров непосредственно в очаг воспаления.

Мононуклеары у больных АтД отличаются повышенной активностью сАМР-фосфодиэстеразы, способствующей продукции ИЛ-4, ИЛ-10, простагландина E2 и IgE. Кроме того, при АтД кератиноциты способны продуцировать ИЛ-7-подобный тимусно-стромальный лимфопоэтин, который дает сигнал дендритным клеткам активировать Т-клетки в Th2-направлении. Все эти факторы обеспечивают сигналы, необходимые для развития Th2-иммунного ответа и выработки специфических

IgE В-клетками. Активация синтеза IgE-антител — это ведущее патогенетическое звено возникновения клинических проявлений АтД. При хроническом течении АтД вследствие постоянного воздействия экзогенных факторов, хронического повреждения кожных покровов (зуд, расчесывание), высвобождения внутриклеточных белков, которые действуют как аутоантигены, воспалительный процесс приобретает хроническое течение, для которого характерно преобладание активности Th1-ответа, тогда как количество цитокинов Th2-профиля резко сокращается. Для этого этапа характерно повышение синтеза ИЛ-12 макрофагами и эозинофилами, повышение уровня ИЛ-5, ИЛ-8 и интерферона- $\gamma$ , которые являются маркерами хронического воспаления в коже, а при длительном аллергическом процессе — также ИЛ-3 и GM-CSF. При хронической стадии доминирует активация макрофагов и эозинофилов, которые продуцируют ИЛ-12. Повышенная продукция интерферона- $\gamma$  отмечается у 80% больных, что коррелирует с тяжестью заболевания, но снижается при успешном лечении [3].

Большое внимание уделяется изучению антимикробных пептидов —  $\beta$ -дефензинов 2 и 3, кателицидина hCAP18/LL-37 (С-концевой фрагмент человеческого катионного антимикробного белка — 37 аминокислот) и их роли в противомикробной защите. Все антимикробные пептиды обладают широким спектром активности:  $\beta$ -дефензины-2 активны против грамотрицательных бактерий, таких как *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, а  $\beta$ -дефензины-3 демонстрируют более мощную антибактериальную активность против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также против *Candida albicans*. При АтД существенно снижена экспрессия антимикробных пептидов в коже, что является причиной подверженности больных АтД развитию микробных осложнений [4, 5].

Получены доказательства участия аутоиммунных механизмов в развитии АтД. В особенности это касается тяжелых форм заболевания, при которых развивается IgE-ответ к аутоаллергенам. Последние представлены группой белков — гомологов экзоаллергенов, против которых вырабатываются IgE-антитела. К таким аутоаллергенам относятся транскрипционный эпителиальный фактор роста/DSF7013, аутоантигены, связанные с атопией, — atopy-related auto-antigens Hom S1-S5, продуцируемые кератиноцитами, и марганец-супероксид-дисмутаза — manganese superoxide dismutase. Дрожжевой гриб *Malassezia sympodialis*, колонизирующий кожу больных АтД, вызывает сенсibilизацию к человеческой manganese superoxide dismutase благодаря своей высокой гомологичности к последней. Такая кросс-сенсibilизация наблюдается в основном у больных АтД с локализацией поражений в области головы и шеи, обусловленной преимущественной колонизацией *Malassezia sympodialis*. Показано, что IgE-аутореактивность развивается уже в течение первых лет жизни [6].

## Эпидемиология

Заболеваемость АтД растет с каждым годом во всем мире, в особенности среди детского населения: по последним данным, им болеют 15–30% детей и 2–10% взрослых. У 45% детей АтД начинается в возрасте от 0 до 6 мес, у 60% — в течение первого года и у 85% — в течение первых 5 лет жизни [7, 8].

## Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

- L20.8. Другие атопические дерматиты.
- L20.9. Атопический дерматит неуточненный.
- L28.0. Ограниченный нейродермит.

## Классификация

В настоящее время не существует единой общепринятой классификации АтД.

Условно выделяют:

- экзогенный (аллергический) АтД, ассоциированный с респираторной аллергией и сенсибилизацией к аэроаллергенам;
- эндогенный (неаллергический) АтД, не ассоциированный с респираторной аллергией и сенсибилизацией к каким-либо аллергенам.

Риск развития респираторной аллергии у больных, страдающих АтД, по разным данным, составляет 30–80%; 60% больных АтД имеют латентную склонность к развитию БА, а 30–40% заболевают БА [1].

В соответствии с документом «Пересмотренная номенклатура в аллергологии» предложено выделять синдром атопической экземы/дерматита аллергической и неаллергической природы. Неаллергическую природу АтД предполагают у 10–20% всех больных АтД, хотя, согласно последним данным, эту форму заболевания встречают лишь в 5,4% случаев [9, 10].

В рабочей классификации АтД, предложенной отечественными авторами, выделяют возрастные периоды, стадии болезни, степень тяжести и распространенности кожного процесса [1].

**Рабочая классификация АтД.** 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 (старше 13 лет).

**Стадии болезни:**

- стадия обострения:
  - ✧ фаза выраженных клинических проявлений;
  - ✧ фаза умеренных клинических проявлений;
- стадия ремиссии:
  - ✧ неполная ремиссия;
  - ✧ полная ремиссия;

- распространенность процесса:
  - ✧ ограниченно-локализованный;
  - ✧ распространенный;
  - ✧ диффузный.

**Степень тяжести процесса:**

- 1) легкое течение;
- 2) средней тяжести;
- 3) тяжелое течение.

В зависимости от соотношения морфологических элементов выделяют 5 клинических форм заболевания (табл. 1).

**Таблица 1.** Клинические формы атопического дерматита

| Клинические формы                   | Возрастной период                               | Морфологическая характеристика   |
|-------------------------------------|---|--|
| Экссудативная                       | I   | Преобладают эритема, отек, микровезикуляция с развитием мокнутия, образование корок  |
| Эритемато-сквамозная                | I и II  | Эритема и шелушение в виде сливающихся очагов поражения с нечеткими границами, мелкие папулы, расчесы  |
| Эритемато-сквамозная с лихенизацией | II, реже III                                    | Картина эритемато-сквамозной формы с присоединением множественных папул, формированием лихенизации   |
| Лихеноидная                         | II и III  | Слияние папул в сплошные очаги поражения с четкими границами тусклого сероватого цвета с отрубевидным шелушением, расчесами, серозно-геморрагическими корками на местах эскориаций |
| Пруриго-подобная                    | II и III (в целом данную форму встречают редко) | Образование пруригинозных папул, преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей; эта форма, как правило, сочетается с другими формами (чаще с лихеноидной) АтД         |

Поскольку у одного и того же больного клиническая картина АтД может быть представлена различными формами, указывать клиническую форму заболевания при формулировке диагноза необязательно.

Наличие возрастных особенностей локализации и морфологии кожных элементов отличает АтД от других экзематозных и лихеноидных заболеваний кожи (табл. 2).

Распространенность процесса оценивают по площади поражения кожи в процентах от общей площади кожных покровов (табл. 3).

При оценке степени тяжести заболевания следует учитывать (табл. 4):

- длительность и частоту обострений;
- длительность ремиссий;
- распространенность кожного процесса;

**Таблица 2.** Возрастная характеристика и локализация очагов поражения кожи

| Возрастные периоды      | Морфологическая характеристика   | Локализация   |
|-------------------------|--|---|
| Младенческий            | Преобладание экссудативной формы АтД.<br>Воспаление носит острый или подострый характер.<br>Присутствуют гиперемия, отечность, мокнутие, корки   | Лицо, наружная поверхность голеней, сгибательные и разгибательные поверхности конечностей.<br>К концу периода очаги локализуются преимущественно в области локтевых сгибов и подколенных ямок, в области запястий и шеи |
| Детский                 | Процесс носит характер хронического воспаления: эритема, папулы, шелушение, утолщение кожи (инфильтрация), усиление кожного рисунка (лихенизация), множественные экскориации (расчесы), трещины.<br>На местах разрешения высыпаний участки гипо- или гиперпигментации.<br>У некоторых детей в этом периоде формируется дополнительная складка нижнего века (симптом Денни–Моргана) | Локтевые и подколенные складки, задняя поверхность шеи, сгибательные поверхности голеностопных и лучезапястных суставов, заушные области  |
| Подростковый и взрослый | Преобладают явления инфильтрации с лихенизацией; эритема имеет синюшный оттенок.<br>Папулы сливаются в очаги сплошной папулезной инфильтрации  | Верхняя половина туловища, лицо, шея, верхние конечности  |

**Таблица 3.** Распространенность поражения кожи при атопическом дерматите

| Распространенность процесса | Площадь поражения кожи | Локализация  |
|-----------------------------|------------------------|--|
| Ограниченно-локализованный  | <10%                   | Локтевые и/или подколенные складки, кожа кистей рук, кожа шеи и/или лица   |
| Распространенный            | 10–50%                 | Частично поражена кожа груди, спины; помимо локтевых и подколенных складок, в процесс вовлекаются другие участки кожи конечностей (плечи, предплечья, голени, бедра) |
| Диффузный                   | >50%                   | Кожа всего тела, волосистая часть головы   |

- морфологические особенности кожного процесса;
- интенсивность кожного зуда;
- нарушение сна;
- эффективность проводимой терапии.

Таблица 4. Степени тяжести атопического дерматита

| Степень тяжести | Характеристика  |
|-----------------|---|
| Легкая          | Ограниченно локализованное поражение кожи.<br>Редкие обострения (1–2 раза в год), преимущественно в холодное время года, продолжительностью до 1 мес.<br>Продолжительность ремиссии 6–8 мес.<br>Хороший эффект проводимой терапии                                 |
| Средне-тяжелая  | Распространенное поражение кожи.<br>Обострения более частые (3–4 раза в год), до нескольких месяцев.<br>Продолжительность ремиссии менее 4 мес.<br>Упорное течение с невыраженным эффектом проводимой терапии   |
| Тяжелая         | Распространенное или диффузное поражение кожи.<br>Частые (более шести раз в год) и длительные (несколько месяцев или постоянные) обострения.<br>Редкие и непродолжительные (менее 2 мес) ремиссии.<br>Лечение приносит кратковременное и незначительное улучшение |

Степень тяжести АД принято оценивать также с помощью полуколичественных шкал; наиболее широкое применение получила шкала для оценки степени тяжести атопического дерматита (Scoring of Atopic Dermatitis — SCORAD) (Приложение В), а также Exzema Area and Severity Index, Investigators' Global Assessment.

## Диагностика

### ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

Основные **жалобы** на интенсивный и постоянный кожный зуд, сухость и стянутость кожных покровов, высыпания, покраснение, шелушение, мокнутие, нарушение сна и дневной активности, при распространенном кожном процессе могут присутствовать признаки общей интоксикации — повышение температуры тела, озноб, увеличение периферических лимфатических узлов.

**Комментарии.** *АтД нередко осложняется вторичная инфекция: бактериальная, грибковая или вирусная. В первом случае возникают пиодермии: фолликулиты, реже импетиго, фурункулы. Грибковая инфекция, обусловленная *Malassezia spp.*, *Candida spp.*, чаще поражает кожу волосистой части головы, лица, шеи и воротниковой зоны. У больных АтД нередко возникает распространенная герпетическая инфекция; в особо тяжелых*

случаях — герпетиформная экзема Капоши, которая может привести к летальному исходу при отсутствии надлежащего лечения, особенно у детей раннего возраста.

**Анамнез.** При сборе анамнеза рекомендуется обращать внимание на:

- начало в раннем возрасте;
- наличие атопических заболеваний у самого больного (наряду с АтД он может страдать АР, БА);
- наличие атопических заболеваний у близких родственников;
- сезонность обострений;
- выявление провоцирующих факторов;
- связь обострений с воздействием аллергенов;
- выявление сопутствующей бактериальной или другой инфекции, осложняющей течение заболевания (частота осложнений, их влияние на тяжесть течения АтД).

**Комментарии.** АтД может проявиться в любом возрасте, но чаще в течение первых пяти лет жизни, хотя у большинства больных первые признаки АтД появляются уже на 1-м году жизни. Очень важным диагностическим критерием является семейный анамнез АЗ: если мать болеет атопическим заболеванием (АР, БА, АтД), то вероятность передачи предрасположенности к атопии детям составит 75%, если отец — то 60%, если даже в семье никто не болеет аллергией, то вероятность составит 15%.

## ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

- При физикальном обследовании рекомендуется обратить внимание на характер и локализацию высыпаний, наличие или отсутствие расчесов, свидетельствующих об интенсивности кожного зуда, признаки инфицирования кожи, на симптомы АР, конъюнктивита и БА.
- Сухость кожи.
- Возрастные изменения характерных поражений кожи.
- Белый дермографизм.
- Склонность к кожным инфекциям.
- Хейлит.
- Симптом Денни—Моргана (дополнительная складка нижнего века).
- Гиперпигментация кожи периорбитальной области.

Уровень убедительности В (уровень достоверности 3а).

При наличии показаний для выявления сопутствующих заболеваний и очагов хронической инфекции рекомендовано проведение общеклинического обследования [1], уровень убедительности D (уровень достоверности 4).

## ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Клинический анализ (эозинофилия периферической крови) (В).

## ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Может проводиться по показаниям, после консультаций специалистов гастроэнтеролога, пульмонолога, эндокринолога и др., и может

включать в себя эзофагогастродуоденоскопию; ультразвуковое исследование органов брюшной полости (при наличии показаний — других органов); рентгенологическое исследование органов грудной клетки, придаточных пазух носа; оценку ФВД и др. (D).

Обязательны консультации аллерголога, дерматолога, других узких специалистов при наличии показаний, определяемых лечащим врачом.

## АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

**Кожные тесты.** При отсутствии обострения больным рекомендовано проведение кожного тестирования: *prick*-тесты, или скарификационные тесты со стандартным набором ингаляционных аллергенов (D).

Иммунологическое обследование необязательно. Определение содержания IgA, IgM и IgG в сыворотке полезно для исключения селективного дефицита IgA, сопровождающегося признаками АтД (D).

При наличии диффузного кожного процесса или других противопоказаний к аллергологическому обследованию *in vivo* рекомендовано проведение лабораторной аллергодиагностики — определение уровня общего сывороточного IgE (в большинстве случаев существенно превышает нормальные значения, но не является специфическим признаком) и антител изотипа IgE к неинфекционным аллергенам или их компонентам с помощью различных методов [9, 12]: иммуноферментного анализа; радиоаллергосорбентного теста, множественного аллергосорбентного теста; молекулярной аллергодиагностики (иммунохемилюминесценция на иммунном твердофазном аллергочипе) (B).

**Комментарии.** Аллергологическое обследование включает сбор аллергологического анамнеза, обследование *in vivo* (кожные тесты, провокационные тесты), а также лабораторную диагностику *in vitro* (см. соответствующий раздел).

Аллергологический анамнез — обязательный этап, помогающий выявить причинно-значимый аллерген и другие провоцирующие факторы [1].

- Семейный анамнез — история развития АЗ у близких родственников больного.
- История развития кожного процесса у больного АтД (включая наличие или отсутствие бактериальной, вирусной и грибковой инфекции), установление сезонности обострений, связи с воздействием аллергенов.
- Наличие респираторных симптомов.
- Анамнестические сведения о факторах риска АтД: течение беременности и родов у матери, питание во время беременности, профессиональные вредности родителей, жилищно-бытовые условия, характер вскармливания ребенка, перенесенные инфекции, сопутствующие заболевания, пищевой и фармакологический анамнез, выявление возможных провоцирующих факторов и др.

Современные лабораторные методы определения аллерген-специфических антител основаны на использовании экстрактов аллергенов (радиоаллергосорбентный тест, аллергосорбентный тест, иммуноферментный анализ) или их компонентов (молекулярные методы аллергодиагностики —



микрочипирование на твердой фазе). Последние имеют преимущества перед методами с использованием экстрактов аллергенов, заключающиеся в возможности выявления аллергенных молекул, а также перекрестных аллергенов, что позволяет более точно определить показания к аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) и прогнозировать ее эффективность, а также назначить индивидуальные элиминационные диеты у больных с перекрестной пищевой аллергией.

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику АД рекомендовано проводить со следующими заболеваниями.

- Себорейный дерматит.
- Пеленочный дерматит.
- АкД.
- Чесотка.
- Строфулюс.
- Икhtiоз обыкновенный.
- Псориаз обыкновенный.
- Ограниченный нейродермит (лишай Видаля).
- Микробная экзема.
- Розовый лишай Жибера.
- Дерматофитии.
- Лимфома кожи в ранней стадии.
- Герпетиформный дерматит Дюринга.
- Фенилкетонурия.
- Синдром гипериммуноглобулинемии Е.
- Синдром Вискотта—Олдрича.
- Десквамативная эритродермия Лейнера—Муссу.

В соответствии с общепринятыми международными рекомендациями, на основе ранее предложенных критериев J.M. Hanifin и G. Rajka [12], в настоящее время разработаны диагностические критерии АД с учетом данных анамнеза, жалоб, результатов клинического и лабораторного обследования, дифференциального диагноза (табл. 5) [13].

## Лечение

### Цели лечения:

- достижение клинической ремиссии заболевания;
- воздействие на состояние кожи: устранение или уменьшение воспаления и кожного зуда, предупреждение и устранение вторичного инфицирования, увлажнение и смягчение кожи, восстановление ее защитных свойств;
- профилактика развития тяжелых форм АД;
- профилактика развития и лечение респираторных проявлений у больных АД;
- восстановление утраченной трудоспособности;
- улучшение качества жизни.

**Таблица 5.** Диагностические критерии атопического дерматита

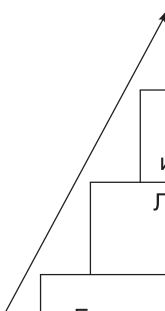
| Критерии   | Характеристика   |
|--|--|
| Обязательные (должны присутствовать)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Зуд кожи</li> <li>■ Характерные морфологические особенности поражения кожи в зависимости от возраста</li> <li>■ Характер воспаления (острое, подострое, хроническое)</li> <li>■ Хроническое, рецидивирующее течение</li> </ul>  |
| Важные (определяются в большинстве случаев)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Дебют заболевания в раннем детском возрасте</li> <li>■ Наличие атопии: наличие сопутствующих АЗ, семейный анамнез атопии, наличие IgE-опосредованной сенсибилизации</li> <li>■ Сухость кожи</li> </ul>  |
| Дополнительные (важны для подтверждения диагноза, но не являются обязательными и специфичными для постановки диагноза) | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Атипичные сосудистые реакции (белый дермографизм, бледность лица и т.п.)</li> <li>■ Фолликулярный кератоз, простой белый лишай, исчерченность ладоней, сухость кожи — ксероз</li> <li>■ Поражение периорбитальной области и век</li> <li>■ Поражение периоральной области, околоушной области, наружных слуховых проходов, хейлит</li> <li>■ Лихенизация, перифолликулярные изменения, экскориации вследствие кожного зуда</li> </ul> |
| Критерии исключения  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Чесотка</li> <li>■ Себорейный дерматит</li> <li>■ Пеленочный дерматит</li> <li>■ Контактный дерматит (аллергический или простой раздражительный)</li> <li>■ Икhtiоз обыкновенный</li> <li>■ Т-клеточная лимфома кожи</li> <li>■ Псориаз обыкновенный</li> <li>■ Фоточувствительные дерматозы</li> <li>■ Иммунодефицитные заболевания</li> <li>■ Эритродермии другого генеза</li> </ul>  |

**Основные принципы комплексного подхода к лечению больных АД:**

- элиминация причинно-значимых аллергенов;
- наружная терапия и рациональный уход за кожей;
- системная фармакотерапия;
- АСИТ;
- физиотерапевтические методы лечения;
- обучение;
- реабилитация и профилактика.

В настоящее время принят ступенчатый подход к лечению АД, который предусматривает поочередное включение различных терапевтических методов воздействия в зависимости от степени тяжести заболевания (см. табл. 6). В случаях присоединения вторичной инфекции

необходимо включение в схему лечения антисептических и противомикробных средств на любой стадии заболевания.



|   |   |
|---|---|
| Тяжелое течение:<br>SCORAD 40,<br>персистирующее течение              | Госпитализация, системные иммуносупрессоры (ГКС, циклоспорин, фототерапия)      |
| Средняя степень тяжести:<br>SCORAD 15–40,<br>интермиттирующее течение | ТГКС высокой и средней активности и/или ТИК                                     |
| Легкая степень тяжести:<br>SCORAD <15,<br>транзиторное течение        | ТГКС низкой и средней активности и/или ТИК                                      |
| Базисная терапия  | Образовательные программы, уход за кожей, эмолиенты, элиминационные мероприятия |

**Рис. 1.** Ступенчатый подход к лечению атопического дерматита, согласно международным рекомендациям (модифицировано из [9, 12, 13])

**Комментарии.** Ступенчатый подход к лечению АтД был предложен в 2006 г. международной группой PRACTALL, в состав которой входили Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии и Американская академия аллергии, астмы, и Международным консенсусом Европейских научных ассоциаций в 2012 г., в состав которых входили: Европейский дерматологический форум (European Dermatology Forum); Европейская академия дерматологии и венерологии (European Academy of Dermatology and Venereology); Европейская федерация аллергии (European Federation of Allergy); Европейская комиссия по атопическому дерматиту (European Task Force on Atopic Dermatitis); Европейское общество педиатрической дерматологии (European Society of Pediatric Dermatology); Global Allergy and Asthma European Network.

- В случаях подтвержденной сенсibilизации к конкретным аллергенам рекомендовано проведение АСИТ (В).
- В случаях неэффективного лечения необходимо учитывать приверженность больного к лечению, рекомендовано тщательное проведение дифференциальной диагностики (D).

## ЭЛИМИНАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

- Рекомендовано уменьшение влияния провоцирующих факторов, таких как потливость, стресс, резкие колебания температуры окружающей среды, грубая одежда, использование мыла и детергентов и т.д. Убедительных данных клинических исследований по данным мероприятиям нет, в связи с этим уровень убедительности рекомендации D [9, 14].
- Рекомендовано соблюдение неспецифической гипоаллергенной диеты (D).

- Рекомендовано соблюдение индивидуальной гипоаллергенной диеты с исключением определенных продуктов при доказанной пищевой аллергии (с помощью провокационных тестов) (В) [9, 14].

Элиминация причинно-значимых аллергенов (индивидуальные охранительные режимы):

- рекомендовано соблюдение элиминационных мероприятий против клеща домашней пыли, что может улучшать течение АтД (В) [9];
- рекомендовано обустроить гипоаллергенный быт и проводить элиминацию клещей домашней пыли, что в сочетании с высокогорным климатом также приводит к улучшению течения АтД. Уровень убедительности доказательств В (уровень достоверности доказательств — 3) [9];
- рекомендовано уменьшить или исключить контакт с пылью растений у больных с пыльцевой сенсibilизацией, с шерстью животных — у больных с эпидермальной сенсibilизацией, с контактными аллергенами — у больных с контактной гиперчувствительностью (например, к никелю) (D) [9].

**Комментарии.** *Элиминация причинно-значимых аллергенов и триггеров.*

*Среди провоцирующих факторов принято выделять специфические (причинно-значимые аллергены) и неспецифические провоцирующие факторы. Их воздействие на кожу больного с АтД может провоцировать обострение заболевания, поэтому соблюдение элиминационных мероприятий является одним из важнейших методов лечения АтД [1, 7].*

*К неспецифическим провоцирующим факторам относят:*

- физические (механические раздражители — одежда из грубых тканей, шерсть и т.п.);
- химические (кислоты, детергенты, мыла, отбеливатели и т.п.);
- биологические (инфекционные агенты);
- факторы окружающей среды (летучие органические вещества, табачный дым и пр.).

*К специфическим факторам относят причинно-значимые аллергены, такие как бытовые, эпидермальные, пыльцевые, пищевые и микробные аллергены.*

## НАРУЖНАЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Средства для наружной противовоспалительной терапии АтД:

- ТГКС;
- ТИК.

### Топические глюкокортикостероиды

ТГКС обладают выраженным противовоспалительным эффектом и приводят к улучшению состояния кожных покровов по сравнению с плацебо (А).

- ТГКС являются препаратами первой линии для лечения АтД (А) [9, 10, 15].
- Применение низко- и умеренно-активных ТГКС рекомендовано уже при легком течении АтД (SCORAD >15), а при среднем и тяжелом течении АтД целесообразно применение активных и высокоактивных

ТГКС в минимальных эффективных дозах (см. Приложение Г) (А) [9, 10, 14, 15].

**Комментарии.** ТГКС различают по силе противовоспалительной активности. В табл. 9 (см. Приложение Г) приведена Европейская классификация ТГКС по биологической активности (Miller J.A., Munro D.D., 1980).

Также существует классификация ТГКС по 7-балльной шкале, принятая в ряде стран, в том числе США, которая учитывает не только силу действующего вещества, но и лекарственную форму препарата (табл. 10, см. Приложение Г).

- Для наибольшей эффективности и во избежание побочных эффектов при терапии ТГКС рекомендовано соблюдать следующие правила:
  - 1) использовать непродолжительно — не более 4 нед, затем 1–2 раза в неделю на ранее пораженные участки кожи длительно — метод проактивной терапии с целью профилактики обострений [показано для мометазона (Мометазона фууроата<sup>а</sup>) и флутиказона (Флутиказона пропионата<sup>а</sup>)];
  - 2) чередовать участки воздействия;
  - 3) не использовать под повязки, кроме тяжелых случаев АтД, при которых возможно применение влажных окклюзионных повязок с ТГКС в малых дозах в течение 3 дней;
  - 4) уменьшать частоту аппликаций после достижения лечебного действия;
  - 5) использовать ТГКС, обладающие высокой эффективностью, низкой системной абсорбцией и низким атрофогенным потенциалом (В) [15].
- Проактивная терапия (использование 2 раза в неделю в течение длительного времени может предотвращать рецидивы заболевания) (В) [15].
- При осложненном микробной инфекцией АтД рекомендовано применять комбинированные наружные ЛС, содержащие, помимо ГКС, антибиотик, эффективный в отношении стафилококка (фузидовую кислоту, гентамицин, неомицин и др.), и противогрибковый компонент (клотримазол, натамицин и др.) (см. Приложение Е) (D).
- Применение комбинированных препаратов, содержащих противомикробные и противогрибковые ЛС, рекомендовано в течение непродолжительного периода времени (не более 2 нед) в связи с высоким риском увеличения роста антибиотико-устойчивых штаммов бактерий и грибов (D).
- Доказана эффективность применения белья с антисептическими свойствами (содержащего серебро, система AEGIS) (D).

### Топические ингибиторы кальциневрина (ТИК)

- ТИК рекомендованы для купирования обострения АтД и для профилактики рецидивов (А). Применение ТИК безопасно также при поражении кожи лица, складок (А).
- Поддерживающая терапия с применением крема пимекролимуса или мази такролимуса 2 раза в неделю в течение длительного времени предотвращает развитие обострений заболевания (А).

**Комментарии.** К данной группе препаратов относятся такролимус и пимекролимус, которые являются нестероидными клеточно-селективными

ингибиторами кальциневрина, принадлежащими к классу аскомициновых макролактамов. ТИК обладают локальной иммуотропной активностью и не приводят к нежелательным эффектам, характерным для ТГКС и системных иммуносупрессоров. В европейских инструкциях по медицинскому применению данных препаратов показанием для назначения такролимуса является АтД среднетяжелого и тяжелого течения, тогда как пимекролимус позиционируется для лечения легкого и среднетяжелого АтД.

Пимекролимус крем 1% разрешен с 3-месячного возраста. Препарат назначают 2 раза в сутки на пораженные участки кожи любых частей тела, включая голову, лицо, шею, области опрелостей. Лечение продолжают до полного исчезновения симптомов. При первых признаках рецидива АтД терапию следует возобновить. Если симптомы заболевания сохраняются в течение 6 нед, следует провести повторную оценку состояния больного.

Такролимус представлен двумя лекарственными формами — 0,03% мазь для детей старше 2 лет и 0,1% мазь для взрослых старше 16 лет. Такролимус назначают при обострении 2 раза в день до достижения эффекта, затем в режиме поддерживающей терапии 2 раза в неделю длительно для профилактики обострений.

## Эмоленты

- Применение эмолентов (увлажняющих средств) рекомендовано для лечения АтД и показано на всех стадиях заболевания (А).

**Комментарии.** Их использование приводит к уменьшению сухости кожи, увлажнению эпидермиса, улучшению микроциркуляции и восстановлению функции эпидермального барьера. К увлажняющим средствам, предотвращающим трансэпидермальную потерю воды за счет создания эффекта компресса, относят вазелин, парафин, воск, ланолин и другие животные жиры. Они блокируют прохождение жидкости через роговой слой. Кроме того, эти увлажняющие средства оказывают смягчающее действие. В состав увлажняющих средств могут быть включены и вещества, способные притягивать и удерживать воду: мочевины, глицерин, сорбит, гиалуроновая кислота, гель алоэ, гидроксированные органические кислоты. Увлажняющие средства нового поколения включают липиды, идентичные натуральным липидам кожи: церамиды, холестерин, жирные кислоты. Эмоленты нужно назначать в достаточном количестве, необходимо их обильное и многократное использование в течение дня, например, для эмолентов в форме крема или мази минимальное количество в неделю составляет 250 г. Также возможно применение эмолентов в виде масел для душа и ванн.

- В зимнее время рекомендовано применять эмоленты с повышенным содержанием липидов (С) [10, 15].
- Регулярное применение эмолентов в сочетании с ТГКС как при их кратковременном применении, так и при длительной поддерживающей терапии приводит к снижению потребности в ТГКС у больных АтД (А) [15].

**Комментарии. Требования к наружной терапии:**

- устранение или уменьшение кожного зуда;
- купирование воспалительных реакций и стимулирование репаративных процессов в коже;
- предупреждение и устранение вторичного инфицирования;
- увлажнение и смягчение кожи;
- восстановление защитных свойств кожи.

**Основные принципы применения средств для наружной терапии:**

- достаточная сила действия ЛС;
- достаточная доза ЛС;
- правильное применение ЛС.

В зависимости от клинической картины АтД и локализации очагов поражения средства для наружной терапии применяют в различных лекарственных формах.

Наружные ЛС всегда необходимо наносить на увлажненную кожу. Эмоленты в форме крема наносят на кожу за 15 мин до нанесения ЛС, а в форме мази — через 15 мин после нанесения противовоспалительных ЛС. У пациентов с тяжелыми формами АтД в стадии обострения с явлениями мокнутия, особенно у детей, возможно применение влажных окклюзионных повязок с ТГКС в малых дозах в течение нескольких дней до устранения мокнутия. Их применение в течение 3–14 дней является эффективным способом лечения тяжелых, устойчивых форм заболевания по сравнению с применением системных ГКС, которые могут вызывать серьезные нежелательные побочные эффекты.

**СИСТЕМНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ**

Системную фармакотерапию АтД проводят в комплексе с элиминационными мероприятиями и наружной терапией. В нее включено применение блокаторов Н1-рецепторов, ГКС, антибактериальных, седативных и других психотропных средств, иммунотропных препаратов и препаратов, воздействующих на другие органы при нарушении их функции.

**Блокаторы Н1-рецепторов**

- В настоящее время нет убедительных данных об эффективности АГП для лечения кожного зуда при АтД (А) [10].

**Системные глюкокортикостероиды**

- Системные ГКС назначают в случае длительного выраженного обострения распространенных форм АтД при неэффективности наружной терапии, а также больным с тяжелым диффузным АтД, протекающим без клинических ремиссий (С).
- Использовать ГКС у детей, страдающих АтД. Применение системных ГКС при АтД необходимо тщательно обосновывать, сопоставляя ожидаемую пользу и возможные нежелательные эффекты, значительно ограничивающие использование этих препаратов (D) [9]. Побочные эффекты могут возникать при длительном постоянном применении системных ГКС, особенно у детей (см. Приложение Д).



- Непродолжительное применение (до 1 нед) может применяться при тяжелом течении АтД (D) [9].

### Лечение вторичной бактериальной инфекции

АтД часто осложняется развитием пиодермий, для лечения которых используют комбинированные препараты, содержащие противобактериальные компоненты (см. выше).

- Неэффективность наружной терапии и распространение бактериальной инфекции на обширную поверхность тела — показания к назначению антибиотиков системного действия (B) [10].
- Также возможно применение антисептических средств (C) [10].

### Лечение вторичной грибковой инфекции

Преимущественная локализация поражения в области воротниковой зоны, шеи, лица и волосистой части кожи головы указывает на присоединение грибковой инфекции, обусловленной грибом *Malassezia spp.* В таких случаях назначают наружные комбинированные препараты с противогрибковым компонентом (см. выше).

- При неэффективности наружной терапии рекомендовано применение противогрибковых препаратов системного действия: кетоконазола, итраконазола, тербинафина, флуконазола и др. (B) [10].

### Иммуносупрессивная терапия

Назначение иммуносупрессивной терапии рекомендовано при тяжелом персистирующем течении АтД и неэффективности других видов терапии, главным образом:

- циклоспорина (в дозе 2,5–5 мг/кг в день) (A) [10];
- метотрексата, азатиоприна (терапия не по показаниям), мофетила микофенолата (в России не зарегистрирован)\* (C) [10].

Метотрексат может назначаться при тяжелом АтД при неэффективности циклоспорина в дозе от 10 мг/нед с постепенным снижением до 2,5 мг/нед в течение 12 нед (терапия не по показаниям) (C) [10].

**Комментарии.** *Мофетила микофенолат не зарегистрирован в РФ. Следует помнить, что длительный прием этих препаратов может привести к тяжелым осложнениям со стороны органов кроветворения, печени и почек. Также описаны случаи обострения заболевания после их отмены.*

### Аллерген-специфическая иммунотерапия

- Проведение АСИТ рекомендовано больным с АтД с доказанной сенсibilизацией к определенным группам аллергенов и назначается только после проведения предварительного этапа лечения, предусматривающего купирование обострения, подбор адекватной наружной терапии, санацию очагов хронической инфекции и лечение сопутствующих заболеваний (C).
- Наиболее обоснована АСИТ аллергенами клещей домашней пыли у больных с подтвержденной сенсibilизацией и сопутствующими респираторными проявлениями аллергии (B) [9, 10].



## ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Физиотерапевтические методы лечения, а также искусственные и природные курортные факторы применяют в комплексе с наружной терапией и фармакотерапией. Основное место занимает ультрафиолетовое облучение, оказывающее хороший терапевтический эффект при различных стадиях АтД.

У больных АтД применяют:

- широкополосную фототерапию (UVA + UVB = 290–400 нм);
- узкополосную фототерапию UVB (311–313 нм);
- UVA1 (340–400 нм).

За исключением UVA1, фототерапию не назначают при обострении АтД, целесообразно ее применение при тяжелом хроническом течении с преобладанием зуда и лихеноидных форм заболевания. Фототерапию не назначают детям младше 12 лет.

При тяжелом и упорном течении АтД применяют метод фотохимиотерапии, или PUVA-терапии, основа которого — сочетанное использование фотосенсибилизаторов фурукумаринового ряда и длинноволнового ультрафиолетового излучения в диапазоне волн 320–400 нм.

- Наиболее эффективным методом для лечения АтД является узкополосная фототерапия (А).
- Средние дозы UVA1 так же эффективны, как узкополосная фототерапия (А).
- Высокие дозы UVA1 эффективны при тяжелом течении АтД (А) [10].
- В настоящее время в России проводятся клинические исследования по изучению эффективности биологического препарата — дупилумаба, обладающего направленным действием на  $\alpha$ -субъединицу рецептора ИЛ-4 (ИЛ4- $R\alpha$ ), которая является общей для рецепторов ИЛ-4 и ИЛ-13 (уже зарегистрирован в США и в некоторых странах Европы [10]).
- Имеются опубликованные зарубежные данные по применению витаминов, в особенности высоких доз витаминов Е и D при тяжелом АтД, однако число исследований недостаточно для определения уровня доказательности рекомендаций [10].

## Реабилитация и профилактика

Реабилитация пациентов с АтД включает санаторно-курортное лечение в санаториях дерматологического профиля.

### Профилактика

Профилактика направлена на сохранение длительной ремиссии и предупреждение обострений и включает элиминационные мероприятия, выполнение пациентом рекомендаций по уходу за кожей даже при отсутствии признаков воспаления, своевременное лечение сопутствующей патологии. Неотъемлемой частью реабилитационных и профилактических мер является обучение. Цель обучения — сообщить пациенту

с АтД и членам его семьи информацию, необходимую для максимально эффективного лечения. Обучение предусматривает проведение просветительской работы среди всех участников лечебного процесса: самого больного АтД, членов его семьи, медицинских работников.

Наиболее распространенная форма обучения — аллергошколы. Примерный план занятий в аллергошколе для больных АтД включает следующие темы:

- знакомство с проблемой аллергии в целом;
- анатомия и физиология кожи;
- что такое АтД и как его распознавать;
- причины возникновения и факторы риска АтД;
- взаимосвязь АтД с респираторной аллергией;
- основные принципы лечения АтД;
- барьерная функция кожи и вторичные инфекции;
- основные правила личной гигиены и ухода за кожей при АтД;
- элиминационные мероприятия при АтД;
- основы рационального питания при АтД;
- лекарственная терапия АтД;
- правильное использование наружных средств при АтД;
- профилактика и лечение обострений АтД.

Образовательные программы (такие как аллергошколы, различные тренинги) для детей с АтД, их родителей и взрослых доказали свою целесообразность во многих странах (А) [9].

#### **Основные положения профилактических мер**

- Убедительных данных об эффективности гипоаллергенных или элиминационных диет во время беременности не получено.
- Назначение гипоаллергенных диет женщинам из групп риска во время лактации значительно уменьшает частоту возникновения АтД у детей.
- На протяжении первых 4 мес жизни ребенку из группы риска рекомендуют исключительно грудное вскармливание, при необходимости для докармливания разрешают профилактические или лечебно-профилактические гипоаллергенные смеси (на основе гидролизатов молочного белка).
- Введение прикормов оправдано только после 4-го месяца жизни продуктами с низкой сенсибилизирующей активностью.
- Имеются данные о назначении с профилактическими целями пробиотиков, содержащих лактобактерии, беременным и новорожденным из групп риска (возможен положительный эффект за счет индукции синтеза интерферона-гамма).
- Обучение больных профилактическим мероприятиям и правильному уходу за кожей.
- Контроль за факторами внешней среды должен предусматривать:
  - ✧ исключение воздействия табачного дыма (курение недопустимо во время беременности и лактации; пассивное курение исключают с первых дней жизни ребенка);
  - ✧ уменьшение экспозиции аллергенов в первые годы жизни (домашняя пыль и клещи домашней пыли, животные, тараканы);

- ✧ поддержание низкой влажности и адекватной вентиляции в помещениях, где находится ребенок (исключение сырости);
- ✧ уменьшение воздействия поллютантов.

Любые профилактические элиминационные мероприятия, назначаемые на длительное время, могут оказывать негативное влияние на членов семьи, ухудшая качество их жизни, поэтому в профилактические программы включают только мероприятия с доказанной эффективностью.

## Критерии оценки качества медицинской помощи

Для оценки эффективности диагностики и лечения АД мы рекомендуем применение следующих критериев качества, приведенных в табл. 6.

**Таблица 6.** Критерии оценки качества медицинской помощи при атопическом дерматите

| № | Критерии качества  | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
|---|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 1 | Выполнена консультация больного дерматологом   | A                                   | 1a                                  |
| 2 | Выполнена консультация больного аллергологом   | A                                   | 1a                                  |
| 3 | Выполнена постановка диагноза в соответствии с диагностическими критериями   | A                                   | 1a                                  |
| 4 | Выполнено определение стадии и степени тяжести АД  | A                                   | 1a                                  |
| 5 | Выполнено назначение наружной терапии топическими глюкокортикостероидами в зависимости от стадии, тяжести и локализации АД | A                                   | 1a                                  |
| 6 | Выполнено назначение наружной терапии ТИК в зависимости от стадии, тяжести и локализации АД                                | A                                   | 1a                                  |
| 7 | Выполнено назначение увлажняющих средств   | A                                   | 1a                                  |
| 8 | Выполнено назначение системной фармакотерапии при тяжелом течении АД   | B                                   | 2a                                  |
| 9 | Выполнено стационарное лечение при тяжелом течении АД  | C                                   | 2b                                  |

Окончание табл. 6

| №  | Критерии качества   | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
|----|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 10 | Достигнуто клиническое улучшение: уменьшение клинических проявлений АтД: воспаления и зуда кожи, индекса SCORAD | B                                   | 2a                                  |
| 11 | Выполнены элиминационные мероприятия в соответствии с выявленным спектром причинно-значимых аллергенов          | A                                   | 1a                                  |
| 12 | Выполнено определение показания к физиотерапевтическим методам лечения, включая фототерапию                     | C                                   | 2a                                  |

## Список литературы

1. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ / Под общ. ред. Р.М. Хаитова, А.А. Кубановой. М., 2002. Кн. 1. 192 с.
2. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // Nat. Genet. 2006. Vol. 38. P. 441–446.
3. Bieber Th. Atopic dermatitis: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine // Allergy. 2012. Vol. 67. P. 1475–1482.
4. McGirt L.Y., Beck L.A. Innate immune defects in atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 118. P. 202–208.
5. Schaubert J., Gallo R.L. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system // J. Allergy Clin. Immunol. 2008. Vol. 122, N 2. P. 261–266.
6. Mothes N., Niggemann B., Jenneck C., Hagemann T. et al. The cradle of IgE autoreactivity in atopic eczema lies in early infancy // J. Allergy Clin. Immunol. 2005. Vol. 116. P. 706–709.
7. Bieber T. Atopic dermatitis // Ann. Dermatol. 2010. Vol. 22, N 2. P. 125–137.
8. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Под общ. ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 650 с.
9. Ring J., Alomar A., Bieber T. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part I // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2012. Vol. 26, N 8. P. 1045–1060.
10. Ring J., Alomar A., Bieber T. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part II // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2012. Vol. 26, N 9. P. 1176–1193.
11. Согласительный документ WAO-ARIA-GA2LEN по молекулярной диагностике // Рос. аллергол. журн. 2013. Прил. 20 с.
12. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // Acta Derm. Venerol. 1980. Vol. 92, suppl. P. 44–47.

13. Eichenfield L.F., Tom W.L., Chamlin S.L. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. 2014. Vol. 70. P. 338–351.

14. Akdis C.A. Review article Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology / American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. PRACTALL Consensus report // Allergy. 2006. Vol. 61. P. 969–987.

15. Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies // J. Am. Acad. Dermatol. 2014. Vol. 71, N 1. P. 116–132.

## Приложения

### ПРИЛОЖЕНИЕ А1. СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

#### Состав рабочей группы профильной комиссии по аллергологии и иммунологии

1. **Хаитов Рахим Мусаевич** — академик РАН, председатель профильной комиссии по аллергологии и иммунологии, президент РААКИ, научный руководитель ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Тел.: 8 (499) 617-78-44.
2. **Вишневая Елена Александровна** — заместитель директора по научной работе НИИ педиатрии, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, канд. мед. наук. Тел.: 8 (499) 783-27-93.
3. **Данильчева Инна Владимировна** — ведущий научный сотрудник отделения аллергологии и иммунотерапии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, канд. мед. наук. Тел.: 8 (499) 618-28-75.
4. **Демко Ирина Владимировна** — главный внештатный аллерголог-иммунолог Красноярского края, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Красноярский медицинский университет» Минздрава России. Тел.: 8 (913) 507-84-08.
5. **Елисютина Ольга Гурьевна** — ведущий научный сотрудник отделения аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, врач аллерголог-иммунолог, канд. мед. наук. Тел.: 8 (499) 618-26-58.
6. **Ильина Наталья Ивановна** — вице-президент РААКИ, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по клинической работе — главный врач. Тел.: 8 (499) 617-08-00.
7. **Курбачева Оксана Михайловна** — главный внештатный аллерголог-иммунолог Центрального Федерального округа, д-р мед. наук, профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Тел.: 8 (499) 618-24-60.
8. **Латышева Елена Александровна** — старший научный сотрудник отделения иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической иммунологии факультета МБФ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Тел.: 8 (499) 612-77-73.
9. **Латышева Татьяна Васильевна** — д-р мед. наук, профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФПДО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заведующая отде-

лением иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Тел.: 8 (499) 617-80-85.

10. **Лусс Людмила Васильевна** — заведующая научно-консультативным отделением ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д-р мед. наук, профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Тел.: 8 (499) 617-36-18.
11. **Мясникова Татьяна Николаевна** — старший научный сотрудник отделения иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Врач аллерголог-иммунолог, канд. мед. наук. Тел.: 8 (499) 612-88-29.
12. **Намазова Лейла Сеймуровна** — заместитель директора по научной работе ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, директор НИИ педиатрии, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор. Тел.: 8 (495) 935-64-00.
13. **Павлова Ксения Сергеевна** — ведущий научный сотрудник отделения бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, канд. мед. наук. Тел.: 8 (499) 618-24-60.
14. **Пампура Александр Николаевич** — руководитель отдела аллергологии и клинической иммунологии ОСП «НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, д-р мед. наук, профессор. Тел.: 8 (926) 227-68-10.
15. **Сетдикова Наиля Харисовна** — ведущий научный сотрудник отделения иммунопатологии клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, врач аллерголог-иммунолог высшей категории, д-р мед. наук, доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФПДО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Тел.: 8 (499) 612-88-29.
16. **Сизякина Людмила Петровна** — главный внештатный аллерголог-иммунолог Ростовской области и Южного федерального округа, заведующая кафедрой аллергологии-иммунологии Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России, д-р мед. наук, профессор. Тел.: 8 (861) 268-49-56.
17. **Фассахов Рустем Салахович** — главный внештатный аллерголог-иммунолог Республики Татарстан и Приволжского федерального округа, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой аллергологии-иммунологии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России. Тел.: 8 (843) 521-48-26.
18. **Феденко Елена Сергеевна** — заведующая отделением аллергологии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д-р мед. наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФМБА России. Тел.: 8 (499) 618-24-41.
19. **Шульженко Андрей Евгеньевич** — д-р мед. наук, профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заведующий отделением аллергологии и иммунотерапии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Тел.: 8 (499) 617-81-44.

**Конфликта интересов нет.**

## ПРИЛОЖЕНИЕ А2. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:** доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных EMBASE и PubMed/MEDLINE, данные международных согласительных документов по атопическому дерматиту Европейского дерматологического форума (European Dermatology Forum); Европейской академии дерматологии и венерологии (European Academy of Dermatology and Venereology); Европейской федерации аллергии (European Federation of Allergy); Европейской комиссии по атопическому дерматиту (European Task Force on Atopic Dermatitis); Европейского общества педиатрической дерматологии (European Society of Pediatric Dermatology); Global Allergy and Asthma European Network, 2009, 2012.

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:** исследования оценивали с использованием методологического перечня для РКИ в соответствии с принятыми критериями для исследований в области дерматологии. На основании этих критериев и типа исследования определяли уровень доказательств (от 1a до 4), что приводило к классу рекомендаций (A–D) (табл. 7).

**Таблица 7.** Уровень достоверности доказательств (Ring G. et al., 2012)

| Уровни достоверности доказательств | Описание  |
|------------------------------------|---|
| 1a                                 | Метаанализ РКИ  |
| 1b                                 | Единичные РКИ   |
| 2a                                 | Систематический обзор когортных исследований  |
| 2b                                 | Единичные когортные исследования и/или РКИ с высоким риском систематической ошибки  |
| 3a                                 | Систематический обзор исследований, имеющих структуру «случай–контроль»   |
| 3b                                 | Единичные исследования, имеющие структуру «случай–контроль»   |
| 4                                  | Неаналитические исследования, например, сообщение о случае, ряде случаев, или когортные исследования ограниченного качества |

При подготовке рекомендаций необходимо отличать силу рекомендаций от качества соответствующих доказательств. Данная система позволяет обосновать сильные рекомендации доказательствами низкого или, значительно реже, очень низкого качества, полученными в РКИ более



низкого уровня или в наблюдательных исследованиях. Одновременно слабые рекомендации могут основываться на высококачественных доказательствах. Первая ситуация складывается в редких случаях, когда не доказательства из включенных исследований, а другие факторы определяют силу рекомендаций, в то время как вторая ситуация отмечается не так редко.

**Таблица 8.** Уровни убедительности рекомендаций

|   |                              |   |
|---|------------------------------|---|
| A | Высокая достоверность        | Основана на заключениях систематических обзоров рандомизированных контролируемых испытаний. Систематический обзор получают путем системного поиска данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения результатов методом метаанализа (1a, 1b) |
| B | Умеренная достоверность      | Основана на результатах по меньшей мере одного независимого рандомизированного контролируемого клинического испытания (2a, 2b, 3a, 3b)  |
| C | Ограниченная достоверность   | Основана на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации (4)   |
| D | Неопределенная достоверность | Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют (мнение экспертов)   |

Рекомендации могут быть оценены как «сильные» и «слабые».

Сильные рекомендации могут быть интерпретированы как:

- большинство людей могут получить это вмешательство;
- большинство хорошо информированных людей согласились бы с таким воздействием, меньшинство — отказались бы;
- может использоваться как тактическое руководство или как показатель качества.

Слабые рекомендации могут быть интерпретированы как:

- большинство хорошо информированных людей согласились бы следовать предложенному варианту действия, значительная часть — нет;
- широкий диапазон ценности и преимуществ;
- разработка тактического руководства или показателя качества требует широкого обсуждения заинтересованных лиц.

Слова «мы рекомендуем» используются для сильных рекомендаций, слова «мы предлагаем» — для слабых рекомендаций.

**Экономический анализ:** анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Метод валидации рекомендаций:**

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

**Описание метода валидации рекомендаций:** настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего

то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в рекомендации изменения регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

**Консультация и экспертная оценка:** последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Конгрессе РААКИ 2016 г. (Казань, май 2016). Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РААКИ для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

## ПРИЛОЖЕНИЕ АЗ. СВЯЗАННЫЕ ДОКУМЕНТЫ

1. Приказ Минздравсоцразвития России от 4 февраля 2010 г. № 60 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с аллергическими заболеваниями и болезнями, ассоциированными с иммунодефицитами». Зарегистрировано в Минюсте России 3 марта 2010 г., № 16543.
2. Требования по оформлению клинических рекомендаций для размещения в рубрикаторе. Минздрав России, 2016 г.
3. Рекомендации по разработке алгоритмов действий врача. Минздрав России, 2016 г.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

### Рекомендации больному atopическим дерматитом

1. Не держите в комнате ковры.
2. Желательно не иметь мягкой мебели — гладкие поверхности накапливают меньше пыли.
3. Избегайте открытых книжных полок и книг как накопителей пыли.
4. Не разбрасывайте одежду по комнате. Храните в закрытом стенном шкафу. Шерстяную одежду складывайте в чемоданы с застежкой «молния» или в коробки с плотными крышками. Не используйте нафталиновые шарики и другие резко пахнущие вещества.
5. Не держите домашних животных, птиц, аквариумных рыбок.

6. Не держите мягкие игрушки, пользуйтесь моющимися (пластиковыми, деревянными, металлическими).
7. Не следует разводить домашние цветы.
8. Не используйте духи и другие резко пахнущие вещества, особенно в спреях.
9. Покрытие стен: следует предпочесть моющиеся обои или крашенные стены.
10. Занавески должны быть хлопчатобумажными или синтетическими и стираться не реже 1 раза в 3 мес. Не используйте драпирующиеся занавески.
11. Если у вас установлен кондиционер, мойте фильтры не реже 1 раза в 2 нед.
12. Не используйте электрические вентиляторы.
13. НЕ КУРИТЕ!
14. Не используйте перьевые и пуховые подушки и одеяла. Подушки должны быть из синтепона или других синтетических волокон, из ваты.
15. Не используйте плотные ткани для наперников и наматрасников.
16. Покрывала для кроватей должны быть из легких стирающихся тканей без ворса.
17. Не храните вещи под кроватью.
18. Ежедневно проводите влажную уборку комнаты. При уборке используйте респиратор «Лепесток».
19. Тщательную уборку с пылесосом проводите не реже 1 раза в неделю.

## ПРИЛОЖЕНИЕ В. ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА ПО ИНДЕКСУ SCORING OF ATOPIC DERMATITIS

**А — площадь поражения** (оценивается врачом)

| Площадь проявлений атопического дерматита на отдельных участках тела | Площадь поверхности отдельных участков тела у детей старше 2 лет и взрослых   |              |                   |                                    |  |                                  |  |                                     |  |                                   |  |                |  |  |  |                                      |  |   |  |                                       |  |                                      |  |                                    |  |                                       |  |                                     |  |       |  |
|--|---|--------------|-------------------|------------------------------------|--|----------------------------------|--|-------------------------------------|--|-----------------------------------|--|----------------|--|--|--|--------------------------------------|--|---|--|---------------------------------------|--|--------------------------------------|--|------------------------------------|--|---------------------------------------|--|-------------------------------------|--|-------|--|
|  | <table> <tr> <th>Участки тела</th><th>Площадь поражения</th></tr> <tr> <td>Передняя поверхность головы (4,5%)</td><td></td></tr> <tr> <td>Задняя поверхность головы (4,5%)</td><td></td></tr> <tr> <td>Передняя поверхность туловища (18%)</td><td></td></tr> <tr> <td>Задняя поверхность туловища (18%)</td><td></td></tr> <tr> <td>Гениталии (1%)</td><td></td></tr> <tr> <td>Передняя поверхность левой руки (4,5%)</td><td></td></tr> <tr> <td>Задняя поверхность левой руки (4,5%)</td><td></td></tr> <tr> <td>Передняя поверхность правой руки (4,5%)</td><td></td></tr> <tr> <td>Задняя поверхность правой руки (4,5%)</td><td></td></tr> <tr> <td>Передняя поверхность левой ноги (9%)</td><td></td></tr> <tr> <td>Задняя поверхность левой ноги (9%)</td><td></td></tr> <tr> <td>Передняя поверхность правой ноги (9%)</td><td></td></tr> <tr> <td>Задняя поверхность правой ноги (9%)</td><td></td></tr> <tr> <td>Итого</td><td></td></tr> </table> | Участки тела | Площадь поражения | Передняя поверхность головы (4,5%) |  | Задняя поверхность головы (4,5%) |  | Передняя поверхность туловища (18%) |  | Задняя поверхность туловища (18%) |  | Гениталии (1%) |  | Передняя поверхность левой руки (4,5%) |  | Задняя поверхность левой руки (4,5%) |  | Передняя поверхность правой руки (4,5%) |  | Задняя поверхность правой руки (4,5%) |  | Передняя поверхность левой ноги (9%) |  | Задняя поверхность левой ноги (9%) |  | Передняя поверхность правой ноги (9%) |  | Задняя поверхность правой ноги (9%) |  | Итого |  |
| Участки тела   | Площадь поражения   |              |                   |                                    |  |                                  |  |                                     |  |                                   |  |                |  |  |  |                                      |  |   |  |                                       |  |                                      |  |                                    |  |                                       |  |                                     |  |       |  |
| Передняя поверхность головы (4,5%)                                   |   |              |                   |                                    |  |                                  |  |                                     |  |                                   |  |                |  |  |  |                                      |  |   |  |                                       |  |                                      |  |                                    |  |                                       |  |                                     |  |       |  |
| Задняя поверхность головы (4,5%)                                     |   |              |                   |                                    |  |                                  |  |                                     |  |                                   |  |                |  |  |  |                                      |  |   |  |                                       |  |                                      |  |                                    |  |                                       |  |                                     |  |       |  |
| Передняя поверхность туловища (18%)                                  |   |              |                   |                                    |  |                                  |  |                                     |  |                                   |  |                |  |  |  |                                      |  |   |  |                                       |  |                                      |  |                                    |  |                                       |  |                                     |  |       |  |
| Задняя поверхность туловища (18%)                                    |   |              |                   |                                    |  |                                  |  |                                     |  |                                   |  |                |  |  |  |                                      |  |   |  |                                       |  |                                      |  |                                    |  |                                       |  |                                     |  |       |  |
| Гениталии (1%)   |   |              |                   |                                    |  |                                  |  |                                     |  |                                   |  |                |  |  |  |                                      |  |   |  |                                       |  |                                      |  |                                    |  |                                       |  |                                     |  |       |  |
| Передняя поверхность левой руки (4,5%)                               |   |              |                   |                                    |  |                                  |  |                                     |  |                                   |  |                |  |  |  |                                      |  |   |  |                                       |  |                                      |  |                                    |  |                                       |  |                                     |  |       |  |
| Задняя поверхность левой руки (4,5%)                                 |   |              |                   |                                    |  |                                  |  |                                     |  |                                   |  |                |  |  |  |                                      |  |   |  |                                       |  |                                      |  |                                    |  |                                       |  |                                     |  |       |  |
| Передняя поверхность правой руки (4,5%)                              |   |              |                   |                                    |  |                                  |  |                                     |  |                                   |  |                |  |  |  |                                      |  |   |  |                                       |  |                                      |  |                                    |  |                                       |  |                                     |  |       |  |
| Задняя поверхность правой руки (4,5%)                                |   |              |                   |                                    |  |                                  |  |                                     |  |                                   |  |                |  |  |  |                                      |  |   |  |                                       |  |                                      |  |                                    |  |                                       |  |                                     |  |       |  |
| Передняя поверхность левой ноги (9%)                                 |   |              |                   |                                    |  |                                  |  |                                     |  |                                   |  |                |  |  |  |                                      |  |   |  |                                       |  |                                      |  |                                    |  |                                       |  |                                     |  |       |  |
| Задняя поверхность левой ноги (9%)                                   |   |              |                   |                                    |  |                                  |  |                                     |  |                                   |  |                |  |  |  |                                      |  |   |  |                                       |  |                                      |  |                                    |  |                                       |  |                                     |  |       |  |
| Передняя поверхность правой ноги (9%)                                |   |              |                   |                                    |  |                                  |  |                                     |  |                                   |  |                |  |  |  |                                      |  |   |  |                                       |  |                                      |  |                                    |  |                                       |  |                                     |  |       |  |
| Задняя поверхность правой ноги (9%)                                  |   |              |                   |                                    |  |                                  |  |                                     |  |                                   |  |                |  |  |  |                                      |  |   |  |                                       |  |                                      |  |                                    |  |                                       |  |                                     |  |       |  |
| Итого  |   |              |                   |                                    |  |                                  |  |                                     |  |                                   |  |                |  |  |  |                                      |  |   |  |                                       |  |                                      |  |                                    |  |                                       |  |                                     |  |       |  |

Показатель А = \_\_\_\_\_

**В — интенсивность клинических проявлений** (оценивается врачом)

Оценка клинических проявлений АТД:

| Клинические проявления | Оценка в баллах |
|------------------------|-----------------|
| Эритема                |                 |
| Отек или папулезность  |                 |
| Мокнутие/корки         |                 |
| Расчесы                |                 |
| Лихенификация          |                 |
| Сухость                |                 |
| <b>Итого</b>           |                 |

**Способ оценки:**

0 = отсутствие проявлений  
 1 = легкие проявления  
 2 = умеренные проявления  
 3 = тяжелые проявления

Показатель В = \_\_\_\_\_

**С — выраженность субъективных симптомов** (оценивается пациентом)отсутствие  
зудаочень  
сильный зуд

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

отсутствие  
нарушений  
снаочень сильное  
нарушение  
сна

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

Показатель С = \_\_\_\_\_

$$\text{SCORAD} = A/5 + 7 \cdot B/2 + C = \underline{\hspace{2cm}}$$

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г. КЛАССИФИКАЦИЯ ТОПИЧЕСКИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ ПО БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И СИЛЕ АКТИВНОСТИ

**Таблица 9.** Международная классификация топических глюкокортикостероидов по биологической активности

| Группа активности           | Препараты  |
|-----------------------------|--|
| Низкоактивные (класс 1)     | Флуоцинолона ацетонид 0,0025%, гидрокортизон 1%, преднизолон 0,5%  |
| Умеренно активные (класс 2) | Алклометазон дипропионат <sup>в</sup> 0,05%, бетаметазон (Бетаметазона валерат <sup>а</sup> ) 0,025%, клобетазола бутират <sup>в</sup> 0,05%, дезоксиметазон <sup>в</sup> 0,05%, триамцинолон (Триамцинолона ацетонид <sup>а</sup> ) 0,1%, флуметазона пивалат <sup>в</sup> 0,02%; 2%  |
| Активные (класс 3)          | Бетаметазон (Бетаметазона дипропионат <sup>а</sup> ) 0,025%, 0,05%, бетаметазон (Бетаметазона валерат <sup>а</sup> ) 0,1%, будесонид 0,025%, фторлоролон ацетонид <sup>в</sup> 0,025%, фторциноид <sup>в</sup> 0,05%, фторцинолона ацетонид <sup>в</sup> 0,025%, гидрокортизона 17-бутират 0,1%, метилпреднизолона ацепонат 0,1%, Мометазон (Мометазона фуруат <sup>а</sup> ) 0,1%, триамцинолон (Триамцинолона ацетонид <sup>а</sup> ) 0,1% |
| Высокоактивные (класс 4)    | Клобетазола пропионат <sup>в</sup> 0,05%, дифлукортолона валерат <sup>в</sup> 0,3%, галцинонид 0,1%  |

**Таблица 10.** Международная классификация топических глюкокортикостероидов по силе активности

| Группа активности       | Препараты  |
|-------------------------|--|
| Класс 1 (очень сильные) | Клобетазола пропионат <sup>в</sup> 0,05%, мазь, крем<br>Бетаметазон (Бетаметазона дипропионат <sup>а</sup> ) 0,05%, мазь, крем   |
| Класс 2 (сильные)       | Мометазон (Мометазона фуруат <sup>а</sup> ) 0,1%, мазь<br>Дезоксиметазон <sup>в</sup> 0,25%, крем, мазь, гель<br>Триамцинолон (Триамцинолона ацетонид <sup>а</sup> ) 0,5%, мазь  |
| Класс 3 (сильные)       | Бетаметазон (Бетаметазона валерат <sup>а</sup> ) 0,1%, мазь<br>Флутиказон (Флутиказона пропионат <sup>а</sup> ) 0,005%, мазь<br>Триамцинолон (Триамцинолона ацетонид <sup>а</sup> ) 0,1%, мазь<br>Триамцинолон (Триамцинолона ацетонид <sup>а</sup> ) 0,5%, крем |
| Класс 4 (средней силы)  | Флуоцинолона ацетонид 0,025%, мазь<br>Мометазон (Мометазона фуруат <sup>а</sup> ) 0,1%, крем<br>Триамцинолон (Триамцинолона ацетонид <sup>а</sup> ) 0,1%, крем<br>Метилпреднизолона ацепонат 0,1%, крем, мазь, мазь жирная, лосьон                               |

Окончание табл. 10

| Группа активности         | Препараты   |
|---------------------------|---|
| Класс 5<br>(средней силы) | Бетаметазон (Бетаметазона валерат <sup>▲</sup> ®) 0,01%, крем<br>Гидрокортизона 17-бутират 0,1%, крем, мазь<br>Флуоцинолона ацетонид 0,025%, крем, линимент<br>Флутиказон (Флутиказона пропионат <sup>▲</sup> ®) 0,005%, крем |
| Класс 6<br>(средней силы) | Алклометазона дипропионат <sup>р</sup> 0,05%, мазь, крем  |
| Класс 7<br>(слабые)       | Гидрокортизон 0,5%, 1%, 2,5% мазь<br>Преднизолон 0,5% мазь<br>Флуметазон 0,02% крем, мазь<br>Метилпреднизолон 1%  |

Рассчитано еженедельное безопасное количество ТГКС в зависимости от длительности применения и силы его противовоспалительной активности (табл. 11).

**Таблица 11.** Еженедельное безопасное количество топических глюкокортикостероидов (г)

| Продолжительность применения | Степень противовоспалительной активности |         |               |
|------------------------------|--|---------|---------------|
|                              | умеренная                                | сильная | очень сильная |
| <2 мес                       | 100                                      | 50      | 30            |
| 2–6 мес                      | 50                                       | 30      | 15            |
| 6–12 мес                     | 25                                       | 15      | 7,5           |

## ПРИЛОЖЕНИЕ Д. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СИСТЕМНЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

### Системные побочные эффекты:

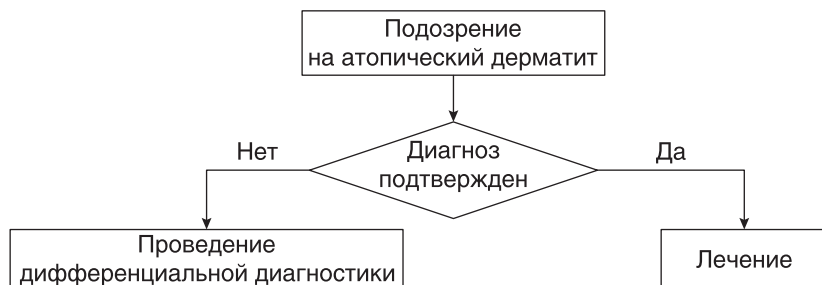
- стероидная зависимость;
- артериальная гипертензия;
- гастродуоденальные язвы;
- панкреатит;
- остеопороз;
- асептический некроз костей;
- катаракта;
- сахарный диабет;
- нарушение липидного обмена;
- миопатия;
- синдром Иценко–Кушинга;
- острый психоз;
- задержка физического развития.

**Местные проявления побочных эффектов:**

- атрофия кожи;
- стрии;
- телеангиэктазии;
- стероидные акне;
- розацеа;
- периоральный дерматит;
- гипертрихоз;
- вторичные бактериальная, грибковая и вирусная инфекции.

**ПРИЛОЖЕНИЕ Е. КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ**

| Группа ЛС  | Препараты   |
|--|---|
| Препараты, содержащие ТГКС и антибиотики                           | Бетаметазон + гентамицин, флуоцинолона ацетонид + неомицин, гидрокортизон + окситетрациклин, гидрокортизон + хлорамфеникол, преднизолон + окситетрациклин, преднизолон + + триамцинолон, гидрокортизон (Гидрокортизона ацетат <sup>®</sup> ) + + фузидовая кислота, бетаметазон + фузидовая кислота |
| Препараты, содержащие ТГКС и антисептики                           | Гидрокортизон + хлоргексидин, галометазон + триклозан, флуметазон + клиохинол, флуоцинолона ацетонид + клиохинол, преднизолон + клиохинол   |
| Препараты, содержащие ТГКС и противогрибковые ЛС                   | Бетаметазон + клотримазол, беклометазон + клотримазол, мазипредон + миконазол, дифлукортолон + изоконазол   |
| Препараты, содержащие ТГКС, противомикробные и противогрибковые ЛС | Бетаметазон + гентамицин + клотримазол, гидрокортизон + + неомицин + натамицин, гидрокортизон + клиохинол + нистатин  |
| Препараты, содержащие ГКС и салициловую кислоту                    | Бетаметазон + салициловая кислота<br>Мометазон (Мометазона фуруат <sup>®</sup> ) + салициловая кислота  |

**Алгоритм ведения пациента с атопическим дерматитом**

# ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

## Введение

Распространенность АЗ во всем мире постоянно возрастает как в развитых, так и особенно в развивающихся странах. В ряде регионов России и административных округах специализированная аллергологическая помощь пациентам ограничена, и ее обеспечивают врачи, работающие в первичной медико-санитарной помощи (например, терапевты, педиатры), или представители узких специальностей (например, пульмонологи, оториноларингологи, дерматологи и др.). Специалисты обычно смотрят на аллергию с позиций своих органических интересов, тогда как аллергия — системное заболевание и у большинства пациентов отмечаются аллергические поражения различных органов. Более того, аллергия оказывает существенное негативное влияние на течение и прогноз любого заболевания человека, нередко является причиной прогнозируемых тяжелых, жизнеугрожающих реакций на медикаменты, пищевые продукты и другие внешние воздействия. В клинической практике смысловое использование термина «аллергия» определяется в рамках аллергических болезней, то есть в «клинической аллергологии». Аллергологи-иммунологи являются специалистами, занимающимися проблемами диагностики, терапии, реабилитации и профилактики отдельных групп заболеваний, характеризующихся особым видом гиперчувствительности к определенным аллергенам. К таким заболеваниям относятся: БА, полиноз, АР, аллергодерматозы (АтД, крапивница и ангиоотеки, АкД и др.), ЛА и пищевая аллергия, инсектная аллергия и др. В настоящее время около 30% населения планеты страдают АЗ, в России — от 17,5 до 30% (данные Института иммунологии), что значительно выше данных официальной статистики в России, по которым распространенность АЗ **на порядок ниже** действительных, объективных данных. В то же время 50–60% так называемых хронических «аллергических» проявлений являются результатом других болезней/нарушений, неаллергических. В целях повышения эффективности диагностики и лечения больных в клинической практике врача необходимо использовать методы диагностики АЗ, направленные на распознавание состояний или установление факта наличия либо отсутствия АЗ. Унифицированные



подходы и систематизация методов, осуществляемых посредством сбора и анализа жалоб пациента, данных его анамнеза и осмотра, проведения лабораторных, инструментальных и иных исследований в целях определения диагноза и выбора лечебно-профилактических мероприятий, позволяет унифицировать оптимальные режимы лечебно-диагностического процесса и (или) контроля за осуществлением этих мероприятий.

Настоящие клинические рекомендации предназначены для врачей общей практики и врачей различных специальностей (терапевты, отоларингологи, педиатры, дерматологи, гастроэнтерологи, неврологи и др.).

## Методология

При разработке клинических рекомендаций соблюдались принципы, являющиеся залогом высококачественных и надежных клинических рекомендаций.

Клинические рекомендации подготовлены на основе принципов доказательной медицины с использованием инструмента AGREE II (ЭГРИ, Согласие II) (AGREE II — Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation — опросник по экспертизе и аттестации руководств — является международным инструментом оценки качества клинических рекомендаций). Разработчики и авторы формулировали положения, которые касаются терминологии, эпидемиологии, оценки факторов риска, клинического управления и ведения пациентов с АЗ.

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- поиск в электронных базах данных;
- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

**Таблица 1.** Рейтинговая схема оценки достоверности данных

| Уровень достоверности |                              | Описание уровней достоверности   |
|-----------------------|------------------------------|--|
| A                     | Высокая достоверность        | Основана на заключениях систематических обзоров рандомизированных контролируемых испытаний. Систематический обзор получают путем системного поиска данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения результатов методом метаанализа |
| B                     | Умеренная достоверность      | Основана на результатах по меньшей мере одного независимого рандомизированного контролируемого клинического испытания  |
| C                     | Ограниченная достоверность   | Основана на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации  |
| D                     | Неопределенная достоверность | Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют   |

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:** настоящие клинические рекомендации основаны на доказательствах, ранжированы по уровню достоверности (см. табл. 1). Выделяли четыре уровня достоверности данных — А, В, С и D [3].

Кроме того, учитывали уровень доказательств в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме (табл. 2).

**Таблица 2.** Рейтинговая схема для оценки силы доказательств

| Уровни доказательств | Описание   |
|----------------------|--|
| 1++                  | Метаанализы высокого качества, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском систематических ошибок   |
| 1+                   | Качественно проведенные метаанализы, систематические РКИ или РКИ с низким риском систематических ошибок  |
| 1-                   | Метаанализы, систематические РКИ или РКИ с высоким риском систематических ошибок   |
| 2++                  | Высококачественные систематические обзоры исследований «случай–контроль» или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований «случай–контроль» или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи |
| 2+                   | Хорошо проведенные исследования «случай–контроль» или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи   |
| 2-                   | Исследования «случай–контроль» или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи   |
| 3                    | Неаналитические исследования (например, описания случаев, серий случаев)   |
| 4                    | Мнение экспертов   |

**Таблицы доказательств:** таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

**Метод валидации рекомендаций:**

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Представленные рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, установившими, что доказательства, лежащие в основе настоящих рекомендаций, доступны для понимания.

С настоящими рекомендациями ознакомлены врачи первичного звена и терапевты, которые указали на доходчивость изложения и важность их как рабочего инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы, и в случае необходимости вносились поправки в клинические рекомендации.

**Экономический анализ:** анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Рабочая группа:** для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в рекомендации изменения регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РААКИ для того, чтобы все заинтересованные лица имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

## Определение

За основу используемых определений взята предложенная номенклатурным комитетом ЕААС терминология (Allergy 2001; 56; 813–824).

**Гиперчувствительность** — это свойство организма отвечать объективно воспроизводимыми симптомами или признаками на экспозицию определенных раздражителей в дозах, к которым невосприимчивы здоровые.

**Атопия** — это индивидуальная или семейная предрасположенность к выработке IgE-антител в ответ на малые дозы аллергенов, обычно протеинов, и развитию таких симптомов, как астма, риноконъюнктивит или экзема (дерматит).

**Аллергия** — это реакция гиперчувствительности, запускаемая иммунными механизмами. Впервые термин «аллергия» был введен австрийским педиатром К. Пирке (Clemens von Pirquet) в 1906 г.

Органы, ткани и клетки, способные реагировать специфическими реакциями гиперчувствительности, называют сенсibilизированными.

## Диагноз и обследование

Диагностика АЗ направлена на выявление причин (аллергенов) и факторов, способствующих формированию и манифестации АЗ. Основным

принципом специфической диагностики АЗ является выявление аллергических антител или сенсibilизированных лимфоцитов и продуктов специфического взаимодействия АГ и антител. Алгоритм эффективной диагностики АЗ включает этапы, позволяющие ответить на основной вопрос: пациент «аллергик или не аллергик».

**Основные критерии аллергии:** для аллергии характерно наличие типичных аллергических синдромов (симптомов), которые должны соответствовать хорошо изученному (охарактеризованному) АЗ.

**Клинически значимые проявления для постановки диагноза аллергии:** гиперчувствительность к инъекционным, энтеральным, ингаляционным АГ при контакте с ними.

- **Кожа:** зуд, сыпь, отек, эритема.
- **Глаза:** зуд, слезотечение, отечность, гиперемия, образование корочек.
- **Нос:** ринорея, зуд, заложенность, чихание.
- **Легкие:** свистящие хрипы, кашель, сдавление в грудной клетке, одышка.
- **ЖКТ:** тошнота, рвота, вздутие живота, диарея.
- **Сердечно-сосудистая система:** анафилаксия, обморок, слабость, смерть.
- Корреляция анамнеза с этиологической ролью общеизвестных аллергенов (бытовые, пыльцевые, эпидермальные, инсектные, пищевые и др.).
- Наличие положительных результатов тестирования, подтверждающих предварительный диагноз (кожное и провокационное тестирование, анализ крови и др.).
- Обострения симптомов аллергии при повторной провокации аллергеном, а при устранении аллергена симптомы аллергии исчезают или облегчаются их интенсивность.
- Патогенетически обоснованное лечение должно облегчать симптомы заболевания.

Если эти признаки не выявляются, возможно, аллергия отсутствует, и следует пересмотреть диагноз.

Основные этапы диагностики АЗ включают использование специфических и неспецифических методов обследования.

## НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Неспецифические общеклинические методы обследования, используемые у больных АЗ, включают:

- сбор и анализ истории жизни и болезни;
- физикальное обследование;
- клинико-лабораторные методы;
- инструментальные методы;
- функциональные методы.

## Физикальное обследование при аллергических заболеваниях

Физикальное обследование проводится по стандартной схеме и включает осмотр пациента, пальпацию, аускультацию, перкуссию, тонометрию и др., позволяющие оценить состояние больного и степень поражения различных органов и систем.

## Неспецифические лабораторные методы обследования

Для дифференциальной диагностики АЗ применяют различные лабораторные методы, выбор которых определяется особенностями клинических проявлений заболевания:

- клинический анализ периферической крови;
- биохимический анализ крови (перечень исследований определяется врачом в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний);
- клинический анализ мочи;
- цитологическое исследование секрета, мазков или смывов из полости носа, слизистой конъюнктив и др.;
- общий анализ мокроты, бактериологический анализ мокроты и других выделений (секретов) со слизистых оболочек и кожи по показаниям;
- исследование газового состава крови, ревматологические пробы, исследование гормонального профиля, вирусологические исследования и другие, проводятся **при наличии показаний**, по результатам анализа истории болезни;
- копрограмма;
- паразитологические исследования;
- другие **по показаниям**.

## Инструментальные методы обследования при аллергических заболеваниях

Инструментальные методы исследования включают: переднюю риноскопию, переднюю риноманометрию, эндоскопическое исследование (бронхоскопию) и др.

**Передняя риноскопия** является основным методом в диагностике аллергических и неаллергических поражений слизистой оболочки носа. Позволяет оценить цвет, отечность, пятнистость (симптом Воячека) слизистой оболочки носа, наличие полипов, искривления носовой перегородки и т.д.

**Передняя риноманометрия** позволяет оценить выраженность назальной обструкции, особенно при проведении провокационных назальных тестов и оценке эффективности фармакотерапии.

Эндоскопическое исследование при аллергических заболеваниях применяется для уточнения диагноза, только по показаниям.

## Функциональные методы исследования

### *Исследование функции внешнего дыхания (В, 2++, 2+)*

Исследование ФВД проводится у больных БА и при подозрении на БА. ФВД позволяет:

- выявить и оценить степень бронхиальной обструкции и ее обратимость;
- оценить эффективность противоастматической терапии и динамику состояния пациента с БА — оценить результаты бронхомоторных провокационных тестов.

**Противопоказаниями к исследованию ФВД являются:**

- обструкция дыхательных путей тяжелой степени (ОФВ<sub>1</sub> менее 1,2 л у взрослых);

- инфаркт миокарда, перенесенный менее 3 мес назад;
- инсульт ишемический или геморрагический, перенесенный менее 3 мес назад;
- аневризма аорты или артерий;
- состояние после перенесенной менее 2 нед назад инфекции верхних дыхательных путей;
- эпилепсия;
- гипертонический криз;
- беременность.

#### **Основные показатели ФВД, исследуемые у больных с респираторными проявлениями АЗ.**

- **Жизненная емкость легких** является одним из основных показателей состояния ФВД, широко используемым в медицине. Жизненная емкость легких составляет разницу между объемами воздуха в легких при полном вдохе и полном выдохе.
- **Функциональная жизненная емкость легких** — максимальный объем воздуха, который может выдохнуть человек после максимального вдоха. Показатель зависит от возраста, пола, роста, массы тела. ОФВ<sub>1</sub> в период ремиссии, как правило, имеет нормальные значения. Пограничный показатель: ОФВ<sub>1</sub> >80% должного значения. Легкая степень обструкции: ОФВ<sub>1</sub> составляет 61–80% должного значения. Средняя степень обструкции: ОФВ<sub>1</sub> составляет 41–60% должного значения. Обструкция тяжелой степени: ОФВ<sub>1</sub> составляет <40% должного значения.
- **Индекс Тиффно** — отношение ОФВ<sub>1</sub> к функциональной жизненной емкости легких.
- **ПСВ** — максимальная скорость потока воздуха при форсированном выдохе, которую фиксируют в первые миллисекунды выполнения теста. Этот показатель можно определять и в домашних условиях с помощью пикфлоуметра.
- **МОС** — максимальный объемный воздушный поток скорости в определенной доле функциональной жизненной емкости легких (чаще всего 25, 50 и 75% функциональной жизненной емкости легких). Позволяет определить максимальную скорость потока воздуха при выдохе четверти, половины и 75% функциональной жизненной емкости легких.
- **СОС<sub>25–75</sub>** — средняя объемная скорость выдоха — позволяет оценить состояние мелких бронхов.

#### **Бронхомоторные тесты**

**Что важно знать при проведении бронхомоторных тестов:** тесты может проводить только врач, владеющий методикой проведения тестов. При проведении тестов требуется строгое выполнение техники проведения. При оценке результатов бронхомоторных тестов должны учитываться не только показатели ОФВ<sub>1</sub>, но и другие показатели ФВД (см. выше).

**Тест с бронхолитиками (агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов:** сальбутамол, фенотерол). Используют для диагностики БА и оценки эффективности противоастматической терапии.

**Тесты с бронхоконстрикторами (карбахолин, гистамин).** Тест выполняют только в период ремиссии БА и только в условиях специализированного стационара с обязательным мониторингом состояния пациента в течение суток после выполнения теста.

## СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Всех пациентов с подозрением на наличие АЗ рекомендовано направить на консультацию к аллергологу-иммунологу. Направлять больных на консультацию врача аллерголога-иммунолога могут терапевты, пульмонологи, отоларингологи, офтальмологи, дерматологи и другие специалисты.

Аллергологическое обследование врач аллерголог-иммунолог проводит, используя различные методы:

- сбор и анализ аллергологического, фармакологического, пищевого анамнеза;
- анализ пищевого дневника;
- кожные тесты с различными группами аллергенов;
- провокационные тесты;
- лабораторные методы *in vitro*.

### Сбор аллергологического, фармакологического, пищевого анамнеза

Диагностику АЗ начинают с анализа жалоб пациента и сбора анамнеза болезни. Наиболее пристального внимания заслуживают результаты анализа аллергологического, фармакологического и пищевого анамнеза.

**Аллергологический анамнез** собирается по общепринятой методике, разработанной под руководством академика АМН СССР А.Д. Адо, у больных с АЗ (БА, поллиноз, АР и др.). При сборе аллергологического анамнеза ставятся следующие задачи.

- Установление аллергической природы заболевания, предположительно — нозологической формы.
- Предположительное выявление этиологически значимого аллергена.
- Определение факторов риска, способствующих развитию АЗ:
  - ✧ наличие наследственной предрасположенности;
  - ✧ влияние факторов окружающей среды (климата, погоды, физических факторов);
  - ✧ выявление сезонности проявления симптомов заболевания;
  - ✧ влияние бытовых факторов (перенаселенность, сырость в помещении, наличие в квартире мягкой мебели, ковров, домашних животных, птиц и т.д.).
- Установление связи проявления заболевания с приемом пищи (диета).
- Выявление сопутствующей патологии.
- Влияние профессиональных вредностей.
- Оценка клинического эффекта от применения противоаллергических средств и/или элиминации аллергена.

В ряде клиник для сбора анамнеза используется стандартизированный вопросник со следующими вопросами.

- Демографические данные (возраст).
- Частота и тяжесть симптомов.
- Течение: интермиттирующее, персистирующее или сезонное.
- Реакция на факторы окружающей среды (изменения температуры, запахи, задымленность).
- Основные занятия и хобби.
- Идентификация аллергенов/ирритантов дома, в школе, в окружающей среде.
- Лечение в прошлом и настоящем: эффективность, комплайнс, побочные эффекты.

Однако ни один вопросник не может заменить личной беседы врача с пациентом.

**Сбор фармакологического анамнеза.** Правильно собранный фармакологический анамнез в большинстве случаев служит основой диагностики ЛА и позволяет обосновать последующие этапы аллергологического обследования с медикаментами.

Фармакологический анамнез позволяет выявить медикаменты, на которые у пациента возникают реакции непереносимости, и получить предварительные сведения о механизмах развития гиперчувствительности: истинные аллергические реакции на медикаменты или псевдоаллергические.

Фармакологический анамнез собирают с использованием опросника. При сборе фармакологического анамнеза необходимо:

- выяснить, какие ЛС принимал пациент до появления нежелательной реакции (учесть все препараты, в том числе и ранее применявшиеся и не вызывавшие нежелательных реакций);
- уточнить время, прошедшее между приемом ЛС и возникновением реакции;
- выяснить продолжительность лечения препаратами и пути их введения;
- выяснить клинические проявления нежелательной реакции и сопоставить их с проявлениями разных форм ЛА;
- выяснить продолжительность нежелательной реакции; прекратилась ли реакция после отмены ЛС; чем больной купировал нежелательную реакцию;
- собрать аллергологический анамнез больного (наличие сопутствующих АЗ, ранее отмечавшиеся аллергические реакции на другие ЛС сходной или другой химической группы, непереносимость пищевых продуктов) и семейный аллергологический анамнез;
- выяснить известные сопутствующие заболевания у пациента, которые могут иметь значение в формировании истинной или псевдоаллергической реакции на ЛС.

**Сбор пищевого анамнеза.** Анализ пищевого анамнеза позволяет получить информацию о непереносимости определенных пищевых продуктов, выявить провоцирующие факторы и механизмы формирования



реакций гиперчувствительности к продуктам питания, определить наличие фруктово-латексного синдрома.

При сборе пищевого анамнеза используется анкета, содержащая вопросы о конкретных продуктах, вызывающих развитие аллергических реакций, времени и особенностях клинического течения аллергических реакций на пищевые продукты, объеме фармакотерапии, используемой для снятия симптомов пищевой аллергии, и другие вопросы. Для уточнения этиологической значимости пищевых продуктов в развитии аллергических реакций рекомендовано ведение пищевого дневника.

### Порядок ведения пищевого дневника

Всем больным с реакциями на пищевые продукты рекомендовано ведение пищевого дневника по предлагаемой схеме (табл. 3) (D).

**Таблица 3.** Примерная схема ведения пищевого дневника

| Дата, время приема пищи | Пищевые продукты (состав, объем, способ приготовления) | Симптомы: жалобы, наличие симптомов, время их появления, динамика состояния в течение дня | Стул, время, характер стула | Примечание: отметить прием медикаментов, их переносимость, вопросы, возникшие в течение дня |
|-------------------------|--|---|-----------------------------|---|
|-------------------------|--|---|-----------------------------|---|

Целью ведения пищевого дневника является выявление пищевого продукта, являющегося причиной развития гиперчувствительности к определенным пищевым аллергенам. Пищевой дневник должны вести ежедневно, аккуратно заполняя все его графы. Длительность ведения пищевого дневника в среднем составляет 4 нед, но в случае необходимости врач определяет иные сроки его ведения.

В графе «Пищевые продукты» пациенты должны отмечать название продукта, его объем, съеден ли он в чистом виде или в составе других продуктов, а также способ кулинарной обработки.

В графе «Симптомы» указывается наличие любых симптомов (зуд кожи или другой локализации, характер, распространенность и интенсивность кожных высыпаний, боли разной локализации и интенсивности, заложенность носа, ринорея, затруднение дыхания и тошнота и другие гастроинтестинальные проявления, прочие симптомы), время их появления, интенсивность, продолжительность, проводимые мероприятия по устранению возникших симптомов.

Интенсивность клинических проявлений выражается в символах (+) или (–). – — симптомы отсутствуют, + — симптомы выражены слабо, ++ — симптомы средней степени выраженности, +++ — резко выраженные симптомы.

В графе «Стул» отмечается время и характер стула: цвет, консистенция (нормальный, кашицеобразный, жидкий и т.д.), запах, наличие примесей (непереваренная пища, слизь, кровь и т.п.).

В графе «Примечание» больной отмечает время и дозу медикаментов, если он их принимал, способ их введения, фиксирует все вопросы, которые у него возникали в течение дня, и свои замечания по поводу имевшихся у него симптомов.

### **Кожные тесты с различными группами аллергенов**

С точки зрения доказательной медицины важно минимизировать объем обследования и не использовать аллергены, которые маловероятны как причина заболевания. При пыльцевой аллергии нужно учитывать перекрестную реактивность для выбора тестируемой панели аллергенов. Это позволяет уменьшить дискомфорт для пациента и затраты на диагностику.

Кожные тесты с различными группами аллергенов являются стандартом диагностики аллергии. Сила рекомендаций (А, В), уровни доказательств. Впервые применил кожное тестирование Charles Blackley в 1873 г.

**Что важно знать при проведении и оценке компьютерной томографии:** компьютерную томографию должен проводить профессиональный работник (медсестра, врач аллергологического кабинета).

**Кожные тесты с аллергенами ставят в период ремиссии АЗ.** Для кожного тестирования применяются стандартизированные серийные аллергены, нативные, изготовленные из различного сырья: пыльцы растений, разных видов пыли (библиотечная, бытовая и др.), шерсти, пуха, пера животных и птиц (эпидермальные аллергены), пищевых продуктов (пищевые аллергены), яда насекомых (инсектные аллергены) и др., или используются рекомбинантные аллергены.

**Факторы, влияющие на результаты кожного тестирования:**

- прием ЛС;
- циркадные ритмы;
- дермографизм;
- возраст;
- методы кожного тестирования.

В зависимости от способа введения аллергена используют различные методы постановки кожных тестов: прик-тесты, скарификационные, внутрикожные, капельный, аппликационный и др.

Основным методом кожного тестирования при специфической аллергодиагностике является проба уколом (prick — укол), или прик-тесты.

**Прик-тесты** имеют ряд преимуществ перед другими методами кожного тестирования:

- менее травматичны — в организм поступает минимальное количество аллергенов.

**Скарификационные тесты** с аллергенами ставятся в случаях, когда нет возможности использования прик-тестов. Хотя скарификационные тесты отличаются довольно высокой специфичностью, они чаще могут давать ложноположительные результаты.

**Аппликационные тесты** в основном используются для диагностики контактного дерматита, в частности — АқД. Аллергены при аппликаци-

**Таблица 4.** Влияние лекарственных препаратов на результаты кожных проб

| ЛС                        | Степень влияния | Продолжительность, дни | Клиническое значение |
|---------------------------|-----------------|------------------------|----------------------|
| Цетиризин                 | ++++            | 3–10                   | Да                   |
| Хлорфенирамин             | ++              | 1–3                    | Да                   |
| Дезлоратадин              | ++++            | 3–10                   | Да                   |
| Эбастин                   | ++++            | 3–10                   | Да                   |
| Гидроксизин               | +++             | 1–10                   | Да                   |
| Левакабастин              | Возможно        | 3–10                   | Да                   |
| Левочетиризин             | ++++            | 3–10                   | Да                   |
| Лоратадин                 | ++++            | >5                     | Да                   |
| Кетотифен                 | ++++            |                        | Да                   |
| Меквитазин                | ++++            | 3–10                   | Да                   |
| Мизоластин                | ++++            | 3–10                   | Да                   |
| Прометазин                | ++              | 1–3                    | Да                   |
| H <sub>2</sub> -блокаторы | 0 до +          | ?                      | Нет                  |
| Фенотиазины               | ++              |                        | Да                   |
| Системные ГКС (КД)        | 0               |                        | Да                   |
| Системные (пролонгиров.)  | Возможно        |                        | Да                   |
| Ингаляционные             | 0               |                        |                      |
| Топические (кож.)         | 0 до ++         |                        |                      |
| Теofilлин                 | 0 до +          |                        | Нет                  |
| Хромолин                  | 0               |                        | Нет                  |
| B <sub>2</sub> -агонисты  | 0 до +          |                        | Нет                  |
| Ингаляционные             | 0 до +          |                        | Нет                  |
| Оральные, инъекционные    | Неизвестно      |                        |                      |
| Формотерол                | Неизвестно      |                        |                      |
| Салметерол                | +               |                        |                      |
| Допамин                   | ++              |                        |                      |
| Клонидин                  | 0               |                        |                      |
| Монтелукаст               | 0 до +          |                        |                      |
| АСИТ                      |                 |                        |                      |

онных тестах применяют в чистом виде или в растворах в концентрациях, не вызывающих раздражения кожи у здоровых людей.

**Показания для применения аппликационных и капельных тестов:**

- подозрение на очень высокую степень чувствительности;
- диагностика контактного дерматита;
- диагностика профессиональных заболеваний у работников химической и нефтеперерабатывающей промышленности;
- диагностика ЛА;
- диагностика пищевой аллергии;
- диагностика фотодерматозов.

**Внутрикожные пробы** менее специфичны, чем скарификационные. Применяют их, главным образом, для выявления сенсибилизации к аллергенам бактериального, грибкового происхождения, медикаментам.

В настоящее время в России внутрикожные тесты с инфекционными аллергенами не проводятся в связи с отсутствием стандартизированных диагностических аллергенов. Оценка результатов кожных тестов с бытовыми, пыльцевыми, пищевыми, эпидермальными аллергенами проводится аллергологом-иммунологом.

**Противопоказания для проведения кожных проб с аллергенами:**

- обострение основного заболевания;
- период острых интеркуррентных инфекционных заболеваний;
- туберкулез и ревматизм в период обострения процесса;
- аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит, ревматоидный артрит и др.) в период обострения;
- нервные и психические заболевания в период обострения;
- болезни сердца, печени, почек и системы крови в стадии декомпенсации;
- развитие анафилактического шока при кожном тестировании в анамнезе;
- беременность и период лактации;
- злокачественные новообразования;
- первичные иммунодефициты (ПИД);
- возраст до 3 лет (ввиду проблем поведения и беспокойства маленьких детей).

При проведении кожных тестов возможны ложные результаты исследований, связанные с различными причинами (табл. 5).

**Интерпретация кожных проб.** Положительные кожные пробы свидетельствуют о наличии IgE-антител к определенному аллергену, но НЕ являются ИНДИКАТОРОМ КЛИНИЧЕСКОЙ сенсибилизации. Обязательна корреляция между клиникой и результатами кожных проб. На результаты кожных проб оказывают влияние антигистамины и трициклические антидепрессанты.

### **Провокационные тесты с аллергенами**

Провокационные тесты являются достаточно достоверным методом диагностики. Их используют в случае расхождения данных анамнеза и результатов кожного тестирования.

Таблица 5. Причины ложных результатов кожных тестов

| Причины ложноотрицательных результатов кожных тестов   | Причины ложноположительных результатов кожных тестов                      |
|--|---|
| Инактивация аллергена в связи с неправильным хранением   | Загрязнение аллергена посторонними примесями при неправильном их хранении |
| Использование аллергенов с истекшим сроком годности  | Нарушение техники проведения кожного тестирования                         |
| Нарушение техники проведения кожного тестирования  | Уртикарный дермографизм   |
| Снижение реактивности кожи (дети до 1 года, лица пожилого и старческого возраста, при заболеваниях нейроэндокринной системы)   |   |
| Период рефрактерности (3–4 нед) после острой аллергической реакции, так как в этот период пробы могут оказаться отрицательными за счет истощения кожно-сенсibilизирующих антител |   |
| Период лечения стероидными гормонами, бронхоспазмолитическими средствами и АГП (эти медикаменты могут снижать кожную чувствительность)   |   |

Противопоказания для проведения провокационных тестов такие же, как и для кожного тестирования.

**Провокационные тесты должен ставить только врач аллергологического кабинета. Провокационные тесты с аллергенами ставят в период ремиссии АЗ.**

Для проведения провокационных тестов необходимо **обязательно** получить **информированное согласие пациента**.

В зависимости от способа введения аллергена в организм различают следующие провокационные тесты:

- конъюнктивальный;
- назальный;
- ингаляционный;
- подъязычный;
- оральный (с пищевыми аллергенами).

**Назальный провокационный тест** применяют для диагностики АР в период ремиссии заболевания. Аллерген наносится на слизистую оболочку полости носа.

**Конъюнктивальный провокационный тест** применяют для диагностики АК. Аллерген наносится на слизистую оболочку конъюнктивы.

**Подъязычный провокационный тест** используется для диагностики пищевой и ЛА, однако данные о его информативности разноречивы

и нуждаются в уточнении. При проведении подъязычного теста аллерген наносится на слизистую оболочку подъязычной области.

**Ингаляционный тест** используют для диагностики БА, но в основном с целью дифференциальной диагностики (БА, обструктивный бронхит и т.п.), только в фазе ремиссии в стационарных условиях.

**Провокационный ингаляционный тест с карбахолином** используется для подтверждения диагноза БА.

**Провокационный ингаляционный тест с холодным воздухом** применяется для исследования неспецифической гиперреактивности бронхов.

**Дополнительные методы аллергологического обследования** включают тесты для диагностики холодовой, тепловой аллергии, различных форм крапивницы.

**Дункан-тест** используют для диагностики холодовой аллергии.

**Тепловой тест** используется для диагностики крапивницы, обусловленной влиянием термических факторов.

Для специфической диагностики ЛА используется **тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов *in vivo* с медикаментами**. Для его проведения необходимо обязательно получить **информированное согласие пациента**.

К самым сложным и противоречивым проблемам диагностики в практической аллергологии относится верификация ЛА и пищевой аллергии.

### **Алгоритм диагностики лекарственной аллергии**

Алгоритм диагностики ЛА включает:

- 1) объективный анализ анамнеза болезни и жизни, аллергологического, фармакологического и пищевого анамнеза;
- 2) объективный анализ клинических проявлений реакции и результатов обследования больного;
- 3) аллергологическое тестирование с медикаментами.

Аллергологическое тестирование с медикаментами включает кожное тестирование, провокационные тесты и тесты *in vitro*.

**Кожные тесты** (капельный, аппликационный, прик-тест, скарификационный, внутрикожный). Кожные тесты с медикаментами может ставить только врач аллерголог-иммунолог. Стандартные лекарственные аллергены для кожного тестирования отсутствуют. Кожные тесты с ЛС **не получили** широкого распространения ввиду отсутствия достаточной специфичности, информативности и высокой опасности.

Кроме того, кожные тесты можно проводить только с ограниченным числом медикаментов в связи с особенностями их химического строения и свойствами, лимитирующими их использование в диагностике (местно-раздражающий, токсический эффекты и др.). Кроме того, аллергия может развиваться не на цельный медикамент, а на продукты биотрансформации ЛС после поступления его в организм. Достоверность и специфичность кожных тестов низкие (50–60%).

При проведении кожных тестов с медикаментами необходимо обязательно получить информированное согласие пациента на проведение тестов.

**Провокационные тесты с медикаментами:** ингаляционные, подъязычные, тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов *in vivo* по А.Д. Адо, пероральный и другие тесты применяются **по строгим показаниям**, использование их небезопасно, проводятся эти тесты только врачом-аллергологом в условиях аллергологического стационара, на базе многопрофильной больницы и в условиях, приближенных к реанимации. Достоверность и специфичность провокационных тестов так же, как и кожных тестов, низкие (50–60%).

Провокационные тесты должны проводиться только в стадии ремиссии после коррекции сопутствующей патологии.

**Другие лабораторные методы диагностики ЛА.** В острый период развития реакции можно провести определение уровня гистамина и триптазы  $\sim P$  в крови. При этом необходимо учитывать, что уровень гистамина необходимо определять через 15–60 мин от начала развития реакции, а уровень триптазы — от 15 мин до 3 ч с момента развития реакции, но не позже 6 ч после ее начала. Однако повышенный уровень гистамина и триптазы отмечается не только при истинных аллергических реакциях, но и при неаллергической гиперчувствительности (псевдоаллергия), а также при инфаркте миокарда, травмах и других состояниях.

### Особенности диагностики пищевой аллергии

Основной проблемой в клинической практике является гипо- и гипердиагностика пищевой аллергии вследствие ошибочной интерпретации связи развития клинических симптомов непереносимости после употребления пищи с аллергией. Такая ошибка приводит к необоснованной элиминации пищевых продуктов, нарушению соответствия объема пищи и пищевых ингредиентов возрасту, массе тела, сопутствующим заболеваниям, энергетическим затратам, приводящим к обменным нарушениям и вытекающим отсюда негативным последствиям.

Реальная распространенность пищевой аллергии составляет 2–4% в общей популяции (взрослые и дети). Среди детей пищевой аллергией страдают около 10%, среди взрослых ~2% в общей популяции.

#### Алгоритм диагностики пищевой аллергии

1. **Объективный анализ анамнеза** болезни и жизни, аллергологического, пищевого и фармакологического анамнеза.
2. **Объективный анализ клинических проявлений** реакции и результатов обследования больного. Связь развития реакции с приемом конкретного пищевого продукта должна быть доказана.
3. **Объективный анализ пищевого дневника.**
4. **Аллергологическое тестирование с пищевыми аллергенами:**
  - ✧ **кожные тесты** (аппликационный, прик-тест, прик-прик (prick-to-prick) тест, патч-тесты с пищевыми аллергенами);
  - ✧ **провокационные тесты** с пищевыми аллергенами.

Золотым стандартом диагностики пищевой аллергии являются оральные пищевые провокации с двойным слепым плацебо-контролем.

## Методы диагностики аллергических заболеваний *in vitro*

### Преимущества диагностических методов *in vitro*:

- безопасность для больного;
- информативность;
- возможность проведения исследования в случае, когда больной находится от аллерголога на большом расстоянии и доставлена лишь сыворотка больного;
- малое количество крови, необходимое для исследования.

### Основные показания для назначения лабораторных методов аллергодиагностики:

- ранний детский возраст;
- пациенты с высокой степенью сенсибилизации;
- непрерывно рецидивирующее течение заболевания без периодов ремиссии;
- невозможность отмены АГП и других препаратов;
- поливалентная сенсибилизация, когда нет возможности провести тестирование *in vivo* сразу со всеми предполагаемыми аллергенами в ограниченные сроки обследования;
- измененная реактивность кожи (например, у пожилых);
- ложноположительный или ложноотрицательный результат при кожном тестировании;
- уртикарный дермографизм.

Среди тестов *in vitro* для диагностики АЗ в настоящее время используются **различные методы, направленные на регистрацию аллерген-специфических IgE-антител с использованием различных методов**, используются также:

- реакция специфического высвобождения гистамина из базофилов периферической крови больного (по P. Scov, S. Norne, B. Weeke);
- определение уровня триптазы и др. (табл. 6).

В последние годы к наиболее современным и информативным относятся молекулярные методы аллергодиагностики: иммунохемилюминесценция на иммунном твердофазном аллергочипе основана на ультрасовременной технологии биочипов «Аллергочип ImmunoCAP» — это миниатюрная платформа для иммунологического анализа, предназначенная для измерения специфических IgE-антител более чем к сотне аллергокомпонентов одновременно.

При создании «Аллергочипа» использованы сверхточные нанотехнологии и применяются очищенные природные или рекомбинантные аллергокомпоненты, иммобилизованные на твердой фазе (биочип).

Аллерген-ассоциированные IgE-антитела детектируют через связывание с вторичными флуоресцентно меченными анти-IgE-антителами.

Многие биологические источники содержат высокоактивные перекрестно-реагирующие аллергокомпоненты, например профилин, который представлен с широкой вариабельностью в пыльце растений и растительных пищевых продуктах.

**Значение уровня общего IgE для диагностики АЗ.** Исторически сложилось мнение, что для диагностики АЗ в первую очередь определяется



**Таблица 6.** Тесты на наличие аллергенной сенсибилизации и идентификации подозреваемых аллергенов

| Цель выявления  | Принцип тестирования  | Базовая технология   | Главная тест-система                                  |
|---|---|--|---|
| Наличие сенсибилизации к специфическому аллергену             | Реакции IgE/IgA/IgG-антител с аллергенами из одного аллергенного источника или с единственным аллергенным компонентом                                     | Различные способы с использованием плотной фазы для связывания аллерген-специфических антител и выявление с помощью анти-IgE/IgA/IgG-реагентов | UniCAP<br>ELISA<br>Иммуноблотт<br>Аллерген-microarray |
| Наличие медиаторов воспаления из различных эффекторных клеток | Гистамин из базофилов/тучных клеток<br>Триптаза тучных клеток<br>Лейкотриены и простагландины<br>Медиаторы эозинофилов<br>Медиаторы лимфоцитов (цитокины) | Плотная фаза с прикреплением антитела и меченых антимедиаторных агентов  | UniCAP<br>UniCAP<br>ELISA<br>UniCAP<br>ELISA          |
| Клеточный иммунный ответ                                      | Пролиферация Т-клеток   | Культивация клеток со специфической аллерген/антигенной стимуляцией; анализ пролиферации клеток<br>Активация базофилов                         | Культура тканей CAST, проточная цитометрия            |

общий IgE, но общий IgE имеет различные нормальные колебания, зависящие от возраста, места жительства, характера питания и др., а его уровень не обязательно коррелирует с наличием аллергии или другими иммунными дисфункциями.

**Уровень общего IgE может увеличиваться**, кроме АЗ, при многих других болезнях:

- вирусные, лекарственные, радиационные и обусловленные другими факторами гепатиты;
- паразитарные заболевания;
- иммунная недостаточность;
- генетические факторы (высокий и низкий уровень IgE) и др.

Кроме того, низкий уровень общего IgE не исключает аллергию, как при моно-, так и при полисенсибилизации пациентов.

**На основании результатов общего IgE аллергия не диагностируется**, но он может быть полезным для окончательного клинического заключения. Для диагностики АЗ **не рекомендуется** использование методов, направленных на выявление IgG-антител, ввиду их неинформативности.

**Лабораторные тесты *in vitro* с медикаментами.** Методы *in vitro*, используемые для диагностики ЛА. Антителозависимые реакции.

1. Базофильный тест Шелли и его модификации.
2. Реакция дегрануляции тучных клеток по методу Schwartz.
3. Радиоиммунный метод определения специфических IgE, IgG4 (инсулины, пенициллины, цефалоспорины, миорелаксанты).
4. Иммуноферментный анализ для определения специфических IgE и IgG.
5. Определение уровня медиаторов немедленной гиперчувствительности (гистамин, триптаза, ИЛ-5) с помощью моноклональных антител.
6. Исследование антителозависимых реакций.
7. Реакция пассивной геммагглютинации (антибиотики).
8. Реакция преципитации (НПВС, барбитураты, стрептомицин).
9. Тест агглютинации тромбоцитов.
10. Реакция связывания комплемента.

Антителонезависимые реакции:

- 1) тест трансформации лимфоцитов;
- 2) реакция торможения миграции лейкоцитов;
- 3) тест аллергической альтерации лейкоцитов;
- 4) исследование лейкотриенов в супернатантах клеточных культур, активированных медикаментом.

Иммунохимические реакции:

- микротепловой метод (иммунотермистометрия), информативен при иммунокомплексных реакциях;
- исследование ионного градиента (изменение сывороточной и внутриклеточной концентрации ионов  $K^+$  и  $Ca^{2+}$  после инкубации крови с лекарством) (при непереносимости НПВС);
- люминол-зависимая хемилюминесценция периферической крови (при непереносимости НПВС).

Однако все эти методы имеют ограниченное применение ввиду недоказанной информативности, больших финансовых затрат на их проведение, необходимости содержания лабораторий и высококвалифицированных, обученных сотрудников на базе крупных институтов, недоступных для практического здравоохранения, и др.

## Альтернативные методы диагностики аллергических заболеваний

Иногда врачи первичного звена для диагностики аллергии используют альтернативные методы диагностики, такие как:

- лейкоцитотоксический тест (тест Bryan) 1960 г. (лейкоциты + подозреваемый аллерген — набухание) — отсутствует диагностическая точность;
- аллергологический тест на выявление IgG в иммуноферментном анализе. IgG к пищевым аллергенам — непригоден для диагностики аллергии;
- VEGA-тестирование (электродермальное тестирование), метод Фоля (Voll) — измерение электромагнитной проводимости в организме (падение проводимости или «нарушено считывание»), указывают на аллергию (Дерматрон, Best, Квантум или Listen Systems). Метод Фоля (VEGA) не обладает воспроизводимостью и лишен диагностической точности;

- анализ волос и тестирование аллергии;
- аурикулокардиальный рефлекс и т.д.

Все вышеперечисленные «тесты» не должны использоваться в диагностике аллергии как патогенетически не обоснованные и неинформативные.

Необходимо представлять, что использование недоказанных тестов увеличивает неоправданные затраты на аллергологическую диагностику и является причиной назначения неадекватной терапии и ухудшения прогноза АЗ.

Таким образом, ключевые позиции диагноза аллергии:

- аллергологический анамнез, подтверждающий роль аллергенов в проявлении симптомов заболевания; физикальное обследование, выявляющее симптомы типичных АЗ;
- при подозрении на аллергическую природу заболевания обязательное подтверждение диагноза аллергии с помощью кожных тестов или обнаружения аллерген-специфического IgE;
- первичным подтверждающим тестом для диагноза аллергии остаются кожные пробы (прик-тест) — быстрый, безопасный, минимально инвазивный, чувствительный, четко коррелирующий с бронхиальной и назальной провокацией метод;
- альтернативой кожным пробам может быть определение аллерген-специфических IgE в сыворотке;
- пробы и/или IgE являются необходимым дополнением к анамнезу и физикальному обследованию при постановке диагноза АЗ;
- в некоторых случаях для подтверждения сенсибилизации требуются провокационные тесты.

## Литературные источники

1. Клиническая аллергология / Под ред. Р.М. Хаитова. М., 2002. 623 с.
2. Global Atlas of Allergy. EAACI, 2014. 388 p.
3. Полубенцева Е.И., Улумбекова Г.Э., Сайткулов К.И. Клинические рекомендации и индикаторы качества в системе управления качеством медицинской помощи: Методические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 60 с.
4. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.
5. Аллергология: федеральные клинические рекомендации / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: РААКИ, 2014. 124 с.
6. Лекарственная аллергия: методические рекомендации для врачей / Под ред. Р.М. Хаитова. М.: Фармарус Принт Медиа, 2012. 75 с.
7. Niggeman B., Beyer K. Diagnostic pitfalls in food allergy in children // *Allergy*. 2005. Vol. 60. P. 104–107.
8. Palosuo K., Varjonen E., Kekki O.-M. et al. Wheat omega-5 gliadin is major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001. Vol. 108. P. 634–638.
9. Hill D.J., Heine R.G., Hosking C.S. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2004. Vol. 15. P. 435–441.

# ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

## Методология

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных, научных публикациях.

**Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:** доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных EMBASE и PubMed/MEDLINE, данные международных согласительных документов по лекарственной аллергии [BSACI guidelines for the management of drug allergy, R. Mirakian, P.W. Ewan, S.R. Durham et al., Clinical and Experimental allergy, 39, p. 43–61, 2008; International Consensus (ICON) on Drug Allergy, 2014], методические рекомендации для врачей по лекарственной аллергии под редакцией Р.М. Хаитова, 2012.

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:** настоящие клинические рекомендации основаны на доказательствах, ранжированы по уровню достоверности (см. табл. 1). Выделяли четыре уровня достоверности данных — А, В, С и D.

**Таблица 1.** Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

| Уровень достоверности |                              | Описание уровней достоверности  |
|-----------------------|------------------------------|---|
| A                     | Высокая достоверность        | Основана на заключениях систематических обзоров рандомизированных контролируемых испытаний  |
| B                     | Умеренная достоверность      | Основана на результатах по меньшей мере одного независимого рандомизированного контролируемого клинического испытания   |
| C                     | Ограниченная достоверность   | Основана на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества рандомизированного контролируемого клинического испытания, например, без рандомизации |
| D                     | Неопределенная достоверность | Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют  |

**Таблицы доказательств:** таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

**Экономический анализ:** анализ стоимости не проводился, публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Метод валидации рекомендаций:**

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

**Описание метода валидации рекомендаций:** настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки их важности как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в рекомендации изменения регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

**Консультация и экспертная оценка:** последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для обсуждения в предварительной версии на совещании рабочей группы, президиума РААКИ и членов профильной комиссии в \_\_\_\_\_ 2014 г. Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РААКИ для того, чтобы лица, не участвующие в совещании, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

**Рабочая группа:** для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

## Определение

ЛА — это повышенная чувствительность организма к ЛС, в развитии которой участвуют иммунные механизмы.

Учитывая, что клинические проявления лекарственной гиперчувствительности (аллергической и неаллергической) не являются специфичными, то они кодируются соответственно медицинскому коду диагноза заболевания.

## Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

- L24.4. Контактный дерматит, вызванный лекарственными средствами.
- L27.0. Лекарственная крапивница генерализованная.
- L27.1. Лекарственная крапивница локализованная.
- L50.0. Аллергическая крапивница.
- L51. Многоформная эритема.
  - ✧ L51.0. Небуллезная эритема многоформная.
  - ✧ L51.1. Буллезная эритема многоформная.
  - ✧ L51.2. Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).
  - ✧ L51.8. Другая эритема многоформная.
- T78.3. Ангионевротический отек.
- T80.5. Анафилактический шок, связанный с введением сыворотки.
- T88.6. Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство.
- T88.7. Патологическая реакция на лекарственное средство или медикаменты неуточненная.

Также применимы коды нозологий, соответствующих клиническим проявлениям.

## Профилактика

- Тщательный сбор фармакологического анамнеза.
- Избегать полипрагмазии.
- Способ введения ЛС должен строго соответствовать инструкции.
- Назначение ЛС строго по показаниям.
- Медленное введение ЛС-гистаминолибераторов (например, ванкомицин, йодсодержащие рентгеноконтрастные средства, некоторые миорелаксанты, химиопрепараты) (С).
- Пациентам с отягощенным аллергологическим анамнезом перед оперативными вмешательствами (экстренными и плановыми), рентгеноконтрастными исследованиями, введением препаратов-гистаминолибераторов рекомендуется проведение премедикации: за 30 мин—1 ч до вмешательства вводят дексаметазон 4—8 мг или преднизолон 30—60 мг в/м или в/в капельно на 0,9% растворе натрия хлорида; клемастин 0,1% — 2 мл или хлоропирамин (Хлоропирамина гидрохлорид<sup>®</sup>) 0,2% — 1—2 мл в/м или в/в на 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе декстрозы (Глюкозы<sup>®</sup>) (С).
- Обязательно наличие противошокового набора и инструкции по оказанию первой помощи при развитии анафилаксии не только в процедурных

кабинетах, но и в кабинетах, где проводятся диагностические исследования и лечебные процедуры с применением препаратов, обладающих гистаминолиберирующим действием (например, рентгеноконтрастные исследования), стоматологических кабинетах.

### **Профилактика повторной аллергической реакции на ЛС:**

- не назначают ЛС и комбинированные препараты, его содержащие, которые ранее вызывали истинную аллергическую реакцию (D) (табл. 2);
- не назначают ЛС, имеющие сходные антигенные детерминанты с препаратом, на который ранее была аллергическая реакция. Необходимо учитывать перекрестные аллергические реакции (D);
- не назначают ЛС, в состав которого входит то же самое действующее вещество, но выпускаемое под разными торговыми названиями (D);
- на титульном листе амбулаторной и/или стационарной карты больного необходимо указывать ЛС, вызвавшее аллергическую реакцию, дату реакции и основные клинические проявления (D);
- необходимо проводить просветительскую работу среди пациентов об опасности самолечения;
- необходимо выдавать пациенту с ЛА паспорт больного АЗ с указанием причинно-значимого ЛС, комбинированных препаратов, их содержащих, и перекрестно реагирующих ЛС (D);
- проведение десенсилизации (в нашей стране этот метод не распространен):
  - 1) при невозможности замены причинно-значимого ЛС при подтвержденной ЛА, протекающей по немедленному типу (С), по замедленному типу (D);
  - 2) при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Аспирина\*) и других НПВС у пациентов с БА и/или с полипозным риносинуситом, рефрактерным к традиционным методам лечения, а также при необходимости применения этой группы препаратов по абсолютным показаниям (D).

## **Скрининг**

Не проводится.

## **Классификация**

### **Классификация побочных реакций на ЛС:**

- 1) предсказуемые побочные реакции на ЛС: токсичность, передозировка, фармакологическое действие, тератогенное действие и др.;
- 2) непредсказуемые побочные реакции на ЛС: неаллергическая врожденная гиперчувствительность (или идиосинкразия), лекарственная гиперчувствительность, которая подразделяется на аллергическую (ЛА) и неаллергическую (псевдоаллергия).

ЛА имеет разные механизмы развития (табл. 3) и клинические проявления (табл. 4).

**Таблица 2.** Лекарственные средства, имеющие сходные функциональные группы, отвечающие за развитие перекрестных аллергических реакций

|  |   |
|--|---|
| 1. ЛС, содержащие β-лактамное кольцо*<br>Монобактам<br>(азтреонам) | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Все природные и полусинтетические препараты пенициллинового ряда [бициллин<sup>®</sup>, ампициллин, амоксициллин (Флемоксин Солютаб<sup>®</sup> и пр.), амоксициллин + клавулановая кислота (Амоксиклав<sup>®</sup>, Аугментин<sup>®</sup>), оксациллин, ампициллин + оксациллин (Ампиокс<sup>®</sup>) и пр.]</li> <li>■ Препараты цефалоспоринового ряда (цефазолин, цефалексин, цефтриаксон, цефоперазон и пр.)</li> <li>■ Карбапенемы (имипенем, меропенем)</li> <li>■ Перекрестные реакции на монобактамы пока не описаны (азтреонам)</li> <li>■ Цефтазидим</li> </ul> |
| 2. Амфениколы  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Хлорамфеникол (Левомецетин<sup>®</sup>), Синтомицин линимент<sup>®</sup> и пр.</li> <li>■ Комбинированное ЛС, содержащее хлорамфеникол (Левомецетин<sup>®</sup>) [диоксометилтетрагидропиримидин + хлорамфеникол (Левомеколь<sup>®</sup>), Ируксол<sup>®</sup>, бензокаин + борная кислота + облепихи масло + хлорамфеникол (Олазол<sup>®</sup>) и пр.]</li> </ul>   |
| 3. Аминогликозиды  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Стрептомицин, неомицин, мономицин, канамицин, гентамицин (Гарамицин<sup>®</sup>), тобрамицин и пр.</li> <li>■ Комбинированные ЛС, содержащие аминогликозиды [неомицин + нистатин + полимиксин В (Полижинакс<sup>®</sup>), грамицидин + дексаметазон + фрамицетин (Софрадекс<sup>®</sup>), бетаметазон + гентамицин + клотримазол (Тридерм<sup>®</sup>) и пр.]</li> <li>■ Вакцины, содержащие аминогликозиды (некоторые вакцины против кори, краснухи, эпидемического паротита, гриппа, полиомиелита и пр.)</li> </ul>  |
| 4. Тетрациклины  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Тетрациклин, метациклин, доксициклин и пр.</li> <li>■ Комбинированные ЛС, содержащие тетрациклин [олеандомицин + тетрациклин (Олететрин<sup>®</sup>), гидрокортизон + окситетрациклин (Гиоксизон<sup>®</sup>, Оксикорт<sup>®</sup>) и пр.]</li> </ul>  |
| 5. Макролиды   | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Эритромицин, олеандомицин, азитромицин (Сумамед<sup>®</sup>), мидекамицин (Макропен<sup>®</sup>), рокситромицин (Рулид<sup>®</sup>) и пр.</li> <li>■ Комбинированные ЛС, содержащие олеандомицин [олеандомицин + тетрациклин (Олететрин<sup>®</sup>) и пр.]</li> </ul>   |
| 6. Линкозамиды   | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Линкомицин, клиндамицин</li> </ul>   |
| 7. Ансамидины  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Рифамицин, рифампицин, рифаксимин</li> </ul>   |
| 8. Бензолсульфонамидная группа                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Сульфаниламиды [сульфаниламид (Стрептоцид<sup>®</sup>), сульфатамид (Сульфацил натрия (Альбуцид)<sup>®</sup>), фталилсульфатиазол (Фталазол<sup>®</sup>), сульфасалазин и пр.]</li> </ul>  |



|                     |  |
|---------------------|--|
|                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Комбинированные ЛС, содержащие сульфаниламиды [ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) (Ко-тримоксазол<sup>▲</sup>, Бисептол<sup>▲</sup>, Бактрим<sup>▲</sup>), мяты перечной листьев масло + месульфамид + сульфатиазол + тимол + эвкалиптовое масло (Ингалипт<sup>▲</sup>) и пр.]</li> <li>■ Гипогликемические препараты — производные сульфонилмочевины [глибенкламид (манинил<sup>®</sup>), гликлазид (Диабетон МВ<sup>▲</sup>, Глидиаб<sup>▲</sup>), глипизид (Глибенез ретард<sup>▲</sup>), гликвидон (Глюренорм<sup>▲</sup>), карбутамид (Букарбан<sup>▲®</sup>), бутамид<sup>®</sup> и пр.]</li> <li>■ Диуретики:             <ul style="list-style-type: none"> <li>а) тиазидные диуретики [гидрохлоротиазид (Гипотиазид<sup>▲</sup>), гидрохлоротиазид + триамтерен (Триампур композитум<sup>▲</sup>), циклометиазид<sup>®</sup>, хлорталидон (Оксодолин<sup>▲</sup>)] и комбинированные препараты, содержащие тиазидные диуретики [атенолол + хлорталидон (Тенорик<sup>▲</sup>), гидрохлоротиазид + каптоприл (Капозид<sup>▲</sup>), гидрохлоротиазид + эналаприл (Ко-ренитек<sup>▲</sup>, Энап-НЛ<sup>▲</sup>) и пр.];</li> <li>б) «петлевые» диуретики, производные сульфамойлантраниловой и сульфамойлбензойной кислот [фуросемид (Лазикс<sup>▲</sup>), буметанид (Буфенокс<sup>▲®</sup>), клопамид (Бринальдикс<sup>▲®</sup>), индапамид (Арифон<sup>▲</sup>)];</li> <li>в) ингибитор карбоангидразы [ацетазоламид (Диакарб<sup>▲</sup>)]</li> </ul> </li> <li>■ Селективные ингибиторы циклооксигеназы 2-й группы коксибов [целекоксиб (Целебрекс<sup>▲</sup>), рофекоксиб]</li> <li>■ Сульпирид (Эглонил<sup>▲</sup>)</li> </ul> |
| 9. Параамино-группа | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Прокаин (Новокаин<sup>▲</sup>)</li> <li>■ Другие эфиры бензойной кислоты: бензокаин (Анестезин<sup>▲®</sup> и пр.), тетракаин (Дикаин<sup>▲</sup> и пр.), кокаин, бутамбен, проксиметаккаин (Алкаин<sup>▲</sup>)</li> <li>■ Комбинированные ЛС, содержащие эфиры бензойной кислоты [бензокаин + прокаин + левоментол (Меновазин<sup>▲</sup>), Анестезол<sup>▲</sup>, алгелдрат + бензокаин + магия гидроксид (Алмагель А<sup>▲</sup>) и пр.]</li> <li>■ Прокаионамид (Новокаионамид<sup>▲</sup>)</li> <li>■ Сульфаниламиды [сульфаниламид (Стрептоцид<sup>▲</sup>), сульфацил натрия (Альбуцид<sup>▲</sup>), фталилсульфатиазол (Фталазол<sup>▲</sup>), сульфасалазин и пр.]</li> <li>■ Комбинированные ЛС, содержащие сульфаниламиды [ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) (Ко-тримоксазол<sup>▲</sup>, Бисептол<sup>▲</sup>, Бактрим<sup>▲</sup>), мяты перечной листьев масло + месульфамид + сульфатиазол + тимол + эвкалиптовое масло (Ингалипт<sup>▲</sup>) и пр.]</li> <li>■ Производное сульфонилмочевины карбутамид (Букарбан<sup>▲®</sup>)</li> <li>■ Парааминобензойная кислота<sup>®</sup> и ее производные</li> <li>■ Аминосалициловая кислота и ее производные</li> <li>■ Этакридин (риванол<sup>®</sup>)</li> </ul>   |

Продолжение табл. 2

|   |   |
|---|---|
| 10. Лидокаин (Ксилокаин <sup>▲</sup> ) и другие амидные производные | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Другие амидные производные: мепивакаин (Скандонест<sup>▲</sup>), прилокаин, бупивакаин (Маркаин<sup>▲</sup>), артикаин (Ультракаин Д<sup>▲</sup>), артикаин + эпинефрин (Убистезин<sup>▲</sup>), септонест<sup>®</sup></li> <li>■ Комбинированные ЛС, содержащие лидокаин [трибенозид + лидокаин (Прокто-гливенол<sup>▲</sup>), лидокаин + феназон (Отипакс<sup>▲</sup>), лидокаин + хлоргексидин (Инстиллагель<sup>▲</sup>), лидокаин + ромашки аптечной цветков экстракт (Камистад<sup>▲</sup> гель), амилметакрезол + + дихлорбензиловый спирт + лидокаин (Стрепсилс плюс<sup>▲</sup>) и пр.]</li> </ul>  |
| 11. Пиразолоны**  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Производные пиразолона [метамизол натрия (Анальгин<sup>▲</sup>), антипирин<sup>®</sup>, амидопирин<sup>®</sup>, фенилбутазон (Бутадион<sup>▲</sup>) и пр.]</li> <li>■ Комбинированные ЛС, содержащие производные пиразолона [(бендазол + метамизол натрия + папаверин + фенобарбитал (Андипал<sup>▲</sup>), кофеин + метамизол натрия + тиамин (Бенальгин<sup>▲</sup>), метамизол натрия + триацетонамин-4-толуолсульфонат (Темпалгин<sup>▲</sup>), Пенталгин<sup>▲</sup>, метамизол натрия (Баралгин М<sup>▲</sup>), белладонны листьев экстракт + кофеин + парацетамол + теофиллин + + фенобарбитал + цитизин + эфедрин (Теофедрин<sup>▲</sup>), метамизол натрия + питофенон + фенпивериния бромид (Спазган<sup>▲</sup>), кодеин + + кофеин + парацетамол + пропифеназон (Каффетин<sup>▲</sup>) и пр.]</li> </ul> |
| 12. Ацетилсалициловая кислота**                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ацетилсалициловая кислота (Аспирин<sup>▲</sup>, Тромбо АСС<sup>▲</sup>)</li> <li>■ Комбинированные ЛС, содержащие ацетилсалициловую кислоту [ацетилсалициловая кислота + кофеин + парацетамол (Аскофен-П<sup>▲</sup>, Кофицил-Плюс<sup>▲</sup>, Цитрамон П<sup>▲</sup>), седальгин<sup>®</sup>, ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид (Кардиомагнил<sup>▲</sup>) и пр.]</li> <li>■ Аминсалициловая кислота и ее производные</li> <li>■ Сульфасалазин</li> </ul>   |
| 13. Парааминофенолы   | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Парацетамол (Ацетаминофен<sup>▲</sup>) и комбинированные ЛС, содержащие парацетамол [кофеин + парацетамол + терпингидрат + + фенилэфрин + (аскорбиновая кислота) (Колдрекс<sup>▲</sup>), парацетамол + фенилэфрин + фенирамин (ТераФлю<sup>▲</sup>), ацетилсалициловая кислота + кофеин + парацетамол (Цитрамон П<sup>▲</sup>) и пр.]</li> <li>■ Фенацетин<sup>®</sup> и комбинированные ЛС, содержащие фенацетин<sup>®</sup> [ацетилсалициловая кислота + кофеин + парацетамол (Кофицил-Плюс<sup>▲</sup>), седальгин<sup>®</sup>, ацетилсалициловая кислота + + кофеин + парацетамол (Цитрамон П<sup>▲</sup>) и пр.]</li> </ul>   |
| 14. Фенобарбитал и другие барбитураты                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Комбинированные ЛС, содержащие фенобарбитал [бендазол + метамизол натрия + папаверин + фенобарбитал (Андипал<sup>▲</sup>), беллатаминал, белладонны листьев экстракт + кофеин + парацетамол + + теофиллин + фенобарбитал + цитизин + эфедрин (Теофедрин<sup>▲</sup>), мяты перечной листьев масло + фенобарбитал + этилбромизовалерианат (Корвалол<sup>▲</sup>), Валокордин<sup>▲</sup>, Пенталгин<sup>▲</sup>, седальгин<sup>®</sup> и пр.]</li> </ul>  |

|  |  |
|--|--|
| 15. Производные фенотиазинового ряда   | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Прометазин (Пипольфен<sup>▲</sup>)</li> <li>■ Хлорпромазин (Аминазин<sup>▲</sup>) и другие нейролептики [промазин (Пропазин<sup>▲</sup>), левомепромазин, алимемазин (терален<sup>®</sup>), тиоридазин (Сонапакс<sup>▲</sup>) и др.]</li> <li>■ Противопаркинсонические препараты (динезин<sup>®</sup>)</li> <li>■ Противорвотные препараты [тизилперазин (Торекан<sup>▲</sup> и пр.)]</li> <li>■ Метиленовый синий</li> <li>■ Антидепрессанты (фторацизин<sup>®</sup>)</li> <li>■ Коронаролитики (хлорацизин<sup>®</sup>, нонахлазин<sup>®</sup>)</li> <li>■ Антиаритмические препараты [диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (Этацизин<sup>▲</sup>), морацизин (этмозин<sup>®</sup>)]</li> </ul> |
| 16. Аминофиллин (Эуфиллин <sup>▲</sup> )                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Производные этилендиамина [хлоропирамин (Супрастин<sup>▲</sup>)], антазолин, ранитидин, этамбутол, противоопухолевые препараты (продимин и пр.), пиперазин и его производные [цетиризин, гидроксизин (Атаракс<sup>▲</sup>)] и пр.</li> <li>■ Кремы, содержащие этилендиамина</li> <li>■ Препараты ксантина: кофеин, пентоксифиллин, теобромин, теофиллин (Теопэк<sup>▲</sup>, Теотард<sup>▲</sup>), белладонны листьев экстракт + кофеин + парацетамол + теофиллин + фенобарбитал + цитизин + эфедрин (Теофедрин<sup>▲</sup>) и пр.</li> </ul>  |
| 17. Нитрофуралин (Фурацилин <sup>▲</sup> ) и другие производные нитрофуранов | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Фуразидин (Фурагин<sup>▲</sup>), фуразолидон, нитрофурантоин (Фурадонин<sup>▲</sup>)</li> </ul>   |
| 18. Производные 8-оксихинолина   | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Нитроксолин (5-НОК<sup>▲</sup>), хлорхинальдол (интестопан<sup>®</sup>)</li> </ul>  |
| 19. Витамин В <sub>1</sub> (тиамин)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Кокарбоксилаза</li> </ul>   |

\* В последнее время отметили, что перекрестная реактивность между препаратами пенициллинового ряда, цефалоспоринов и другими β-лактамами, связанная с присутствием в структуре молекулы ЛС β-лактамного кольца, встречается не так часто, как описывалось ранее, так как аллергическая реакция может развиваться и на боковые цепи препарата. Поэтому в настоящее время разработаны таблицы, разделяющие β-лактамы антибиотиков в зависимости от боковых цепей.

\*\* При астматической триаде, неаллергической крапивнице, связанной с приемом пиразолонов, ацетилсалициловой кислоты и других НПВС, запрещено применение пиразолонов, и ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>▲</sup>), и других НПВС (индометацин, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен и пр.). Это не внесено в таблицу, так как в развитии этих реакций гиперчувствительности не участвуют иммунные аллергические механизмы.

**Таблица 3.** Классификация лекарственных аллергий в зависимости от механизма развития

| Тип | Реакции  | Клинические проявления   | Время развития   | ЛС   |
|-----|--|--|--|--|
| I   | IgE-опосредованные (гиперчувствительность немедленного типа) | Анафилактический шок<br>Крапивница<br>АО<br>Бронхоспазм, ринит, конъюнктивит | От нескольких минут до 60 мин<br>(редко через 1–6 ч) после последнего приема ЛС  | Пенициллины, цефалоспорины, чужеродные сыворотки, НПВС, мышечные релаксанты и др.            |
| II  | Цитотоксические реакции                                      | Цитопения  | Через 5–15 дней после начала приема причинно-значимого ЛС  | Метилдопа, пенициллины, хинидин, фенитоин, гидралазин, прокаинамид и др.                     |
| III | Имунокомплексные реакции                                     | Сывороточная болезнь/крапивница<br>Феномен Артюса<br>Васкулит                | Через 7–8 дней при сывороточной болезни/крапивнице, феномене Артюса<br>Через 7–21 день после начала приема причинно-значимого ЛС при васкулите | Сыворотки, вакцины, пенициллины и другие антибиотики, сульфаниламиды, НПВС, анестетики и др. |

Окончание табл. 3

| Тип | Реакции  | Клинические проявления   | Время развития   | ЛС   |
|-----|--|--|--|--|
| IV  | Гиперчувствительного типа                            |  |  | Пенициллины и другие антибиотики, сульфаниламиды, местные анестетики, металлы и их соединения, фторхинолоны, стрептомицин, противосудорожные препараты и др. |
| IVa | Th1 (интерферон- $\gamma$ )                          | Экзема<br>Контактный аллергический дерматит  | Через 1–21 день после начала приема причинно-значимого ЛС  |  |
| IVb | Th2 (ИЛ-4, ИЛ-5)                                     | Макулопапулезная экзантема<br>Высыпания на ЛС с эозинофилией и системными симптомами                                     | От 1 до нескольких дней после начала приема причинно-значимого ЛС при МПЭ<br>Через 2–6 нед после начала приема причинно-значимого ЛС при высыпаниях на ЛС с эозинофилией и системными симптомами |  |
| IVc | Цитотоксические Т-клетки (перфорин, гранзим В, FasL) | Макулопапулезная экзантема,<br>Синдром Стивенса–Джонсона/токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), пустулезная экзантема | Через 1–2 дня после начала приема причинно-значимого ЛС при фиксированной эритеме<br>Через 4–28 дней после начала лечения при синдроме Стивенса–Джонсона/ТЭН                                     |  |
| IVd | Т-клетки (ИЛ-8/CXCL8)                                | Острый генерализованный экзантематозный пустулез   | Как правило, через 1–2 дня после начала приема причинно-значимого ЛС (но может быть и позже)   |  |

**Таблица 4.** Классификация лекарственных аллергий по клиническим проявлениям

|   |   |
|---|---|
| Системные клинические проявления ЛА   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Анафилаксия (I тип).</li> <li>2. Острые тяжелые распространенные дерматозы (IV тип): <ul style="list-style-type: none"> <li>■ многоформная экссудативная эритема;</li> <li>■ синдром Стивенса–Джонсона;</li> <li>■ ТЭН (синдром Лайелла).</li> </ul> </li> <li>3. Сывороточная болезнь (III тип).</li> <li>4. Системный лекарственный васкулит (III тип).</li> <li>5. Лекарственно-индуцированный волчаночный синдром (II и III типы).</li> <li>6. Лекарственная лихорадка (III и IV типы).</li> <li>7. Синдром лекарственной гиперчувствительности (до конца не ясен)</li> </ol>   |
| Клинические проявления с преимущественным поражением отдельных органов при ЛА | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Кожные проявления: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ макулопапулезные экзантемы (IV тип);</li> <li>■ крапивница и АО (I тип, неаллергические механизмы);</li> <li>■ аллергический кожный васкулит (III тип);</li> <li>■ АкД (IV тип);</li> <li>■ фиксированная эритема и другие фиксированные токсидермии (IV тип);</li> <li>■ многоформная экссудативная эритема (IV тип);</li> <li>■ фотодерматиты (IV тип);</li> <li>■ феномен Артюса–Сахарова (III тип);</li> <li>■ эксфолиативная эритродермия (IV тип);</li> <li>■ узловатая эритема (III тип);</li> <li>■ острый генерализованный экзантематозный пустулез (IV тип).</li> </ul> </li> <li>2. Поражения органов дыхания (чаще I и II типы).</li> <li>3. Поражения системы кроветворения (II и III типы).</li> <li>4. Поражения органов кровообращения (чаще III и IV типы).</li> <li>5. Поражения ЖКТ и гепатобилиарной системы (I, II и IV типы).</li> <li>6. Поражения мочеполовой системы (III и IV типы).</li> <li>7. Поражения нервной системы (не ясен)</li> </ol> |

## Диагностика

### АНАМНЕЗ

Правильно собранный фармакологический анамнез (опрос больного и изучение медицинской документации):

- на какой препарат развилась реакция (или какие препараты принимались на момент развития реакции);
- на какой день от начала приема ЛС;
- путь введения препарата;

- через какой промежуток времени после последнего приема ЛС развилась реакция;
- в какой дозе применялся препарат;
- клинические проявления реакции;
- чем купировалась реакция;
- по поводу какого заболевания применялся препарат;
- были ли ранее реакции на ЛС;
- принимал ли после реакции препараты из этой группы или перекрестно реагирующие;
- какие препараты принимает и переносит хорошо.

Аллергологический анамнез: оценка аллергологического статуса самого пациента (наличие atopических заболеваний, спектр сенсибилизации и др.) и семейного аллергологического анамнеза.

Сопутствующая патология может утяжелять течение реакции, спровоцировать развитие неаллергической гиперчувствительности.

## ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Проявления ЛА могут протекать с преимущественным поражением отдельных органов или иметь системные проявления.

- **Проявления ЛА с преимущественным поражением отдельных органов** (табл. 5, 6). Наиболее часто отмечается поражение кожи.
- **Системные поражения при ЛА** (табл. 7).

**Анафилаксия** — это серьезная, жизнеугрожающая, генерализованная или системная реакция гиперчувствительности. Согласно международным рекомендациям, врач должен подумать об анафилаксии в следующих случаях.

1. При остром развитии реакции через несколько минут или часов после введения предполагаемого аллергена (ЛС), характеризующейся сочетанием двух или более следующих клинических проявлений:
  - а) поражение кожи и/или слизистых оболочек в виде генерализованной крапивницы, зуда и/или эритемы, отека губ, языка, нёбного язычка;
  - б) респираторные проявления (затруднение дыхания, одышка, кашель, заложенность носа, чихание, хрипы в груди, стрidor, гипоксемия);
  - в) внезапное снижение АД и, как следствие, развитие коллапса, синкопальных состояний, паралича сфинктеров;
  - г) персистирующие гастроинтестинальные нарушения в виде спастических болей в животе, рвоты.
2. Наряду с этим одним из вариантов течения анафилаксии может служить острое изолированное снижение АД через несколько минут или часов после воздействия известного аллергена (ЛС).

**Критерии снижения АД у взрослых и детей различны:**

- а) взрослые: систолическое давление ниже 90 мм рт.ст. или снижение более чем на 30% от исходного систолического АД;
- б) дети: следует учитывать, что уровень снижения АД у детей зависит от возраста:
  - ✧ 11–17 лет (как у взрослых) — менее 90 мм рт.ст. или снижение более чем на 30% от исходного систолического АД;

Таблица 5. Кожные поражения при лекарственных аллергиях

| Кожные проявления ЛА       | Характеристика высыпаний   | Причинно-значимые ЛС, наиболее часто вызывающие реакции   |
|----------------------------|--|---|
| Макулопапулезные высыпания | Зудящие макулопапулезные высыпания преимущественно на туловище, внезапно появляющиеся через 7–10 дней от начала приема ЛС. Могут трансформироваться в синдром Стивенса–Джонсона, ТЭН                                       | Пенициллины, сульфаниламиды, НПВС, противосудорожные препараты  |
| Крапивница                 | Сильно зудящие волдыри разного размера, различной локализации, единичные, множественные или сливные, исчезающие бесследно, могут сопровождаться АО   | НПВС, пенициллины и другие антибиотики, ингибиторы АПФ, рентгеноконтрастные вещества, витамины группы В, наркотические анальгетики, сульфаниламиды                          |
| АО                         | Безболезненный при пальпации отек с четкими границами, различной локализации, может сопровождаться крапивницей, кожным зудом.<br>Дифференциальный диагноз с НАО, связанными с нарушениями в системе complemento (см. ниже) | НПВС, пенициллины и другие антибиотики, ингибиторы АПФ, рентгеноконтрастные вещества, витамины группы В, наркотические анальгетики, сульфаниламиды                          |
| Аллергический васкулит     | Петехиальные симметричные высыпания, оставляющие длительную пигментацию, обычно локализующиеся на голених (чаще нижняя треть), лодыжках, ягодицах, руках. Лицо и шея обычно не поражаются                                  | Сульфаниламиды, барбитураты, соли золота, амиодарон   |
| АкД                        | Эритема, отек, возможно образование везикул и булл на месте воздействия ЛС. В некоторых случаях возможно распространение воспаления на кожу, которая не контактировала с ЛС  | Неомицин, хлорамфеникол (Левомецитин <sup>®</sup> ), пенициллин и другие антибиотики, сульфаниламиды, бензокаин и другие эфиры бензойной кислоты, производные этилендиамина |



Окончание табл. 5

| Кожные проявления ЛА                             | Характеристика высыпаний   | Причинно-значимые ЛС, наиболее часто вызывающие реакции   |
|--|--|---|
| Фиксированная эритема                            | Рецидивирующие разнообразные высыпания (эритематозные, буллезные, в виде отечных бляшек) разных размеров, с четкими границами, на одном и том же месте, после повторного применения причинно-значимого ЛС, возникающие, как правило, через 2 ч и сохраняющиеся 2–3 нед, оставляющие хроническую поствоспалительную пигментацию | Барбитураты, сульфаниламиды, тетрациклины, НПВС   |
| Фотодерматиты                                    | Эритематозные высыпания на открытых частях тела, возможно образование везикул, булл  | Препараты местного действия (добавленные к мылу галогенизированные фенольные соединения, ароматические вещества (мускат, мускус, б-метилкумарин), НПВС, сульфаниламиды, фенотиазины |
| Феномен Артюса–Сахарова                          | Местная аллергическая реакция (инфильтрат, абсцесс или фистула), возникающая через 7–9 дней или через 1–2 мес после введения ЛС  | Гетерологичные сыворотки, антибиотики, инсулин  |
| Экфолиативная эритродермия                       | Жизнеугрожающее распространенное (более 50% поверхности кожи) поражение кожи в виде гиперемии, инфильтрации, обширного шелушения   | Препараты золота, мышьяка, ртути, пенициллины, барбитураты, сульфаниламиды  |
| Узловатая эритема                                | Как правило, симметричные болезненные при пальпации подкожные узлы ярко-розового, красного или фиолетового цвета, разного размера, чаще всего локализующиеся на передней поверхности голеней. Могут сопровождаться субфебрилитетом, легким недомоганием, артралгиями, миалгиями  | Сульфаниламиды, оральные контрацептивы, препараты брома, йода, пенициллины, барбитураты   |
| Острый генерализованный экзантематозный пустилез | Распространенные стерильные пустулы на фоне эритемы, сочетающиеся с лихорадкой и лейкоцитозом в периферической крови, купирующиеся через 10–15 дней после отмены причинно-значимого ЛС   | Аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), сульфаниламиды, макролиды, блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем), карбамазепин, тербинафин  |

Таблица 6. Поражение других органов и систем

| Поражение внутренних органов и систем                     | Клинические проявления   | Причинно-значимые ЛС  |
|---|--|---|
| Органы дыхания  | Ринит, бронхоспазм<br>Бронхоспазм<br>Эозинофильный легочный инфильтрат (синдром Леффлера)<br>Пневмонит гиперчувствительный | Ацетилсалициловая кислота и другие НПВС<br>Ингибиторы АПФ<br>β-Блокаторы<br>Сульфаниламиды, пенициллины, НПВС, карбамазепин<br>Цитостатические химиотерапевтические средства, амiodарон, соли золота  |
| Система кроветворения                                     | Гемолитическая анемия<br>Тромбоцитопения<br>Агранулоцитоз  | Хинидин, рифампицин, стрептомицин, пенициллин, прокаинамид, ибупрофен и пр.<br>Хинидин, сульфаниламиды, производные сульфанилмочевины, тиазидные диуретики, соли золота<br>Сульфаниламиды, сульфасалазин, хинидин, прокаинамид, производные фенотиазина, пенициллины, цефалоспорины, препараты золота<br>Сульфаниламиды, пенициллины, метилдопа |
| Органы кроветворения                                      | Миокардит (крайне редко)   |   |
| Органы ЖКТ  | Гастроэнтероколит<br>Острый гепатит<br>Холестаз<br>Хронический гепатит (редко)   | Пиразолоны, сульфасалазин, карбамазепин и пр.<br>Сульфаниламиды, аллопуринол, изониазид, фенитоин, галотан<br>Производные фенотиазина, эритромицин, сульфаниламиды, нитрофурантоин<br>Метилдопа, изониазид, нитрофурантоин  |
| Органы мочевыделительной и половой системы (крайне редко) | Гломерулонефрит<br>Острый интерстициальный нефрит<br>Вульвовагинит   | Соли золота, героин, каптоприл, НПВС, пенициллин<br>Пенициллины и другие β-лактамы, НПВС, рифампицин, сульфаниламиды, каптоприл, метилдопа, циметидин, цiproфлoксацин, аллопуринол<br>Препараты йода, контрацептивы (ноноксинол и пр.), кремы, мази и свечи для местного лечения гинекологических заболеваний                                   |
| Нервная система   | Периферические невриты   | Соли золота, сульфаниламиды, нитрофурантоин   |

Таблица 7. Системные поражения при лекарственных аллергиях

| Системные поражения при ЛА   | Причинно-значимые ЛС  |
|--|---|
| Анафилаксия  | Антибиотики (чаще пенициллины, цефалоспорины), НПВС, чужеродные белки при переливании препаратов крови, местные анестетики  |
| Острые тяжелые распространенные дерматозы [многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, ТЭН (синдром Лайелла)] | Сульфаниламиды, пенициллины и другие антибиотики, НПВС, противосудорожные препараты   |
| Сывороточная болезнь   | Гетерологичные сыворотки  |
| Системный лекарственный васкулит   | Пенициллины, сульфаниламиды, аллопуринол, амиодарон, гидантоины   |
| Лекарственно-индуцированный волчаночный синдром  | Прокаинамид, изониазид, хлорпромазин, метилдопа, хинидин  |
| Лекарственная лихорадка  | Карбамазепин, фенитоин, реже — пенициллины, сульфаниламиды, хинидин   |
| Синдром лекарственной гиперчувствительности  | Противосудорожные (карбамазепин, фенитоин), фенобарбитал, аллопуринол, салазопирин <sup>®</sup> , дапсон, ламотриджин, ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), мексилетин, абакавир, невирапин |

✧ 1–10 лет — менее 70 мм рт.ст. + (2 × возраст) или снижение более чем на 30% от исходного систолического давления; частота сердечных сокращений у детей старше 3 лет — 70–115/мин, в 3 года — 80–120/мин, в 1–2 года — 80–140/мин;

✧ 1 мес–1 год — менее 70 мм рт.ст. Для этого возраста характерно компенсаторное усиление тахикардии как эквивалент снижения АД, поэтому первым признаком тенденции к гипотонии может служить нарастающая тахикардия. Помимо этого, у новорожденных респираторные проявления встречаются чаще, чем гипотензия или шок.

В клинической практике достаточно часто встречаются аналогичные по клинической картине состояния, называемые неаллергической анафилаксией. Лечение аллергической и неаллергической анафилаксии идентично. Разница заключается в том, что анафилактический шок протекает более тяжело и имеет более высокую летальность. Анафилактический шок относится к наиболее тяжелым угрожающим жизни проявлениям анафилаксии на контакт с аллергеном (ЛС), сопровождающимся выраженными гемодинамическими нарушениями, приводящими к недостаточности кровообращения и гипоксии всех жизненно важных органов.

**Острые тяжелые распространенные дерматозы.** *Многоформная экссудативная эритема* характеризуется полиморфными высыпаниями в виде эритемы, «мишеневидных» (кокардообразных) папул, которые могут прогрессировать до везикулезных и буллезных поражений, на месте которых образуются эрозии. Высыпания преимущественно локализуются на кистях, стопах, верхних и нижних конечностях, гениталиях, слизистых оболочках.

*Синдром Стивенса—Джонсона* — это тяжелая форма многоформной экссудативной эритемы, при которой наряду с кожей и слизистыми оболочками отмечают поражение внутренних органов. Характерны распространенные полиморфные высыпания, образование булл и язв (двух и более) на слизистых оболочках и коже. Эпидермальный некролиз при синдроме Стивенса—Джонсона составляет менее 10% площади кожного покрова. Отмечаются выраженная лихорадка, недомогание.

*ТЭН (синдром Лайелла)* — это острое, тяжелое, угрожающее жизни заболевание, характеризующееся распространенным буллезным поражением кожи и слизистых оболочек, его характерной чертой является появление эпидермального некролиза (симптом Никольского положительный), поражение более 30% поверхности и эксфолиация кожи в сочетании с тяжелой интоксикацией и нарушениями функций всех органов. Как правило, перед развитием ТЭН кожный и слизистый процессы часто проходят стадии от многоформной экссудативной эритемы до синдрома Стивенса—Джонсона, заканчиваясь распространенным эпидермальным некролизом кожи от 30 до 100% поражения. Временной интервал развития ТЭН может быть от нескольких часов до нескольких дней. В зарубежной литературе выделяют также промежуточное состояние «синдром Стивенса—Джонсона/ТЭН», при котором эпидермальный некролиз поражает 10–30% кожи.

**Сывороточная болезнь** — это острая аллергическая реакция, развивающаяся по иммунокомплексному механизму, в основном в ответ на введение гетерологичных сывороток. Сывороточноподобные реакции могут развиваться при применении пенициллинов, сульфаниламидов, цитостатиков, НПВС. Симптомы появляются через 1–3 нед после начала лечения. Клинически сывороточная болезнь проявляется высыпаниями (крапивница, пятнисто-папулезная сыпь), лихорадкой, артралгиями (в основном крупные суставы), лимфаденопатией. Редко встречаются синдром Гийена—Барре (острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия), гломерулонефрит, периферическая нейропатия, системный васкулит. Длительность заболевания составляет от нескольких дней до нескольких недель в зависимости от тяжести заболевания.

**Системный лекарственный васкулит** развивается по иммунокомплексному механизму. Проявляется, как правило, симметричной геморрагической сыпью, локализованной на нижних конечностях и крестце, разной по количеству и размерам. Высыпания могут сопровождаться

лихорадкой, недомоганием, миалгией, анорексией. В более тяжелых случаях развиваются поражения суставов, почек, ЖКТ. Более редкими проявлениями являются легочные инфильтраты, периферические неврологические расстройства. При биопсии кожи выявляется некротический васкулит с поражением мелких сосудов.

**Лекарственно-индуцированный волчаночный синдром** относится к иммунокомплексным аллергическим реакциям. Клинически напоминает системную красную волчанку, в отличие от которой редко встречаются классическая «бабочка» на щеках, дискоидные поражения, язвенные дефекты на слизистой оболочке полости рта, феномен Рейно, алопеция, поражения почек и центральной нервной системы, и протекает более благоприятно. Диагноз устанавливают на основе клинических проявлений, выявлении антинуклеарных антител. Клиническое улучшение наступает через несколько дней или недель после отмены причинно-значимого ЛС.

**Лекарственная лихорадка** развивается по иммунокомплексному или клеточно-опосредованному механизму. В отличие от других лихорадок, у пациента сохраняется относительно хорошее самочувствие на фоне высокой температуры, потрясающих ознобов. Через 2–3 сут после отмены причинно-значимого ЛС лихорадка исчезает. При повторном назначении ЛС лихорадка возобновляется через несколько часов.

Синдром лекарственной гиперчувствительности (drug induced hypersensitivity) или DRESS-синдром (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) — это потенциально жизнеугрожающая реакция на ЛС, сопровождающаяся эозинофилией и системными симптомами. По механизму развития относится к реакциям IVb типа. Важная роль в развитии этого синдрома отводится реактивации вируса герпеса 6-го типа, а также других вирусных инфекций (вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса 7-го типа). Данный синдром развивается, по одним данным, в период от 3 нед до 3 мес после начала лечения, по другим — от 1 до 4 нед. Клинически проявляется кожными высыпаниями, лихорадкой, лимфаденопатией, гепатитом и другими системными поражениями, лейкоцитозом и выраженной эозинофилией. Симптомы могут продолжаться в течение недель и месяцев после отмены причинно-значимого ЛС.

## **ПРОВОКАЦИОННЫЕ ТЕСТЫ *IN VIVO* (ОБЯЗАТЕЛЬНО ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТА)**

Тесты *in vivo* относятся к провокационным тестам и проводятся непосредственно на больном в период ремиссии при отсутствии любых проявлений аллергической реакции. Пациенту необходимо объяснить необходимость проведения данного обследования, предупредить о возможности развития реакций, в том числе и тяжелых. Все пациенты обязательно подписывают информированное согласие на проведение

тестов с ЛС *in vivo*. Следует отметить, что на фоне приема препаратов могут отмечаться психогенные, нейрогенные реакции. Целесообразно больного предупреждать о том, что он не будет знать, с каким препаратом проводится исследование, и в план обследования обязательно должно быть включено тестирование с плацебо. Не рекомендуется проведение тестов на фоне терапии АГП или ГКС в связи с возможностью получения ложноотрицательных результатов. Кроме этого, реакция не будет распознана на ранних стадиях, что может привести к более тяжелому ее течению.

В экстренной ситуации исключают из применения причинно-значимое ЛС. При необходимости введения данного ЛС по жизненным показаниям с помощью консилиума оценивается риск развития реакции на введение ЛС. Препарат начинают вводить с минимальной дозы с постепенным наращиванием дозы в условиях реанимации или в отделении интенсивной терапии под контролем врача-реаниматолога.

Если пациент перенес реакцию лекарственной гиперчувствительности, то в плановом порядке он должен быть направлен к врачу аллергологу-иммунологу для обследования.

Если перенесенная реакция была тяжелой (анафилактический шок, ТЭН, синдром Стивенса–Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез) и развилась на фоне применения двух и более групп ЛС, и при этом больной нуждается в безальтернативном применении какого-либо из этих ЛС, то с помощью консилиума необходимо оценить риск и необходимость проведения тестирования. Консилиум должен состоять из врача аллерголога-иммунолога (по возможности) и других специалистов, выбор которых зависит от причинно-значимой нозологии. Проводить провокационные тесты должен обученный профессиональный персонал. При проведении провокационного тестирования больным после перенесенных реакций гиперчувствительности немедленного типа необходима отмена  $\beta$ -блокаторов.

Тесты, которые проводит врач аллерголог-иммунолог в условиях аллергологического кабинета (или стационара):

- тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов по А.Д. Адо для диагностики аллергии на антибиотики, сульфаниламиды, местные анестетики, НПВС;
- кожное тестирование.

Кожные пробы являются наиболее доступными методами диагностики ЛА. Однако чувствительность и диагностическая значимость кожного тестирования зависят от причинно-значимого ЛС и клинических проявлений перенесенной реакции.

При ЛА, развивающейся по немедленному типу, показана достаточно высокая чувствительность и диагностическая значимость кожного тестирования с ограниченной группой ЛС, таких как  $\beta$ -лактамы антибиотиков, мышечные релаксанты, соли платины и гепарины.

Но при тестировании с большинством других ЛС информативность кожного тестирования умеренная или низкая (В).

Оптимально проводить кожное тестирование через 4–6 нед после перенесенной реакции (D). Виды кожного тестирования выбирают в зависимости от предполагаемого патогенеза перенесенной реакции.

Для диагностики аллергических реакций немедленного типа тестирование проводится в определенном порядке. Сначала постановка прик-теста, при отрицательном результате следующим этапом является внутрикожный тест (предпочтительнее в условиях стационара). Данное тестирование следует проводить с инъекционными формами ЛС в концентрациях, не вызывающих неспецифического раздражения кожи. Период оценки результата — от 20 до 60 мин.

Для диагностики аллергической реакции, протекающей по замедленному типу, тестирование проводится в следующем порядке: сначала аппликационный тест, при отрицательном результате которого постановка внутрикожного теста (предпочтительнее в условиях стационара). Период оценки результата — до 72 ч.

Недостатки кожного тестирования при ЛА:

- опасность развития жизнеугрожающих аллергических реакций при проведении кожного тестирования;
- наличие стандартизированных аллергенов для диагностики ЛА на ограниченную группу препаратов (в России в настоящее время не зарегистрированы);
- возможность ложноположительных (местное раздражающее действие препаратов на кожу) и ложноотрицательных результатов кожного тестирования;
- не учитывается возможность развития ЛА на метаболиты ЛС.

Тесты, которые проводит врач аллерголог-иммунолог в условиях стационара по строгим показаниям при невозможности замены показанного для терапии ЛС альтернативным (не дающим перекрестных реакций) ЛС с аналогичной фармакологической активностью:

- подязычный провокационный тест;
- провокационные дозируемые тесты с введением препарата в полной терапевтической дозе являются золотым стандартом для выявления причинно-значимого ЛС (С) и проводятся в условиях стационара с отделением реанимации при невозможности замены ЛС альтернативным. Проведение перорального провокационного теста является более безопасным (D). Провокационный дозируемый тест должен проводиться не ранее, чем через 1 мес после перенесенной реакции (D).

## ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тесты *in vitro* являются безопасными. Но, к сожалению, ни один из этих тестов не может быть признан абсолютно информативным для диагностики ЛА. В лучшем случае такие тесты обеспечивают дополнительное подтверждение клинического диагноза. Основные проблемы диагностики ЛА обусловлены следующим:

- один и тот же препарат может вызывать аллергическую реакцию, протекающую с разнообразными клиническими проявлениями и имеющую в своей основе различные иммунные механизмы;
- отсутствие стандартизированных лекарственных аллергенов и тест-систем для большинства ЛС;
- возможность развития ЛА не только на само ЛС, но и на его метаболиты.

В настоящее время для диагностики ЛА используются следующие методы:

- определение АГ-специфических сывороточных IgE-антител (при аллергических реакциях немедленного типа) для β-лактамов, мышечных релаксантов, инсулина, химопапаина и пр. Отсутствие циркулирующих IgE к ЛС не исключает наличие ЛА (С);
- реакция бласттрансформации лимфоцитов или тест трансформации лимфоцитов с определением маркеров ранней и поздней активации (при аллергических реакциях замедленного типа) для β-лактамов, антибиотиков, хинолонов, сульфаниламидов, противоэпилептических препаратов, местных анестетиков и пр.;
- тесты активации базофилов (CAST (Cellular allergen stimulation test), Flow-CAST (FAST, flow-cytometric allergen stimulation test) (при аллергических реакциях немедленного типа и неаллергической гиперчувствительности) для β-лактамов, НПВС, мышечных релаксантов и пр.;
- определение уровня сывороточной триптазы и гистамина для диагностики анафилаксии (в острую фазу для диагностики генерализованной аллергической реакции, протекающей по немедленному типу);
- тест Кумбса, гемолитический тест, определение компонентов комплекса и циркулирующих иммунных комплексов, IgG и IgM, специфических для ЛС при аллергических реакциях II и III типов; чувствительность этих тестов неизвестна;
- определение генетических маркеров (HLA В\*5701 — абакавир, HLA В\*1502 — карбамзепин, HLA В\*5801 — аллопуринол, HLA А\*3101 — карбамзепин). Скрининг пациентов с определением HLA В\*5701 снижает риск развития реакции на абакавир (А).

Следует учитывать, что отрицательный результат вышеперечисленных тестов не исключает возможности развития ЛА. При этом возможны ложноположительные результаты (С).

## Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится в зависимости от клинических проявлений.

- При анафилактическом шоке — с другими видами шока и острыми состояниями, сопровождающимися острыми гемодинамическими нарушениями, нарушениями сознания, дыхания (острая сердечная недостаточность, гипогликемия, передозировка ЛС и т.п.).
- При поражениях кожи: на ранних стадиях заболевания — с инфекционными заболеваниями тяжелого течения (ветряная оспа, корь, скарлатина, менингококцемия и пр.); на поздних стадиях — с генерализованным герпетическим поражением кожи и слизистых оболочек, системными



заболеваниями, буллезным пемфигоидом, злокачественной пузырчаткой, пустулезной формой псориаза, генерализованной стафилострептодермией, герпетиформным дерматитом Дюринга и пр.

- При АО — с наследственным ангионевротическим отеком, связанным с нарушением в системе комплемента.

## **Показания к консультации других специалистов**

По возможности обязательна консультация врача аллерголога-иммунолога.

Для коррекции патологических процессов, развившихся в процессе аллергической реакции на ЛС, и лечения сопутствующей патологии показаны консультации других специалистов.

## **Лечение**

1. Немедленная отмена предполагаемого причинно-значимого ЛС и перекрестно-реагирующих ЛС.
2. Лечение проводится в соответствии со стандартами лечения конкретного клинического проявления ЛА.
3. При необходимости применения причинно-значимого ЛС по абсолютным показаниям, подтвержденном аллергическом механизме реакции проводится десенситизация врачом аллергологом-иммунологом в условиях стационара.

## **Чего нельзя делать**

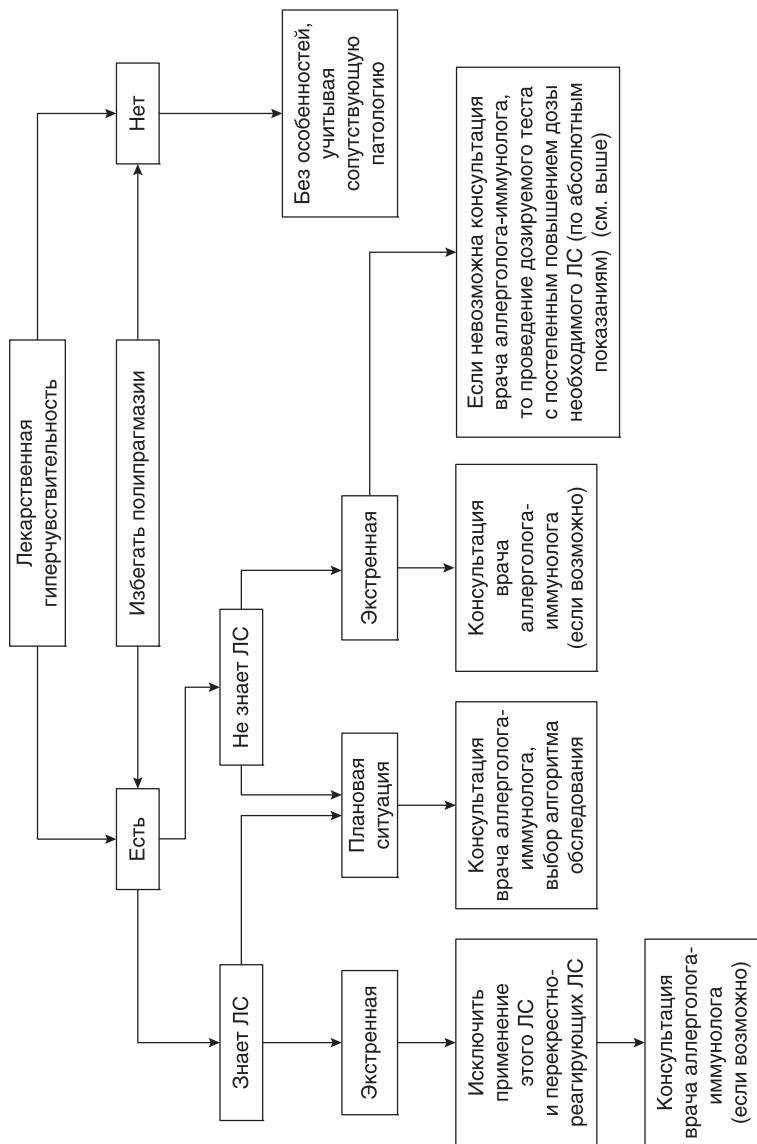
1. Нельзя назначать ЛС, имеющие перекрестно реагирующие свойства с причинно-значимыми медикаментами.
2. Нельзя выставлять диагноз ЛА только по данным лабораторного обследования.

## **Когда нужен консилиум**

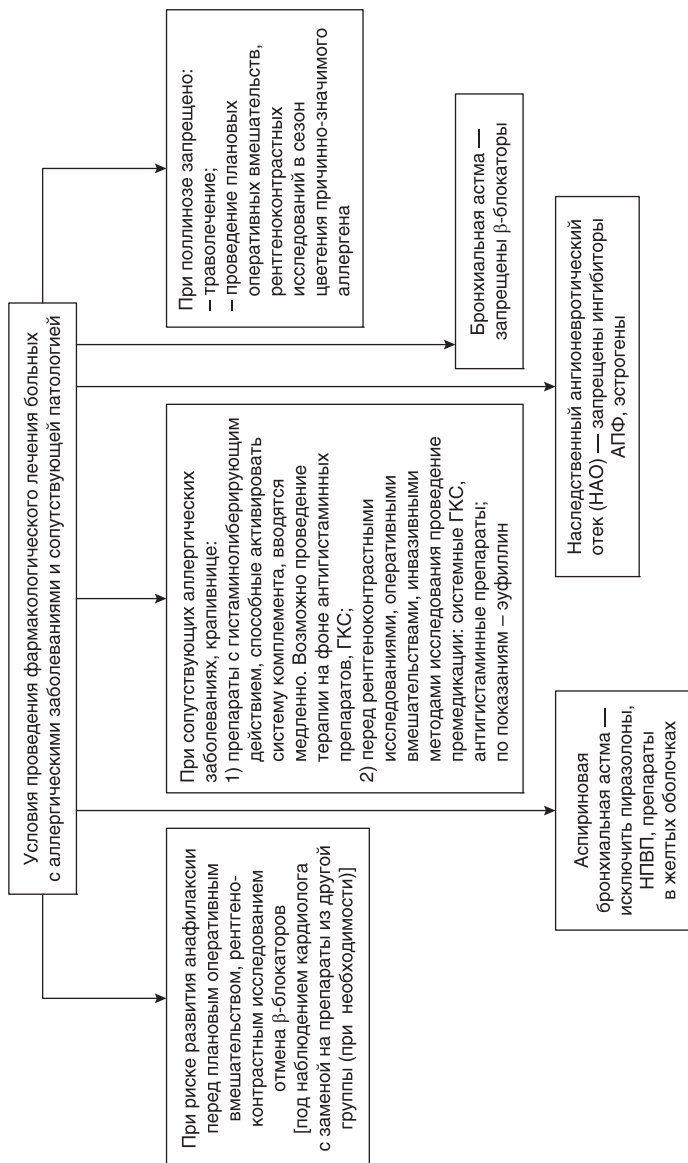
**Когда нужен консилиум, состоящий из врача аллерголога-иммунолога и других специалистов:**

- 1) при развитии тяжелой жизнеугрожающей реакции при сложности выявления причинно-значимого ЛС;
- 2) для подбора альтернативной терапии;
- 3) при необходимости проведения провокационного тестирования с возможным причинно-значимым ЛС после перенесенной тяжелой жизнеугрожающей реакции на ЛС.

## Последовательность действия врача при необходимости назначения лекарственных препаратов (алгоритм № 1)



## Особенности проведения лекарственной терапии у больных с аллергопатологией и сопутствующими заболеваниями (алгоритм № 2)



# ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. КРАПИВНИЦА

## Ключевые слова

- Крапивница, спонтанная (идиопатическая), индуцируемая, хроническая.
- Диагностика.
- Лечение.
- Критерии оценки качества медицинской помощи.

## Методология разработки клинических рекомендаций

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:** доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных EMBASE и PubMed/MEDLINE, данные международных согласительных документов по крапивнице/ангиоотеку (The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. 2018).

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:** исследования оценивали с использованием методологического перечня 2 (Methodology Checklist 2) для рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) в соответствии с критериями Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) по 3-балльной системе (+++, +, –). На основании этих критериев и типа исследования определяли уровень доказательств (от 1++ до 1–, 2++ до 2–, 3, 4), что приводило к классу рекомендаций (A–D). Однако методология SIGN не позволяет оценить качество или уровень доказательств в целом, а предназначена только для анализа отдельных исследований, выявленных в процессе поиска. Для общей оценки доказательств применяли практическую систему GRADE, объединившую существующую оценку литературных данных в соответствии с критериями SIGN и вновь опубликованных исследований (табл. 1). Оценки базировались на уровне доказательств, добываемых с использованием методологии

Таблица 1. Уровни доказательств

| Уровни доказательств | Описание   |
|----------------------|--|
| 1++                  | Высококачественный метаанализ, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском систематической ошибки   |
| 2++                  | Высококачественные систематические обзоры исследований, имеющих структуру «случай–контроль», или когортных исследований с низким риском искажений, систематических ошибок или искажений и высокой вероятностью того, что связи являются причинными |
| 1+                   | Хорошо проведенный метаанализ, систематический обзор РКИ или РКИ с низким риском систематической ошибки  |
| 1–                   | Метаанализ, систематический обзор РКИ или РКИ с высоким риском систематической ошибки  |
| 2+                   | Хорошо проведенные исследования, имеющие структуру «случай–контроль», или когортные с низким риском искажений, систематических ошибок или искажений и допустимой вероятностью того, что отношения являются причинными                              |
| 2–                   | Исследования структуры «случай–контроль» или когортные с высоким риском искажений, систематических ошибок или искажений и значительным риском того, что отношения не причинны  |
| 3                    | Неаналитические исследования, например, сообщение о случае, ряде случаев   |
| 4                    | Мнение экспертов   |

| Уровни доказательств SIGN | Качество доказательств GRADE |
|---------------------------|------------------------------|
| 1++                       | Высокое                      |
| 1+                        | Умеренное                    |
| 1–                        | Низкое                       |
| 2++                       | Низкое                       |
| 2+                        | Низкое                       |
| 2–                        | Очень низкое                 |
| 3                         | Очень низкое                 |
| 4                         | Очень низкое                 |

SIGN из предыдущих согласительных документов без перепроверки.

При подготовке рекомендаций необходимо отличать силу рекомендаций от качества соответствующих доказательств. Система GRADE позволяет обосновать сильные рекомендации доказательствами низкого или, значительно реже, очень низкого качества, полученными в РКИ более низкого уровня или наблюдательных исследованиях. Одновременно слабые рекомендации могут основываться на высококачественных доказательствах. Первая ситуация складывается в редких случаях, когда не доказательства из вклю-

ченных исследований, а другие факторы определяют силу рекомендаций, в то время как вторая ситуация отмечается не так редко.

Рекомендации могут быть оценены как сильная и слабая.

Сильная рекомендация может быть интерпретирована как:

- большинство людей могут получить это вмешательство;
- большинство хорошо информированных людей согласились бы с таким воздействием, меньшинство отказались бы;
- может использоваться как тактическое руководство или как показатель качества.

Слабая рекомендация может быть интерпретирована как:

- большинство хорошо информированных людей согласились бы следовать предложенному варианту действия, значительная часть — нет;
- широкий диапазон ценности и преимуществ;
- разработка тактического руководства или показателя качества требует широкого обсуждения заинтересованных лиц.

**Важно!** Слова «мы рекомендуем» используются для сильных рекомендаций, слова «мы предлагаем» — для слабых рекомендаций.

**Метод валидации рекомендаций:**

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

**Описание метода валидации рекомендаций:** настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать в первую очередь, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в рекомендации изменения регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

**Экономический анализ:** анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Консультация и экспертная оценка:** последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Всероссийской конференции «Клиническая иммунология и аллергология — практическому здравоохранению» (Москва, февраль 2018). Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РААКИ для того, чтобы лица, не участвующие в конференции, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

**Связанные документы**

1. Приказ Минздравсоцразвития России от 4 февраля 2010 г. № 60 Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с аллергическими заболеваниями и болезнями, ассоциированными с иммунодефицитами. Зарегистрирован в Минюсте России 3 марта 2010 г., № 16543.
2. Требования по оформлению клинических рекомендаций для размещения в рубрикаторе. Минздрав России, 2016 г.
3. Рекомендации по разработке алгоритмов действий врача. Минздрав России, 2016 г.

## Термины и определения

**Ангиоотек** — элемент, аналогичный волдырю, с развитием отека в подкожном слое (см. термин «Волдырь»).

**Аутовоспалительные заболевания/синдромы** — гетерогенная группа редких генетически детерминированных, наследственно обусловленных состояний, характеризующихся периодическими приступами лихорадки и клинической симптоматики, имитирующими ревматическую, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин.

**Волдырь** — первичный бесполостной морфологический элемент, возникающий в результате ограниченного островоспалительного отека сосочкового слоя дермы вследствие вазодилатации и повышения проницаемости сосудов и отличающийся полной обратимостью.

**Крапивница** — группа заболеваний, характеризующаяся развитием зудящих волдырей и/или ангиоотечков.

**H1-антигистаминные препараты** — блокаторы H1-рецепторов гистамина.

**Омализумаб** — рекомбинантные гуманизированные моноклональные IgG1κ-антитела, селективно связывающиеся с IgE человека.

**UAS7 (Urticaria Activity Score 7)**, или индекс активности крапивницы 7, для оценки тяжести заболевания и результатов лечения спонтанной крапивницы. UAS7 предполагает суммарную оценку основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда) самим пациентом каждые 24 ч за 7 последовательных дней.

## Краткая информация

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Крапивница (от лат. *Urtica* — крапива) — группа заболеваний, характеризующихся развитием зудящих волдырей и/или ангиоотечков [1].

Состояния, при которых волдыри являются симптомом [кожные тесты, аутовоспалительные синдромы (заболевания, вызванные мутациями в протеин-кодирующих генах, играющих ведущую роль в регуляции воспалительного ответа), анафилаксия, наследственный ангиоотек и т.п.], не относятся к крапивнице.

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Провоспалительные медиаторы активированных тучных клеток, такие как гистамин, серотонин, фактор, активирующий тромбоциты, цитокины, приводят к вазодилатации, повышению проницаемости капилляров, активации чувствительных нервных волокон, выходу плазмы за пределы сосудов, привлечению клеток в место образования волдыря.

Дегрануляция тучных клеток может произойти вследствие разных механизмов активации, включая связывание иммуноглобулинов E (IgE) с высокоаффинными рецепторами ( $Fc_\epsilon RI$ ) на поверхности тучных клеток. У 45% пациентов с хронической крапивницей определяют IgG-аутоантитела как против IgE (5–10%), так и  $Fc_\epsilon RI$  (35–40%).

Эти IgG аутоантитела могут связать  $Fc_\epsilon RI$  на тучных клетках и базофилах, приводя к их активации. Дегрануляция тучных клеток может быть вызвана компонентами комплемента, аутоаллергенами, нейротептидами и неизвестными механизмами.

Некоторые неиммунологические факторы, такие как тепло или холод, ряд препаратов (НПВС, противовирусные, опиаты и др.), могут привести к активации и дегрануляции тучных клеток [2].

Гистологически волдырь характеризуется отеком верхних и средних слоев кожи, расширением посткапиллярных венул и лимфатических сосудов.

При ангиотеке, который является симптомом заболевания, подобные изменения затрагивают глубокие слои кожи и подкожную клетчатку. Для пораженной кожи характерен смешанный периваскулярный инфильтрат, представленный нейтрофилами или эозинофилами, макрофагами, Т-клетками, при этом клеточная стенка не поражена (некроз клеточной стенки характерен для уртикарного васкулита).

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Хроническая крапивница поражает до 1,8% взрослого и 0,1–3% детского населения. Распространенность острой крапивницы — 8–20%. Продолжительность заболевания у взрослых составляет 6–12 нед у 52,8%, 3–6 мес — у 18,5%, 7–12 мес — у 9,4%, от 1 года до 5 лет — у 8,7% и более 5 лет — у 11,3% [3]. Взрослые болеют чаще детей, женщины чаще мужчин [4].

## КОДЫ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ 10-ГО ПЕРЕСМОТРА

L50 Крапивница.

- L50.0. Аллергическая.
- L50.1. Идиопатическая.
- L50.2. Вызванная воздействием низкой или высокой температуры.
- L50.3. Дермографическая.
- L50.4. Вибрационная.



- L50.5. Холинергическая.
- L50.6. Контактная.
- L50.8. Другая.
- L50.9. Неуточненная.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Крапивницу классифицируют по продолжительности течения, по типам и подтипам. У одного больного могут быть две разные формы крапивницы и более. Для острой крапивницы характерно развитие волдырей и/или ангиоотечков в период менее 6 нед. Физическая крапивница может протекать хронически, поэтому эти формы включены в классификацию хронической крапивницы. В течении разных форм крапивницы есть особенности, например, замедленная крапивница от давления представляет собой отек в месте давления, развивающийся через несколько часов после воздействия провоцирующего фактора. Иногда у пациентов с хронической крапивницей развиваются изолированные отеки без волдырей.

В практической деятельности российские врачи используют две классификации — классификацию, описанную в Российском национальном согласительном документе по крапивнице/ангиоотеку от 2013 г., и классификацию, изложенную в Европейском согласительном документе по крапивнице/ангиоотеку от 2018 г. (табл. 2). Принципиальных различий в обеих классификациях нет.

**Таблица 2.** Европейская классификация хронической крапивницы, адаптировано по [5]

| <b>Хроническая спонтанная (идиопатическая) крапивница</b>  | <b>Индукцируемая крапивница</b>  |
|--|--|
| Появление волдырей и/или ангиоотечков в период от 6 нед и более вследствие известных* и неизвестных причин | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Симптоматический дермографизм**</li> <li>■ Индуцируемая холодом***</li> <li>■ Крапивница от давления****</li> <li>■ Солнечная крапивница</li> <li>■ Индуцируемая теплом*****</li> <li>■ Вибрационный ангиоотек</li> <li>■ Холинергическая крапивница</li> <li>■ Контактная крапивница</li> <li>■ Аквагенная крапивница</li> </ul> |

*Примечание.* \* Например, аутореактивная вследствие наличия аутоантител, активирующих тучные клетки; \*\* форма, известная как дермографическая крапивница; \*\*\* известная как холодовая контактная крапивница; \*\*\*\* известная как замедленная крапивница от давления; \*\*\*\*\* известная как тепловая контактная.

Крапивница может быть симптомом заболеваний, указанных в табл. 3. При подозрении на эти заболевания требуется проведение дифференциальной диагностики.

**Таблица 3.** Заболевания, исторически относившиеся к крапивнице, и синдромы, включающие крапивницу/ангиоотек [5]

|   |
|---|
| Пигментная крапивница (мастоцитоз)  |
| Уртикарный васкулит   |
| Брадикинин-опосредованный ангиоотек (например, HAO)   |
| Анафилаксия, индуцируемая физической нагрузкой  |
| Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS; уртикарные высыпания, рецидивирующая лихорадка, артралгия или артрит, воспаление глаз, слабость, головные боли), такие как семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Muckle-Wells (крапивница-глухота-амилоидоз), неонатальные мультисистемные воспалительные заболевания (NOMID) |
| Синдром Schnitzler's (рецидивирующие уртикарные высыпания, моноклональная гаммапатия, рецидивирующая лихорадка, боли в мышцах и костях, артралгии, артриты, лимфаденопатия)   |
| Синдром Gleich's (эпизодический ангиоотек с эозинофилией)   |
| Синдром Wells's (гранулематозный дерматит с эозинофилией)   |
| Буллезный пемфигOID (фаза до формирования булл)   |

## Диагностика

Диагностика крапивницы не требует лабораторного подтверждения (в отличие от диагностики причин крапивницы). Учитывая неоднородность крапивницы, обследование следует начинать с детального изучения анамнеза и физикального исследования, а также основных лабораторных методов, позволяющих исключить тяжелые системные заболевания. Специальные провокационные пробы, например диета, содержащая псевдоаллергены, и лабораторные тесты, помогают выявить причины хронической спонтанной крапивницы, однако они малоинформативны при физической крапивнице и других типах крапивницы, вызванных внешними факторами. Расширенное диагностическое обследование, направленное на выяснение причины крапивницы, обосновано у пациентов с длительно сохраняющейся, тяжелой и/или персистирующей крапивницей. Причиной крапивницы могут быть заболевания и состояния, ассоциированные с хронической крапивницей: аутоиммунный тиреоидит, вирусные инфекции (гепатит А и В), бактериальные инфекции (например, заболевания желудочно-кишечного тракта, вызванные *Helicobacter pylori*), паразитарные инвазии, неинфекционные хронические воспалительные процессы (гастрит, рефлюкс-эзофагит, холецистит), неспецифическая пищевая гиперчувствительность, атопия, аутоиммунные заболевания [1].

## ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

Пациенты жалуются на обратимые зудящие волдыри и/или ангиоотеки, характеризующиеся чувством распирания [1].

Сбор анамнеза предполагает выяснение следующих данных.

1. Описание элементов пациентом (вид, размер, локализация элементов, длительность сохранения элемента, наличие зуда, боли и т.д.).
2. Наличие и/или отсутствие ангиоотеков и их локализация.
3. Начало заболевания, длительность данного эпизода крапивницы.
4. Эффективность Н1-антигистаминных лекарственных средств (ЛС). Характер и эффективность предшествующего лечения.
5. Цикличность появления элементов (время суток, связь с менструальным циклом).
6. Связь обострения с приемом ацетилсалициловой кислоты (Аспирина\*), и/или НПВП, или ингибиторов АПФ или других лекарственных средств.
7. Стресс.
8. Наличие атопических заболеваний, крапивницы в личном и семейном анамнезе.
9. Наличие физических стимулов обострения крапивницы.
10. Выявление предшествующих или настоящих хронических или острых заболеваний, перенесенных хирургических вмешательств, переливания крови и ее компонентов, выезда в регионы с высоким риском заражения инфекционными или паразитарными заболеваниями, посещения пунктов общественного питания.
11. Связь обострений с приемом пищи.
12. Профессиональная деятельность, хобби.
13. Результаты ранее проведенного обследования и лечения.
14. Качество жизни, связанное с крапивницей.

## ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

1. Диагностика крапивницы визуальная. Лабораторное подтверждение требуется только для выявления причины заболевания.
2. Волдырь при крапивнице имеет три характерных признака:
  - ✧ центральный отек разных размеров, почти всегда окруженный реф-латорной эритемой;
  - ✧ зуд, иногда ощущение жжения;
  - ✧ обратимость, волдырь исчезает бесследно в течение 1–24 ч.
3. Ангиоотек характеризуется следующими признаками:
  - ✧ быстроразвивающийся отек глубоких слоев дермы, подкожной клетчатки и подслизистого слоя;
  - ✧ чувство распирания и болезненности чаще, чем зуд;
  - ✧ эритема может отсутствовать;
  - ✧ разрешение в период до 72 ч.
4. Резидуальная гиперпигментация, особенно на голенях и бедрах, указывает на уртикарный васкулит, буллезные элементы заставляют думать о буллезном пемфигоиде и герпетиформном дерматите. Красновато-коричневые пятна, превращающиеся в волдыри после расчесывания,

указывают на пигментную крапивницу. Пальпируемая пурпура на нижних конечностях часто сопровождается васкулит [1].

5. Выявление клинических признаков атопии (бронхоспазм, ринит, конъюнктивит).
6. Измерение АД, ЧСС.
7. Измерение температуры тела.
8. Определение размеров периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.
9. Аускультация легких, сердца.
10. Пальпаторное исследование брюшной полости.

## ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Не рекомендуется проводить интенсивное скрининговое обследование всех пациентов с крапивницей для выявления причин заболевания.

Не рекомендуется проводить обследование в случае острой крапивницы, за исключением случаев указания в анамнезе на провоцирующий фактор. В 95% случаев острая крапивница самостоятельно купируется в течение 2 нед и достаточно эффективно лечится антигистаминными препаратами (в тяжелых случаях может потребоваться применение ГКС).

Обследование при хронической крапивнице показано для выявления причины заболевания. В случае хронической спонтанной крапивницы рекомендуется ограниченный спектр обязательного обследования (сильная рекомендация/клинический консенсус) (табл. 4). Спектр диагностики, кроме рутинных методов обследования, диктуется клинической ситуацией и анамнезом пациента.

**Таблица 4.** Рекомендуемые диагностические тесты у пациентов со спонтанной крапивницей [1]

| Тип        | Подтип                 | Обязательное диагностическое обследование | Расширенное диагностическое обследование  |
|------------|------------------------|---|---|
| Спонтанная | Острая спонтанная      | Не показано                               | Не показано   |
|            | Хроническая спонтанная | Клинический анализ крови, СОЭ, СРБ        | Тесты для исключения инфекционных заболеваний (например, <i>Helicobacter pylori</i> ), паразитарной инвазии; атопии; гормонов щитовидной железы и антител к структурам щитовидной железы; тесты для исключения физической крапивницы, с лекарствами, пищевые оральные; тест с аутологичной сывороткой; триптаза; кожная биопсия; D-димер; антинуклеарные антитела; С3/С4-компоненты комплемента; белковые фракции |

**Таблица 5.** Рекомендуемые диагностические тесты у пациентов с индуцируемой крапивницей [5]

| Тип                     | Подтип                             | Обязательное диагностическое обследование   | Расширенное диагностическое обследование в зависимости от анамнеза и проведения дифференциальной диагностики |
|-------------------------|------------------------------------|---|--|
| Индуцируемая крапивница | Холодовая                          | Холодовой провокационный тест и определение порога чувствительности*                                  | Клинический анализ крови и СОЭ/СРБ, криопротеины для исключения других заболеваний, особенно инфекционных    |
|                         | Замедленная крапивница от давления | Тест с давлением и определение порога чувствительности  | Нет  |
|                         | Тепловая                           | Тепловой провокационный тест и определение порога чувствительности*                                   | Нет  |
|                         | Солнечная крапивница               | УФ и видимый свет разной длины волны и определение порога чувствительности                            | Исключить другие фотодерматозы   |
|                         | Симптоматический дермографизм      | Механическое воздействие (например, нанесение штрихов шпателем) и определение порога чувствительности | Клинический анализ крови, СОЭ/СРБ  |
|                         | Вибрационная крапивница            | Провокационный тест, например, с лабораторным вибратором  | Нет  |
|                         | Аквагенная крапивница              | Влажная одежда, температуры тела на 20 мин  | Нет  |
|                         | Холинергическая крапивница         | Физическая нагрузка и горячая ванна   | Нет  |
|                         | Контактная крапивница              | Кожные провокационные тесты, например prick/patch-тесты   | Нет  |

*Примечание.* Необходимо отменить антигистаминные ЛС за 48 ч до проведения тестов. \* Определение температурного порога чувствительности проводится с помощью прибора Temp-test, порога чувствительности при дермографической крапивнице — с помощью дермографометра, недоступных в рутинной практике российских врачей.

Рекомендуется ограничить рутинные диагностические тесты при индуцируемой крапивнице до выявления порога провоцирующего фактора (сильная рекомендация/клинический консенсус). Тесты при подозрении на физическую крапивницу рассмотрены в табл. 5.

## ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ КРАПИВНИЦЫ

Оценка активности крапивницы рекомендуется для использования в клинической и исследовательской деятельности. Для этой цели используется простая балльная система — UAS7 (Urticaria Activity Score 7), или индекс активности крапивницы для оценки тяжести заболевания и результатов лечения спонтанной крапивницы. UAS7 предполагает суммарную оценку основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда) самим пациентом каждые 24 ч за 7 последовательных дней (табл. 6). Эта оценка удобна для пациента и врача и позволит объективно оценить состояние пациента и его индивидуальный ответ на проводимую терапию (сильная рекомендация/доказательства высокого качества).

**Таблица 6.** Оценка активности крапивницы (UAS7) за 7 дней [5]

| Балл | Волдыри (степень проявлений)                                    | Зуд (степень проявлений)   |
|------|---|--|
| 0    | Нет   | Нет  |
| 1    | Легкая (<20 волдырей/24 ч)                                      | Легкая (присутствует, но не причиняет беспокойства)                                    |
| 2    | Средняя (20–50 волдырей/24 ч)                                   | Средняя (беспокоит, но не влияет на дневную активность и сон)                          |
| 3    | Интенсивная (>50 волдырей/24 ч или большие сливающиеся волдыри) | Интенсивная (тяжелый зуд, достаточно беспокоящий, нарушающий дневную активность и сон) |

Сумма баллов за сутки — от 0 до 6, за неделю — максимум 42 балла.

Разработан дневник крапивницы, с помощью которого проводится мониторинг течения крапивницы, влияния факторов и триггеров на симптомы заболевания, контроль приема лекарственных средств (см. Приложение 1). Эта балльная оценка активности не может быть использована для оценки активности физической крапивницы и изолированных ангиоотеков.

Важным инструментом для оценки течения заболевания является тест контроля крапивницы (Urticaria Control Test). Он может быть использован для оценки контроля болезни за последние 4 нед у пациентов с хронической спонтанной и индуцированной крапивницей. Требуется ответить на 4 вопроса, касающиеся контроля симптомов болезни, влияния на качество жизни, эффективности лечения, общего контроля заболевания.

Каждый ответ на вопрос оценивается в баллах от 0 до 4. Максимальная сумма баллов при ответах на вопросы — 16 — демонстрирует полный

контроль болезни. Пороговое значение 12 баллов. УСТ  $\leq 11$  баллов свидетельствует о неконтролируемом течении хронической крапивницы (см. Приложение 2).

Помимо оценки активности и контроля заболевания, представляется важным оценивать качество жизни у пациентов с крапивницей и ангиоотеками — DLQI (Приложение 3), CU-Q2oL и AE-QoL (сильная рекомендация/клинический консенсус) (документы в настоящее время находятся в стадии валидации в России).

Клинически значимые находки могут служить основанием для сокращения объема обследования в случае положительного ответа на терапию.

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику крапивницы рекомендовано проводить со следующими заболеваниями: начальной уртикарной стадией буллезного пемфигоида; чесоткой и другими реакциями на членистоногих; фигурной эритемой; синдромом Свита; стойкой возвышающейся эритемой (*erythema elevatum diutinum*); полиморфными высыпаниями беременных (PUPPP) и гестационным пемфигоидом [6]; с заболеваниями, указанными в табл. 3. Дифференциальная диагностика проводится в случае нетипичных кожных элементов (отсутствие зуда, длительное сохранение волдыря, явления резидуальной гиперпигментации, наличие наряду с волдырями других кожных элементов), периодического повышения температуры до фебрильных цифр, присутствия других признаков аутовоспалительных симптомов.

В случае ангиоотека без крапивницы следует исключить брадикинин-опосредованные ангиоотеки, вызванные ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или блокаторами рецепторов к ангиотензину II, или наследственный или приобретенный ангионевротический отек, связанный с дефицитом ингибитора C1 эстеразы. Длительно сохраняющиеся ангиоотеки на лице могут быть связаны с развитием синдрома Мелькерссона—Розенталя, гранулематозного хейлита [6].

Необходимо помнить, что синдром верхней поллой вены и микседема сопровождаются отеком лица и шеи, но при этих заболеваниях ангиоотек необратим без лечения основного заболевания.

## Лечение

### ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ

Рекомендуется достижение полного контроля симптомов крапивницы.

### ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

- Ангиоотек в области гортани с риском асфиксии.
- Все случаи анафилактической реакции, сопровождающиеся крапивницей.

- Тяжелые формы обострения хронической крапивницы и ангионевротического отека, торпидные к амбулаторному лечению.

## ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ КРАПИВНИЦЫ

- Элиминация и устранение причин и триггеров.
- Симптоматическая терапия, направленная на снижение высвобождения медиаторов тучными клетками и реализацию эффектов этих медиаторов.
- Индукция толерантности.

## ЭЛИМИНАЦИЯ И УСТРАНЕНИЕ ПРИЧИН И ТРИГГЕРОВ

(Для всех — слабая рекомендация, качество доказательств очень низкое.) Поиск и доказательство причастности подозреваемой причины и триггера сложны, ремиссия крапивницы после их устранения может быть спонтанной и не вследствие проведенных мероприятий.

**Лекарства.** Подозреваемые лекарственные препараты должны быть исключены и/или заменены на медикаменты других групп. Лекарственные средства могут быть причиной и/или провоцирующим фактором (например, ингибиторы АПФ, НПВП).

**Физические факторы.** Избегать условий, при которых возникает перегревание: слишком теплая одежда, чрезмерная физическая нагрузка, употребление горячих блюд и напитков и т.п. [1].

В случае замедленной крапивницы от давления и дермографической крапивницы отказаться от тесной одежды, переноса тяжелых грузов, расширить лямки рюкзака, чтобы уменьшить давление на поверхность кожи, избегать длительных пеших походов в случае отеков стоп и т.п.

Избегать условий, при которых возникает охлаждение: слишком легкая одежда, употребление холодных напитков, пищи, длительное пребывание на холоде.

При солнечной крапивнице избегать прямого воздействия солнца, ношения открытой одежды, отказаться от отдыха в регионах с высокой инсоляцией, использовать местные фотозащитные средства.

**Терапия инфекционных агентов и воспалительных процессов.** Выявленные воспалительные процессы у больного хронической крапивницей требуют лечения по показаниям, как и у любого другого пациента. Вопрос об эрадикации инфекционных агентов, например, *H. pylori*, у пациентов с хронической крапивницей остается открытым. До сих пор не подтверждена четкая связь выявляемых инфекционных агентов с развитием и поддержанием крапивницы. Выявленная паразитарная инвазия у пациента с хронической крапивницей требует лечения. В каждом случае решение принимается индивидуально.

**Диета.** В случае доказанной пищевой аллергии рекомендуется избегать употребления в пищу виновных продуктов (сильная рекомендация/высокий уровень доказательств). Устранение из пищевого рациона выявленных аллергенов приводит к улучшению через 24–48 ч [5].



У пациентов с ежедневной или почти ежедневной крапивницей рекомендуется включение гипоаллергенной диеты (сильная рекомендация/доказательства высокого качества). В случае псевдоаллергической реакции улучшение на фоне гипоаллергенной диеты наступает через 3 нед.

**Индукция толерантности.** Возможна при холодовой, холинергической, солнечной крапивницах. Эффект сохраняется недолго, поэтому требуется длительное воздействие триггерного фактора, что не всегда поддерживается пациентами [5].

## МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ

**Комментарии.** Рекомендуется придерживаться алгоритма, изображенного на рисунке, при симптоматическом лечении хронической спонтанной крапивницы (сильная рекомендация, доказательства низкого качества) [5].

Терапия первой линии обоснована доказательствами высокого качества, характеризуется низкой стоимостью, высокой доступностью, очень хорошим профилем безопасности, очень хорошими доказательствами эффективности.

H1-антигистаминные ЛС — основные средства для лечения крапивницы.

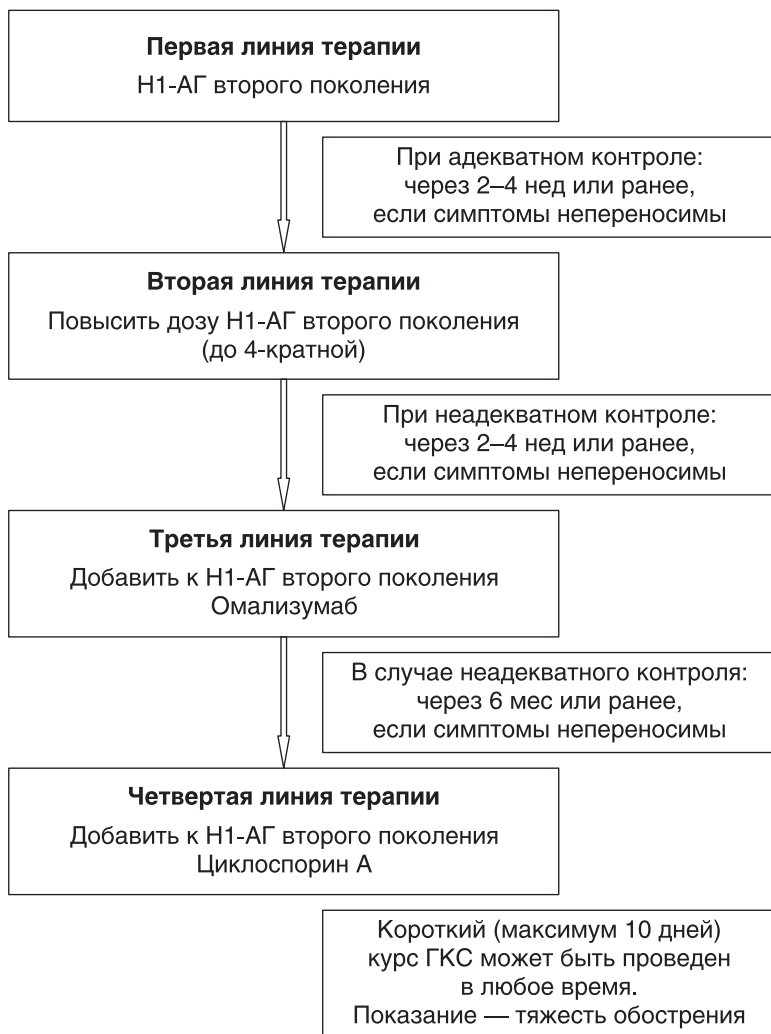
- Рекомендуется использовать неседативные H1-антигистаминные препараты второго поколения (H1-АГ) в качестве препаратов первой линии лечения крапивницы (сильная рекомендация, высокое качество доказательств) [5].
- H1-АГ второго поколения рекомендуется принимать в минимально необходимой дозе регулярно, а не по потребности (сильная рекомендация, высокое качество доказательств) [5].
- При отсутствии особых показаний у пациентов с крапивницей не рекомендуется стандартная практика применения седативных антигистаминных препаратов первого поколения (сильная рекомендация, доказательства высокого качества) [5].

Терапия второй линии обоснована доказательствами высокого качества, характеризуется низкой стоимостью, хорошим профилем безопасности, хорошими доказательствами эффективности.

- Рекомендуется пробовать повышение дозы H1-АГ второго поколения до четырехкратной, следуя алгоритму лечения пациентов с хронической крапивницей [5].

Необходимо помнить, что повышение дозы H1-АГ второго поколения не зарегистрировано (за исключением фексофенадина — в 1,5 раза и эбастина — в 2 раза). Дальнейшее увеличение дозы H1-АГ второго поколения в случае отсутствия эффекта четырехкратно увеличенной дозы не рекомендовано.

- Рекомендуется увеличивать дозу одного H1-АГ второго поколения, а не комбинировать разные H1-АГ (сильная рекомендация, низкое качество доказательств) [5].



**Рис. 1.** Алгоритм терапии хронической крапивницы [5]

- Предлагается использовать терапию первой линии и увеличение дозы Н1-АГ второго поколения для лечения детей с учетом возраста и массы тела (слабая рекомендация, низкое качество доказательств) [5].

*Комментарий:* в РФ практика увеличения дозы Н1-АГ для лечения детей не распространена.

Терапия третьей и четвертой линии. Препараты добавляются к Н1-АГ второго поколения.

- **Омализумаб.** Рекомендуется добавить омализумаб к терапии H1-АГ второго поколения (сильная рекомендация/высокое качество доказательств) [5].

В предыдущем согласительном документе омализумаб (Ксолар, Новартис Фарма) предлагался как дополнение к H1-АГ второго поколения в качестве третьей линии терапии наряду с циклоспорином А и монтелукастом. Настоящая рекомендация поддержана высококачественными плацебо-контролируемыми двойными слепыми рандомизированными клиническими исследованиями, показавшими эффективность и безопасность омализумаба, а также исследованиями реальной клинической практики. Препарат рекомендуется назначать пациентам, не отвечающим на H1-АГ у лиц с 12 лет и старше.

Применение анти-IgE-терапии эффективно устраняет зуд, купирует высыпания, предупреждает развитие ангиоотечков, значительно улучшает качество жизни пациентов. Длительное применение омализумаба способствует стабильному контролю заболевания. В случае возникновения рецидива после прекращения применения препарата повторная терапия эффективна.

В мире и в России омализумаб зарегистрирован для лечения хронической спонтанной крапивницы в 2014 г. Помимо этого, омализумаб показал свою эффективность при хронической индуцированной крапивнице, что может стать основанием к расширению показаний для этого препарата.

Препарат характеризуется очень хорошим профилем безопасности, очень хорошей эффективностью, высокой стоимостью.

- **Циклоспорин А<sup>®</sup>.** Рекомендуется добавить циклоспорин А<sup>®</sup> к терапии H1-АГ второго поколения (сильная рекомендация/высокое качество доказательств) [5].

Циклоспорин А<sup>®</sup> характеризуется средним профилем безопасности, хорошей эффективностью, стоимостью от высокой до средней. Назначение препарата требует постоянного контроля функции печени, почек, артериального давления. Не рекомендуется длительная терапия циклоспорином А<sup>®</sup> (более 3 мес).

- **Короткий курс ГКС.**

- ✧ Не рекомендуется использование длительных курсов системных ГКС для лечения хронической крапивницы (сильная рекомендация/доказательства высокого качества) [5]. Используются на любом этапе терапии в случае тяжелого обострения крапивницы.
- ✧ Предлагается проведение короткого курса системных ГКС как терапии третьей линии или лечение тяжелого обострения (слабая рекомендация/доказательства низкого качества) [5].

ГКС характеризуются широкой доступностью, хорошим профилем безопасности (только для короткого курса), хорошей эффективностью только во время лечения, низкой стоимостью. В отдельных ситуациях специалист может принять решение о проведении длительного лечения ГКС пациента с хронической крапивницей.

**Важно!** Циклоспорин и увеличение дозы H1-АГ второго поколения — терапия вне показаний (off-label). При необходимости назначения

препаратов по незарегистрированным показаниям, дозам, возрастным ограничениям требуется обосновать назначение, предложить пациенту или его законному представителю подписать информированное согласие, объяснив пользу и риски такого назначения, обсудить назначение на заседании лечебного совета учреждения.

Несмотря на рекомендации применения Н1-АГ второго поколения для лечения пациентов с хронической крапивницей, в практической деятельности имеет место применение седативных антигистаминных препаратов. Врачи должны помнить о побочных эффектах препаратов этой группы и осмотрительно использовать эти средства, учитывая клиническую ситуацию. Мы предлагаем применять то же лечение первой линии хронической спонтанной крапивницы у беременных и кормящих женщин.

Не рекомендовано применение антигистаминных средств первого поколения беременными женщинами. Современные Н1-АГ второго поколения применяются в качестве терапии первой линии крапивницы у беременных. Прием этих препаратов связан с допустимым риском. Эти средства относятся к категории В (исследования на животных не выявили риски отрицательного воздействия на плод, но не проводились адекватные хорошо контролируемые исследования у беременных женщин). В настоящее время нет данных о врожденных дефектах у детей женщин, принимавших Н1-АГ второго поколения во время беременности. С учетом соблюдения принципа безопасности применения препаратов при беременности и грудном вскармливании предлагается использовать лоратадин с возможной экстраполяцией на дезлоратадин и цетиризин с экстраполяцией на левоцетиризин. Все Н1-антигистаминные препараты обнаруживаются в грудном молоке в низких концентрациях. Исследования по безопасности повышенных доз Н1-АГ второго поколения, принимаемых беременными и кормящими женщинами, не проводились.

Применение Н1-АГ первого поколения непосредственно перед родами может вызвать угнетение дыхания и другие нежелательные явления у новорожденных (наиболее безопасные препараты первого поколения — хлорфенирамин<sup>®</sup> и дифенгидрамин).

Препараты следующих этапов применяются с учетом индивидуальных показаний, оценки «риск—польза» для беременной женщины и плода, тератогенности и эмбриотоксичности [5].

С учетом возникающей клинической необходимости назначения омализумаба при хронической спонтанной крапивнице у беременных активно обсуждается вопрос о возможности его применения.

Результатом анализа исходов беременностей 169 женщин с тяжелой бронхиальной астмой, применявших омализумаб во время беременности, явилось отсутствие различий в развитии больших врожденных аномалий, преждевременных родов, низкой массы тела плода, недоно-

шенности по сравнению с этими данными в популяции родивших женщин с бронхиальной астмой.

Предлагается применять тот же лечебный алгоритм у беременных и кормящих женщин (слабая рекомендация/клинический консенсус).

**Антигистаминные ЛС, применяемые для лечения КР/АО.** H1-АГ препараты: дезлоратадин 5 мг/сут, левоцетиризин 5 мг/сут, цетиризин 10 мг в сутки, лоратадин 10 мг/сут, рупатадин 10 мг/сут, фексофенадин 120–180 мг/сут, эбастин 10–20 мг/сут, биластин 20 мг/сут. По особым показаниям возможно назначение H1-АГ препаратов первого поколения. Седативные H1-АГ препараты: клемастин 1 мг 2 раза в сутки внутрь, 2 мг 2 раза в сутки парентерально, хлоропирамин 25–50 мг/сут внутрь, 20–40 мг (1–2 мл 2% раствора), дифенгидрамин 25–50 мг каждые 4–6 ч, 20–50 мг 1–2 раза в сутки парентерально, гидроксизин 25–50 мг каждые 6 ч, ципрогептадин 2–4 мг каждые 6–8 ч, секифенадин 50–100 мг 2–3 раза в сутки, хифенадин 25–50 мг 3–4 раза в сутки.

В случае развития ангиоотека в области гортани рекомендовано проведение при необходимости экстренной интубации или трахеостомии и иных лечебных мероприятий, рассмотренных в клинических рекомендациях «Ангиоотека». В том случае, когда крапивница и/или ангиоотек являются симптомом анафилаксии, показана терапия, описанная в клинических рекомендациях «Анафилаксия» и «Анафилактический шок».

### КОГДА НУЖЕН КОНСИЛИУМ

Назначение лекарственных препаратов, не имеющих показаний для лечения крапивницы, и повышенных доз H1-АГ второго поколения.

Примечание: требуется подписание информированного согласия пациентом или его законными представителями в ситуации назначения препаратов для лечения крапивницы не по показаниям.

## Профилактика

Профилактика направлена на сохранение длительной ремиссии и предупреждение обострений и включает элиминационные мероприятия: устранение или ограничение воздействия физических или иных триггеров крапивницы (холод, тепло, физическая нагрузка, ингибиторы АПФ, НПВС и т.п.).

Неотъемлемой частью реабилитационных и профилактических мер является обучение. Цель обучения — сообщить пациенту с крапивницей и членам его семьи информацию, необходимую для максимально эффективного лечения. Обучение предусматривает проведение просветительской работы среди всех участников лечебного процесса: самого больного АгД, членов его семьи, медицинских работников.

## Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества медицинской помощи представлены в табл. 7.

**Таблица 7.** Критерии для оценки качества медицинской помощи при хронической крапивнице

| № | Критерии качества   | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
|---|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 1 | Применение Н1-АГ второго поколения  | Доказательства высокого качества    | Сильная рекомендация                |
| 2 | Регулярное, а не по потребности применение Н1-АГ второго поколения в минимально необходимой дозе  | Доказательства высокого качества    | Сильная рекомендация                |
| 3 | При отсутствии особых показаний у пациентов с крапивницей не рекомендуется применение седативных антигистаминных препаратов первого поколения | Доказательства высокого качества    | Сильная рекомендация                |
| 4 | Увеличение дозы одного Н1-АГ второго поколения, а не комбинировать разные Н1-АГ   | Низкое качество доказательств       | Сильная рекомендация                |
| 5 | Добавление омализумаба к терапии Н1-АГ второго поколения (сильная рекомендация/высокое качество доказательств)                                | Доказательства высокого качества    | Сильная рекомендация                |
| 6 | Проведение короткого курса системных ГКС как терапия третьей линии или лечение тяжелого обострения  | Доказательства низкого качества     | Слабая рекомендация                 |
| 7 | В случае хронической спонтанной крапивницы рекомендуется ограниченный спектр обязательного обследования                                       | Клинический консенсус               | Сильная рекомендация                |
| 8 | Рекомендуется ограничить рутинные диагностические тесты при индуцируемой крапивнице до выявления порога                                       | Клинический консенсус               | Сильная рекомендация                |

## Не рекомендуется делать

- Проводить необоснованное интенсивное скрининговое обследование всех пациентов с крапивницей для выявления причин заболевания.
- Проводить обследование в случае острой крапивницы, за исключением случаев указания в анамнезе на провоцирующий фактор.
- Назначать строгую элиминационную диету более 1 мес в случае ее неэффективности.

## Дальнейшее ведение, обучение и реабилитация пациента

### ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Предполагает наблюдение и обучение пациентов.

### НАБЛЮДЕНИЕ

- Оценка активности крапивницы (UAS7).
- Оценка эффективности проводимой терапии и ее коррекция.
- Обследование — по показаниям.

### ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА

Обучение пациента проводится лечащим врачом и в группах на занятиях «Аллергошколы». Цель обучения — объяснение причин заболевания, разъяснение целей лечения, необходимости проведения профилактических мероприятий.

## Прогноз

- Острая спонтанная крапивница в большинстве случаев остается единственным эпизодом в жизни пациента.
- У 50% больных с хронической рецидивирующей крапивницей наступает спонтанная ремиссия.
- Для хронической крапивницы характерно волнообразное течение без прогрессирующего ухудшения.
- Антигистаминные препараты эффективны у 40–60% пациентов с хронической спонтанной крапивницей.

## Литература

1. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. 126 с.
2. Maurer M., Church M.K., Goncalo M. et al. Management and treatment of chronic urticaria (CU) // JEADV. 2015. Vol. 29 (Suppl. 3) P. 16–32.
3. Greenberger P.A. Chronic urticaria: new management options // World Allergy Organization Journal 2014. Vol. 7. P. 31; Sabroe and Greaves. Arch. Dermatol. 1997. Vol. 133. P. 1003.
4. Kozel M.M., Sabroe R.A. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options // Drugs. 2004. Vol. 64. P. 2515–2536.
5. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. Endorsed by the following societies: AAAAI, AAD, AAHTO, ACAAI, AEDV, APAAACI, ASBAI, ASCIA, BAD, BSACI, CDA, CMICA, CSACI, DDG, DDS, DGAKI, DSA, DST, EAACI, EIAS, EDF, EMBRN, ESCD, GA2LEN, IAACI, IADVL, JDA, NVvA, MSAI, € OGDV, PSA, RAACI, SBD, SFD, SGAI, SGDv, SIAAIC, SIDeMaST, SPDV, TSD, UNBB, UNEV and WAO. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline

for the definition, classification, diagnosis and management of urticarial // *Allergy*. 2018. Vol. 73. P. 1393–1414. <https://doi.org/10.1111/all.13397>.

6. Wedi B., Wiczorek D., Raap U., Kapp A. Urticaria JDDG November 2014. Vol. 12. P. 997–1009.

7. Namazy J., Cabana M.D., Scheuerle A.E. et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): The safety of omalizumab use during pregnancy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 135. P. 407–412.

8. Namazy J., Rahmaoui A., Cabana M.D. et al. Perinatal Outcomes in Pregnant Women Exposed to Omalizumab: Interim Results from a Prospective, Observational Study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 135 P. AB1.

9. Maurer, Marcus et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Vol. 141, N 2. P. 638–649.

10. Sussman G. et al. Omalizumab Retreatment of Patients with Chronic Idiopathic Urticaria/Spontaneous Urticaria (CIU/CSU) Following Return of Symptoms: Primary Results of the OPTIMA Study // *SKIN J. Cutan. Med.* 2017. Vol. 1. N 3.1. P. s127.

11. Maurer, Marcus et al. The XTEND-CIU study: Long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticarial // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Vol. 141, N 3. P. 1138–1139.

12. Zhao, Zuo-Tao et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 137, N 6. P. 1742–1750.

13. Staubach P. et al. Effect of omalizumab on angioedema in H1-antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria patients: results from X-ACT, a randomized controlled trial // *Allergy*. 2016. Vol. 71, N 8. P. 1135–1144.

14. Bernstein J.A. et al. Effectiveness of omalizumab in adolescent and adult patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria: a systematic review of 'real-world' evidence // *Expert opinion on biological therapy* 2018. Vol. 18, N 4. P. 425–448.

15. Weller, Karsten et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. Vol. 133, N 5. P. 1365–1372.

## Информационная страница

**Данилычева Инна Владимировна**, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения аллергологии и иммунотерапии.

**Ильина Наталья Ивановна**, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач, зам. директора по клинической работе — главный врач.

**Лусс Людмила Васильевна**, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д-р мед. наук, профессор.

**Феденко Елена Сергеевна**, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением аллергии и иммунопатологии кожи.



**Шульженко Андрей Евгеньевич**, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»  
ФМБА России, д-р мед. наук, профессор.

## **Дополнительные утверждения**

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

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

### **Urticaria**

#### **Federal clinical recommendations**

**Danilicheva I.V., Ilina N.I., Luss L.V., Fedenko E.S., Shulzhenko A.E.**

**NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; 24, Kashirskoe Shosse,  
Moscow, 115552, Russia**

*Key words:* urticaria, spontaneous (idiopathic), induced, chronic, diagnosis, treatment, criteria for assessing the quality of medical care

**The updated Federal clinical recommendations on urticaria are presented  
(2018)**

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ДНЕВНИК КРАПИВНИЦЫ

Этот календарь поможет Вам оценить течение крапивницы и обнаружить факторы/триггеры, которые вызывают или обостряют симптомы. Пожалуйста, ежедневно 1 раз в день отмечайте: 1) сколько волдырей появилось; 2) насколько выраженным был зуд кожи; 3) были ли у Вас другие симптомы (если да, то насколько они были выражены) и 4) принимали ли Вы препараты по поводу крапивницы (и когда). Препараты, которые я принимаю по поводу крапивницы:

[illegible]

Ключ к заполнению календаря

| Баллы | Волдыри  | Зуд   |
|-------|--|---|
| 0     | Отсутствуют  | Отсутствует   |
| 1     | Мало (<20 волдырей/24 ч)   | Слабый (присутствует, но не беспокоит и не раздражает пациента)                 |
| 2     | Немного (20–50 волдырей/24 ч)  | Средний (беспокоит пациента, но не влияет на дневную активность и сон)          |
| 3     | Много, интенсивный процесс (>50 волдырей/24 ч или гигантские уртикарии, занимающие большую площадь кожи) | Интенсивный (тяжелый зуд, который выраженно влияет на дневную активность и сон) |

Сумма баллов: 0–6 (0–2 — легкая крапивница, 3–4 — средней тяжести, 5–6 — тяжелая). Максимальная сумма баллов — 6, что соответствует очень тяжелому течению крапивницы.


Подсчитывается сумма баллов за 7 дней (UAS7).

Значения могут варьировать от 0 до 21 в неделю для зуда и от 0 до 21 в неделю для количества волдырей. Общее значение UAS7 за неделю может составлять от 0 до 42.

## ИНСТРУКЦИИ ПО ОЦЕНКЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ AAS

AAS состоит из 5 вопросов. Оценочная система AAS очень проста. Значения между 0 и 3 рассчитываются для каждого поля, которое может быть отмечено пациентом. Все поля, отмеченные пациентом, суммируются. Соответственно минимальное и максимальное значения AAS равны 0 и 15. Ответ на первый вопрос не имеет баллов и не включается в подсчет значений AAS. Пожалуйста, найдите значения для каждого поля в форме ниже. Эта форма должна использоваться только для подсчета значений AAS медицинским персоналом. Пациенты не должны ее видеть.

## Форма для оценки AAS:

|   |   | День |   |   |   |   |   |   |
|---|---|------|---|---|---|---|---|---|
|   |   | 1    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Были ли у Вас отеки за последние 24 ч?  | Нет   |      |   |   |   |   |   |   |
|   | Да  |      |   |   |   |   |   |   |
| <br><b>Просим Вас заполнять указанные ниже поля только в том случае, если в течение последних 24 ч у Вас наблюдался хотя бы один отек!</b> |   |      |   |   |   |   |   |   |
| В течение какого времени присутствовал отек/отеки<br>(пожалуйста, отметьте все подходящие промежутки времени!)  | 0:00–8:00 ч   | 1    | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
|   | 8:00–16:00 ч  | 1    | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
|   | 16:00–24:00 ч   | 1    | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Насколько сильными являются или являлись вызванные отеком/отеками симптомы (например, боль, жжение, зуд)?   | Симптомов нет/не было   | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|   | Легкие  | 1    | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
|   | Средние   | 2    | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
|   | Сильные   | 3    | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Насколько отек/отеки ограничивают или ограничивали Вашу повседневную деятельность?  | Без ограничений   | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|   | Немного   | 1    | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
|   | Значительно   | 2    | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
|   | Полностью (заниматься повседневной деятельностью (было) невозможно) | 3    | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Как Вы считаете, данный отек/отеки негативно отражаются (отразились) на Вашем внешнем виде?   | Нет   | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|   | Немного   | 1    | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
|   | Умеренно  | 2    | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
|   | Сильно  | 3    | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Как бы Вы оценили общую выраженность/тяжесть данного отека/отеков?  | Несущественная  | 0    | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|   | Слабая  | 1    | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
|   | Средняя   | 2    | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
|   | Сильная   | 3    | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2. URTICARIA CONTROL TEST. ТЕСТ ПО КОНТРОЛЮ НАД КРАПИВНИЦЕЙ (ПОЛНАЯ ВЕРСИЯ)

ФИО: \_\_\_\_\_ Дата заполнения: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

Дата рождения: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

Инструкция: Вы страдаете крапивницей. Ответы на указанные ниже вопросы должны дать представление о текущем состоянии Вашего заболевания. Пожалуйста, внимательно прочтите все вопросы и выберите *из пяти ответов наиболее подходящий*. Исходите из Вашего самочувствия за последние 4 нед. *Просим Вас не думать долго над каждым вопросом*. Постарайтесь ответить на все вопросы, отмечая крестиком *только один подходящий ответ*.

1. Насколько сильно Вас беспокоили за прошедшие 4 нед проявления крапивницы (зуд, волдыри и/или отеки)?  
☐ очень сильно ☐ сильно ☐ средне ☐ мало ☐ не беспокоили.
2. Насколько сильно за последние 4 нед крапивница ухудшила качество Вашей жизни?  
☐ очень сильно ☐ сильно ☐ средне ☐ мало ☐ не ухудшила.
3. Как часто за прошедшие 4 нед проводимое лечение было недостаточным для контроля над крапивницей?  
☐ очень часто ☐ часто ☐ периодически ☐ редко ☐ никогда.
4. Насколько успешно Вам удавалось в целом контролировать крапивницу за последние 4 нед?  
☐ вообще не удавалось ☐ слабо ☐ средне ☐ хорошо ☐ полностью.

### ПРИЛОЖЕНИЕ 3. ОПРОСНИК ПО КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ DQLI (DERMATOLOGICAL QUALITY LIFE INDEX)

Номер центра: \_\_\_\_\_

Номер пациента: \_\_\_\_\_

ФИО доктора: \_\_\_\_\_

Дата заполнения (дд.мм.гггг): \_\_\_\_\_

#### Визит №

Цель этого опросника — оценить, какое влияние оказывало на Вашу жизнь кожное заболевание **НА ПРОТЯЖЕНИИ ПОСЛЕДНЕЙ НЕДЕЛИ**. Пожалуйста, отметьте галочкой ☐ одну ячейку для каждого вопроса.

1. На протяжении последней недели насколько сильно беспокоили Вас **зуд, чувствительность, болезненность** или **жжение** кожи?  
☐ Очень сильно  
☐ Сильно  
☐ Незначительно  
☐ Совсем нет
2. На протяжении последней недели насколько сильно Вы чувствовали **смущение** или **неловкость** из-за состояния Вашей кожи?  
☐ Очень сильно  
☐ Сильно  
☐ Незначительно  
☐ Совсем нет
3. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи мешало Вашим походам **за покупками**, уходу за **домом** или **садом**?  
☐ Очень сильно  
☐ Сильно  
☐ Незначительно  
☐ Совсем нет  
☐ Ко мне не относится
4. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор **одежды**, которую Вы надевали?  
☐ Очень сильно  
☐ Сильно

- ☐ Незначительно
  - ☐ Совсем нет
  - ☐ Ко мне не относится
5. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на Вашу **социальную жизнь** или **досуг**?
- ☐ Сильно
  - ☐ Незначительно
  - ☐ Совсем нет
  - ☐ Ко мне не относится
6. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи затрудняло Ваши занятия **спортом**?
- ☐ Сильно
  - ☐ Незначительно
  - ☐ Совсем нет
  - ☐ Ко мне не относится
7. На протяжении последней недели полностью ли состояние Вашей кожи не позволяло Вам **работать** или **учиться**?
- ☐ Да
  - ☐ Нет
  - ☐ Ко мне не относится
8. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи создавало проблемы с Вашим **партнером(-шей)** или Вашими **близкими друзьями** или **родственниками**?
- ☐ Очень сильно
  - ☐ Сильно
  - ☐ Незначительно
  - ☐ Совсем нет
  - ☐ Ко мне не относится
9. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи было причиной Ваших каких бы то ни было **сексуальных проблем**?
- ☐ Очень сильно
  - ☐ Сильно
  - ☐ Незначительно
  - ☐ Совсем нет
  - ☐ Ко мне не относится
10. На протяжении последней недели насколько сильно **лечение** Вашего кожного заболевания создавало Вам сложности, например, создавало беспорядок в доме или отнимало время?
- ☐ Очень сильно
  - ☐ Сильно
  - ☐ Незначительно
  - ☐ Совсем нет
  - ☐ Ко мне не относится

**Пожалуйста, проверьте, ответили ли Вы на КАЖДЫЙ вопрос. Спасибо.**

**Подпись** \_\_\_\_\_

# ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК

---

## Ключевые слова

Наследственный ангиоотек, НАО, ангиоотек, абдоминальная атака, дефект системы комплемента, система комплемента, брадикинин, С1-ингибитор, долгосрочная профилактика, краткосрочная профилактика, купирование отека.

## Термины и определения

**Ангиоотек** — локализованный транзиторно, остро возникающий, склонный к рецидивированию отек кожи или слизистых оболочек. Обычно длится от 2 ч до нескольких дней и проходит самостоятельно. Этиологические факторы ангиоотеков различны.

## Краткая информация

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Наследственный ангиоотек (НАО) — редкое, потенциально жизнеугрожающее генетически детерминированное заболевание, проявляющееся в виде отеков кожи и слизистых/подслизистых оболочек, возникающих под воздействием брадикинина [1, 2].

В большинстве случаев НАО обусловлен дефицитом и/или снижением функции С1-ингибитора, но существуют редкие формы НАО без изменений в системе комплемента. Основными проявлениями НАО являются рецидивирующие отеки глубоких слоев дермы различной локализации, которые сохраняются от нескольких часов до нескольких дней. Характерными особенностями отеков при НАО являются отсутствие зуда, гиперемии кожи, сопутствующей крапивницы, а также отсутствие эффекта от лечения ГКС и антигистаминными средствами [1–4].

НАО относится к первичным иммунодефицитам без инфекционного синдрома, в патогенезе данного заболевания основную роль играют нарушения в системе комплемента [2].

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В основе патогенеза заболевания лежит повышение проницаемости сосудов и выход жидкости из сосудистого русла под действием брадикинина (БК) с образованием локального отека кожи, подкожной клетчатки, слизистых оболочек. В случае НАО I/II типа к накоплению БК приводит дефицит количества или функциональной активности C1-ингибитора. C1-ингибитор — полифункциональный фермент, который участвует в функционировании системы комплемента, калликреин-кининовой системы, активирует внутренний механизм свертывания крови и систему фибринолиза (рис. 1) [6, 8]. У пациентов с НАО I и II типов в отсутствие C1-ингибитора происходит бесконтрольная активация калликреин-кининовой системы, следствием чего является расщепление высокомолекулярного кининогена (ВМК) с образованием брадикинина. БК — ключевой медиатор развития отеков. Помимо вышеуказанных свойств, БК оказывает раздражающее действие на нервные окончания, обуславливая болевой синдром, а также вызывает снижение артериального давления, бронхоконстрикцию и расширение крупных сосудов (в коже, слизистых оболочках, головном мозге, почках, других органах). Брадикинин быстро расщепляется на пептиды благодаря действию двух ферментов: карбоксипептидазы N и ангиотензинпревращающего фермента. Недостаток C1-ингибитора также приводит к активации системы фибринолиза, следствием чего является накопление плазмина, который потенцирует образование брадикинина из ВМК. В условиях дефицита C1-ингибитора развивается и неконтролируемая активация XII фактора свертывания крови, запускающего каскад свертывания крови по внутреннему механизму и усиливающего активацию калликреин-кининовой системы. Так как калликреин усиливает активацию XII фактора свертывания крови и образование плазмина, формируется петля обратной положительной связи между калликреин-кининовой системой и фибринолитической системой, а также между калликреин-кининовой системой и системой свертывания крови по внутреннему механизму. Так как у пациентов с НАО в равной степени происходит активация систем свертывания крови и фибринолиза, они не страдают от повышенного тромбообразования или кровотечений, однако ряд показателей работы этих систем при обследовании могут отличаться от нормальных (см. рис. 1).

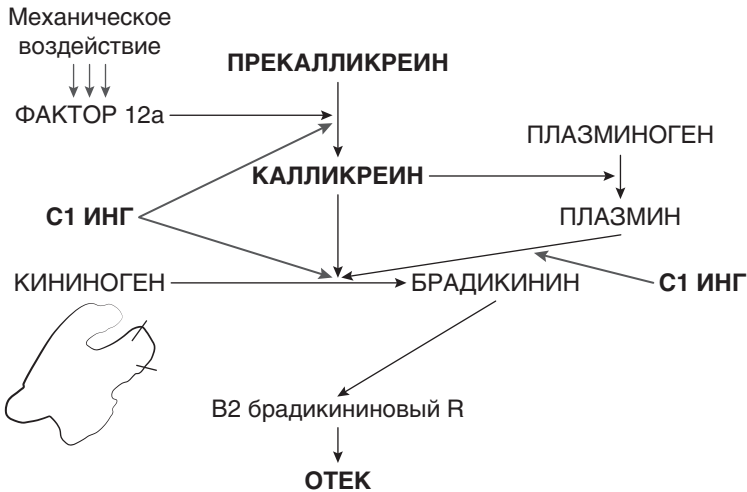
## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность 1 : 50 000. Для данного заболевания в большинстве случаев характерен аутосомно-доминантный тип наследования [5–7]. Около 25% не имеют семейной истории ангиоотеков (мутации *de novo*).

## КОДЫ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ 10-ГО ПЕРЕСМОТРА

- D84.1. Дефект в системе комплемента.
- T78.3. Без дефекта в системе комплемента.



**НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИОТЕК (НАО)**

**Рис. 1.** Патогенез наследственного ангионевротического отека без дефицита С1-ингибитора до конца не изучен, однако сходство клинической картины с таковой при наследственном ангионевротическом отеке I/II типов дает основания предполагать, что ключевым медиатором отека также является брадикинин. Однако как именно выявленная мутация влияет на кинин-кининогеновую систему, в настоящее время до конца не известно

**КЛАССИФИКАЦИЯ**

■ **НАО с дефицитом С1-ингибитора.**

- ✧ НАО I типа (85% случаев). Отмечается дефицит С1-ингибитора в плазме, обусловленный нефункционирующим геном. При этом уровень С1-ингибитора может варьировать от неопределяемого до 30% от нижней границы нормального значения.
- ✧ НАО II типа (15% случаев). Уровень С1-ингибитора в пределах нормы или повышен, отмечается снижение функциональной активности С1-ингибитора.

■ **НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора.**

- ✧ НАО с мутацией в гене XII фактора (*HAЕ-FXII*), который наследуется по аутосомно-доминантному типу с низкой пенетрантностью: симптомы заболевания возникают только у 10% мужчин, имеющих мутацию в гене, и у 60% женщин. Вследствие этого количество пациентов женского пола с НАО-FXII значительно превалирует над количеством пациентов мужского пола. У многих женщин клинические проявления заболевания провоцируются приемом контрацептивов, гормональной заместительной терапией, менструациями, беременностью. Подтверждение диагноза возможно исключительно с помощью выявления мутации в гене FXII.

- ✧ НАО с мутацией в гене ангиопоэтина-1 (*HAE-ANGPT1*).
- ✧ НАО с мутацией в гене плазминогена (*HAE-PLG*).
- ✧ НАО с неизвестной мутацией (*UNK-HAE*), устанавливается в случае типичной клинической картины, при нормальном уровне С1-ингибитора и его функциональной активности и положительном семейном анамнезе.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина заболевания проявляется ангионевротическими отеками различной локализации, имеющими определенные особенности формирования и течения.

**Периферические отеки** — наиболее частое клиническое проявление заболевания, встречающееся практически у всех пациентов. Отеки рецидивирующие, не сопровождаются крапивницей. Кожные покровы над отеком не гиперемированы и обычной температуры. Как правило, отеки регрессируют в течение 72 ч. Возможно наличие покалывания, жжения, болезненности в месте отека. Верхние и нижние конечности — наиболее частая локализация отеков.

**Абдоминальные атаки** — второй по частоте симптом, встречающийся у пациентов с НАО. Клинические проявления могут варьировать от дискомфорта до острой боли в области живота, сопровождающейся рвотой, диареей/запором, вздутием, резкой слабостью (при развитии асцита возникает гиповолемия). С помощью визуализирующих методов исследования (УЗИ и КТ органов брюшной полости) можно выявить отек участка кишечника и свободную жидкость в брюшной полости или полости малого таза. Абдоминальные атаки очень часто являются поводом у пациентов с НАО для необоснованного хирургического вмешательства, так как симптомы расцениваются как клиника «острого живота». Нередко абдоминальные атаки являются первым клиническим проявлением заболевания, что крайне затрудняет постановку диагноза.

**Отеки, способные привести к асфиксии** (потенциально фатальные отеки): отек гортани, отек языка, отек связочного аппарата и нёбной занавески. Клинически проявляются нарушением дыхания и глотания, осиплостью голоса, дисфонией, страхом смерти, стридором. Необходимо провести объективный осмотр доступных обследованию верхних дыхательных путей, оценку звучности голоса, возможности глотания. Отек нарастает медленно, но время от появления симптомов нарушения дыхания до полной асфиксии непредсказуемо. При отеке языка отмечается существенное увеличение его в объеме, часто язык не помещается в ротовой полости.

**При отеке мочевыводящей путей** возникает задержка мочи.

Крапивница отсутствует, возможно наличие маргинальной эритемы — «рисунчатых», не возвышающихся над поверхностью тела высыпаний без зуда.

Сильные головные боли наблюдаются при отеке мозговых оболочек.

## Диагностика

Критерии установления диагноза: диагноз НАО ставится на основании данных анамнеза, особенностей клинической картины, результатов физикального и лабораторного обследования [7].

### ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

В пользу наследственного ангиоотека свидетельствуют:

- семейный анамнез отеков различной локализации, особенно наличие в анамнезе случаев гибели родственников от отека гортани [7, 8];
- интенсивные боли в животе, в том числе приводящие к госпитализации с клиникой «острого живота» без выявления впоследствии причин, способных обуславливать возникшие симптомы (патологии ЖКТ, хирургической патологии и т.п.) [7, 8];
- связь отеков с механическим воздействием (ударом, уколом, травмой). В таких случаях удар в живот может вызвать клиническую картину «острого живота» без повреждения внутренних органов. Отек гортани часто возникает при стоматологических манипуляциях. Связь отека с травмой, физическим и эмоциональным напряжением, острыми респираторными заболеваниями позволяет в первую очередь думать о наличии НАО [7, 8, 10];
- дебют в молодом возрасте;
- отсутствие сопутствующей крапивницы (при этом наличие крапивницы не исключает НАО);
- в ряде случаев характерно наличие «предвестников» отеков: колебание настроения, депрессия, слабость, парестезии, ощущение утолщения кожи, маргинальная эритема [7, 8];
- медленное нарастание и купирование отеков. Отеки развиваются в течение нескольких часов и могут сохраняться до нескольких суток;
- отсутствие эффекта от введения ГКС, антигистаминных препаратов при купировании обострений [7–10];
- у женщин: ухудшение течения заболевания во время беременности, на фоне приема эстрогенсодержащих препаратов [7–10].

### ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Важным диагностическим критерием является характер отека, связанный с участием брадикинина в его формировании: отек бледный и не зудящий, плотный (при надавливании на него не остается ямки). Возможно наличие маргинальной эритемы.

**Периферические отеки** рецидивирующие, не сопровождаются крапивницей. Кожные покровы над отеком не гиперемированы и обычной температуры. Как правило, отеки регрессируют в течение 72 ч. Возможно наличие покалывания, жжения, болезненности в месте отека [3, 11]. Верхние и нижние конечности — наиболее частая локализация отеков.

**Абдоминальные атаки** могут варьировать от дискомфорта до острой боли в области живота, сопровождающейся рвотой, диареей/запором,

вздутием, резкой слабостью (при развитии асцита возникает гиповолемия). С помощью визуализирующих методов исследования (УЗИ и КТ органов брюшной полости) можно выявить отек участка кишечника и свободную жидкость в брюшной полости или полости малого таза [8–10]. Отеки, способные привести к асфиксии (потенциально фатальные отеки): отек гортани, языка, связочного аппарата и нёбной занавески. Клинически проявляются нарушением дыхания и глотания, осиплостью голоса, дисфонией, страхом смерти, стридором [9, 10]. Необходимо провести объективный осмотр доступных обследованию верхних дыхательных путей, оценку звучности голоса, возможности глотания. Отек нарастает медленно, но время от появления симптомов нарушения дыхания до полной асфиксии непредсказуемо. При отеке языка отмечается существенное увеличение его в объеме, часто язык не помещается в ротовой полости.

При отеке мочевыводящей путей возникает задержка мочи [8–10].

Крапивница отсутствует, возможно наличие маргинальной эритемы — «рисунчатых», не возвышающихся над поверхностью тела высыпаний без зуда [3, 9, 11].

Сильные головные боли наблюдаются при отеке мозговых оболочек.

Необходимо провести тщательный общий осмотр для выявления лимфоаденопатии, спленомегалии, артропатии и другой патологии, возможно, являющейся причиной других форм АО [8].

## ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Золотым стандартом диагностики НАО I и II типов является исследование уровня С1-ингибитора и его функциональной активности. Измененные показатели требуют подтверждения с интервалом не менее чем 1 мес и не менее чем через 3 дня после отмены концентрата С1-ингибитора плазмы крови (табл. 1).

Из всех больных НАО — у 85% диагностируют НАО I типа, у 15% — НАО II типа.

- У пациентов с НАО I и II типов, как правило, отмечается снижение С4-компонента комплемента. Однако исследование уровня С4-компонента комплемента используется только в качестве скрининга. На основании снижения С4-компонента комплемента невозможно установить диагноз, так как этот показатель может быть снижен при многих других заболеваниях. Измерение имеет смысл делать не менее чем через 2 нед после отмены даназола и не менее чем через 3 дня после введения концентрата С1-ингибитора или плазмы крови.
- Исследование уровня С3-компонента комплемента неинформативно, так как С1-ингибитор регулирует работу только классического пути активации системы комплемента.
- У пациентов с НАО может быть снижен уровень С2-компонента комплемента, однако метод не считается информативным.
- С целью исключения диагноза ПАО (см. табл. 1) — исследование уровней С1q, С1-INH95 Kd и определение наличия антител к С1q.

**Таблица 1.** Лабораторная диагностика наследственного и приобретенного ангиотека

| <b>Результаты лабораторных исследований при наследственном (НАО) и приобретенном ангиотеке (ПАО)</b> |                                      |                        |  |                                |                       |
|--|--------------------------------------|------------------------|--|--------------------------------|-----------------------|
|  | <b>НАО с дефицитом С1-ингибитора</b> |                        | <b>НАО без дефицита С1-ингибитора</b>        | <b>Приобретенные ангиотеки</b> |                       |
|  | <b>I тип НАО</b>                     | <b>II тип НАО</b>      | <b>НАЕ-FXII, НАЕ-ANGPTI, НАЕ-PLG, UN-NAE</b> | <b>I тип ПАО</b>               | <b>II тип ПАО</b>     |
| Концентрация С1-ингибитора   | <30% от нижней границы нормы         | Нормальная или высокая | Нормальная                                   | <50%                           | Низкая или нормальная |
| Активность С1-ингибитора   | <50% от нормы                        |                        | Нормальная                                   | Низкая                         | Низкая                |
| Концентрация С4  | <50% от нормы                        |                        | Нормальная                                   | <30%                           | <30%                  |
| Концентрация С1q   | Нормальная                           |                        |  | <30%                           | Низкая                |
| С1-INH95 Kd  | Отсутствуют                          |                        |  | Отсутствует                    | Имеется               |

## ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Не проводится.

## ИНАЯ ДИАГНОСТИКА

### Генетическое обследование

Проведение генетического обследования не является обязательным для верификации диагноза НАО I и II типа. Отсутствие обнаружения описанных в литературе мутаций не исключает диагноз НАО [8, 9, 12].

Значение генетического обследования:

■ планирование семьи:

- ✧ пренатальное молекулярно-генетическое обследование дает возможность предупредить родителей о возможности рождения ребенка с патологией в системе комплемента и решить вопрос о сохранении беременности;
- ✧ в случае, если в паре болен мужчина, возможно проведение экстракорпорального оплодотворения с предварительным выбором сперматозоидов, не несущих генетической мутации. Для женщин, больных НАО, на сегодняшний день этот вариант невозможен, так как имплантация оплодотворенной яйцеклетки происходит на фоне гормональной терапии эстрогенами;

- на доклинической стадии позволяет оценить риск развития заболевания и профилактировать осложнения (подготовка к оперативным вмешательствам и др.). Особенно важно у детей до 1 года, когда исследование уровня и функциональной активности С1-ингибитора неинформативно, так как показатели могут быть снижены и у здоровых детей;
- возможность описать новые мутации, значимые для развития НАО;
- в сложных клинических случаях при наличии расхождения между данными анамнеза и лабораторными показателями;
- в случае НАО без дефицита С1-ингибитора (HAE-FXII, HAE-ANGPT1, HAE-PLG) — единственное подтверждение диагноза.

### Консультации специалистов

- Больных с диагнозом АО направляют к аллергологу для проведения дифференциальной диагностики разных видов АО, а также для определения возможностей обследования и тактики лечения.
- Больного с отеком гортани госпитализируют в оториноларингологическое или реанимационное отделение в острой ситуации с последующей консультацией аллерголога-иммунолога после стабилизации состояния.
- При абдоминальной атаке необходима консультация хирурга для исключения других причин болевого синдрома.
- Коррекция сопутствующей патологии врачами других специальностей, так как это может приводить к утяжелению течения НАО.

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз АО проводится со следующими заболеваниями.

- **Ангиотеки, вызванные брадикинином** (см. табл. 1). В первую очередь дифференциальная диагностика НАО проводится с другими АО, вызванными брадикинином: приобретенная форма ангиотека (ПАО) и АО, вызванные приемом иАПФ. Ввиду того, что эти заболевания имеют тот же ключевой медиатор развития отеков, клиническая картина очень схожа с НАО.
- ✧ **Приобретенная форма ангиотека с дефицитом С1-ингибитора (ПАО)** — относится к фенокопии НАО, имеет сходную картину с НАО, но не наследуется, а приобретается в процессе жизни. В абсолютном большинстве случаев первые клинические проявления ПАО появляются после 40 лет. Эта форма АО наиболее часто ассоциирована с В-клеточными заболеваниями, которые могут варьировать от моноклонов В-клеток, синтезирующих антитела к С1-ингибитору, до злокачественных новообразований (в частности неходжкинской лимфомы). Антитела связываются и инактивируют С1-ингибитор, таким образом обуславливая его дефицит (ПАО II типа), а В-клеточные опухолевые ткани могут напрямую потреблять С1-INH (ПАО I типа). Также в ряде случаев ПАО может встречаться при других онкологических заболеваниях, а также при аутоиммунных заболеваниях. Критерием постановки диагноза является снижение функциональной активности С1-ингибитора более чем на 50% от нормы (как и при НАО). Также характерно снижение С4-компонента комплемента

(см. табл. 1). У некоторых пациентов снижение функциональной активности C1-ингибитора и C4 компонента комплемента могут быть зарегистрированы только во время отека. В 70% случаев удается выявить снижение C1q и/или антитела к C1-ингибитору [8–10].

- ✧ **Приобретенные ангиотеки, вызванные ингибиторами АПФ**, могут впервые возникнуть в период от нескольких недель до нескольких лет от начала терапии ингибиторами АПФ независимо от дозы препарата. Характерный возраст появления первых симптомов — старше 65 лет. Чаше болеют женщины, чем мужчины. Типичной локализацией отеков являются лицо, голова, шея, язык, абдоминальные атаки менее характерны. Любые ингибиторы АПФ, а также блокаторы рецепторов ангиотензина могут вызывать отеки. Для этого типа отеков характерны нормальные уровни C1-ингибитора и его функциональной активности, C4- и C1q-компонентов комплемента. Диагноз может быть установлен на основании анамнестических данных о приеме иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина после исключения других возможных причин отеков (особенно НАО и ПАО) [8–10].
- ✧ **Ангиотеки, вызванные медиаторами тучных клеток и/или базофилов**, так же как и отеки, вызванные брадикинином, могут сохраняться от нескольких часов до 3 сут. Однако они имеют ряд существенных отличий: такие отеки в 50% случаев сопровождаются крапивницей, отек гиперемированный, горячий на ощупь. Как правило, отмечается хороший эффект от введения системных ГКС, антигистаминных средств. Отек крайне редко бывает фатальным. Сочетание отека с резким снижением АД, крапивницей, бронхоспазмом, болями в животе, дефекацией, мочеиспусканием, кровянистыми выделениями из влагалища является признаком анафилактической реакции. Уровни C1-ингибитора и его функциональной активности, C4-компонента комплемента, C1q соответствуют норме (см. подразделы «Крапивница» и «Диагностика и лечение больных с ангиоотеком») [4, 8–11].
- ✧ **Идиопатические ангиотеки** — этот диагноз может быть установлен только после исключения других форм АО. В развитии данной формы отеков могут принимать участие различные медиаторы. Терапия подбирается индивидуально.
- **Заболевания, которые могут имитировать ангионевротический отек**, — «псевдоангионевротический отек». В большинстве случаев исключение этих заболеваний возможно уже на этапе сбора анамнеза и осмотра. Для этой группы болезней нехарактерно изменение уровней C1-ингибитора и его функциональной активности, C4-компонента комплемента, C1q.
- ✧ **Гипотиреоз** — заболевание, при котором наблюдаются периорбитальный отек, макроглоссия, отек рук. Другими клиническими проявлениями заболевания являются: слабость, сонливость, утомляемость, непереносимость холода, уменьшение потоотделения, сухость кожи, снижение тембра голоса. По данным лабораторных исследований, отмечаются повышение уровня тиреотропного гормона, снижение свободного T4 при первичном гипотиреозе, нормальный уровень свободного T4 при субклинической форме [11].

- ✧ **Уртикарный васкулит.** Сохранение элементов более 24 ч. Наличие остаточной пигментации. Жалобы на жжение и боль в области поражения. Повышение СОЭ, концентрации СРБ свидетельствует в пользу уртикарного васкулита. Могут быть признаки системной патологии (артралгии, миалгии). Возможно сочетание с АО, особенно в случаях гипокомплементемии. Антинуклеарные АТ и ревматоидный фактор, как правило, не обнаруживают. При биопсии выявляют признаки лейкоцитокластического васкулита [11].
- ✧ **Синдром верхней полой вены.** Постоянный отек кожи лица и шеи. Он может быть связан со сдавлением верхней полой вены. Показано рентгенологическое исследование грудной клетки для выявления опухоли, расширения средостения [11].
- ✧ **Синдром Мелькерссона–Розенталя.** Постоянный плотный отек лица, складчатый язык. При биопсии пораженной ткани обнаруживают гранулематозное воспаление. В анамнезе нередко отмечается наличие лицевой невропатии, перенесенные невриты [11].
- ✧ **Гипопротеинемические отеки и анасарка.** Генерализованный отек может быть признаком гипопротеинемии [например, при нефротическом синдроме, болезнях печени (циррозе печени), белководефицитной энтеропатии]. Отеки тканей постоянные, присутствуют другие признаки соматической патологии. В отличие от АО анасарка развивается относительно медленно, симметрично, нехарактерны поражения губ, гортани, кишечника [11].

При проведении дифференциальной диагностики АО с любым другим заболеванием, сопровождающимся отеком любой локализации, следует помнить о том, что симптомы при АО длятся от часов до нескольких суток, если отек сохраняется более длительное время, то диагноз АО исключается.

## Лечение

### КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- Купирование симптомов.
- Краткосрочная профилактика (перед оперативными вмешательствами и стоматологическими манипуляциями).
- Долгосрочная профилактика (профилактика рецидивов).

### Немедикаментозное лечение наследственного ангиоотека

АО в области гортани: необходимо сохранить проходимость дыхательных путей, при необходимости проводят экстренную интубацию или трахеостомию.

### Медикаментозное лечение

Показания к госпитализации:

- 1) серьезные угрожающие жизни осложнения АО:
  - ✧ асфиксия — отек языка, отек верхних дыхательных путей;
  - ✧ «острый живот» — отек органов брюшной полости и малого таза;
- 2) отсутствие или недостаточный эффект амбулаторного лечения.



Лечение НАО зависит от фазы заболевания и локализации отеков. Необходимо подобрать терапию для купирования острого отека, длительного контроля рецидивирующих отеков, а также премедикации при различных вмешательствах (рис. 2, 3).



**Рис. 2.** Алгоритм лечения больных с наследственным ангиоотекотом I и II типов (D84.1)

### Купирование острого приступа наследственного ангиоотека

Атаки при НАО непредсказуемы и потенциально фатальны. Назначение препаратов для купирования ангиоотечков зависит от степени тяжести и их локализации. Должны быть купированы все отеки, способные привести к асфиксии: отек гортани, языка, связочного аппарата и нёбной занавески; отеки в области лица и шеи, тяжелые абдоминальные атаки, в ряде случаев тяжелые периферические отеки (например, отек половых органов у мужчин). Очень важно, чтобы препараты для купирования жизнеугрожающих и тяжелых отеков были введены как можно раньше, так как позднее введение может привести к снижению эффективности терапии и развитию фатального исхода.

Неотложная терапия НАО I и II типов проводится без отмены препаратов базисной терапии (см. рис. 2, приложение Б, табл. 2).

- 1. Фиразир (икатибант)** — синтетический пептид, состоящий из 10 аминокислот, является высокоселективным антагонистом брадикининовых рецепторов 2-го типа (B2R). Препарат предназначен для подкожного

**Таблица 2.** Рекомендуемые схемы неотложной фармакотерапии наследственного ангиоотека

| Показание   | Препарат   | Режим применения   |
|---|--|--|
| Отеки любой локализации, кроме головы, шеи и брюшной полости (без отмены препаратов базисной терапии или увеличения дозы препаратов базисной терапии)                     | ε-Аминокапроновая кислота  | Старше 12 лет: в/в 150–200 мл 5% раствора<br>Дети: 100 мг/кг в 1-й час, затем 33 мг/кг в час. Максимальная суточная доза 18 г/м <sup>2</sup>                         |
|   | Икатибант (фиразир) (ограничено применение у детей до 18 лет и беременных) | П/к 1,0 мл (30 мг), при неэффективности повторить инъекцию через 6 ч   |
| Отеки в области головы и шеи, абдоминальный синдром   | Икатибант (фиразир) (ограничено применение у детей до 18 лет и беременных) | П/к 1,0 мл (30 мг), при неэффективности повторить инъекцию через 6 ч   |
|   | Ингибитор С1 донорский (беринерт)  | 20 МЕ/кг веса больного, при недостаточном эффекте через 1 ч повторить  |
|   | Нативная или свежемороженая плазма   | Старше 12 лет: в/в 250 мл (до 500 мл)<br>Дети: 5,0–10,0 мл/кг веса   |
| Подготовка к экстренному оперативному вмешательству (в день проведения оперативного вмешательства за 1–6 ч до процедуры, по возможности максимально близко к манипуляции) | Ингибитор С1 донорский (беринерт)  | 20 МЕ/кг массы тела больного   |
|   | Нативная или свежемороженая плазма   | Старше 12 лет: в/в 250–300 мл — однократно<br>Дети: 5,0–10,0 мл/кг массы тела — однократно   |
| Подготовка к плановому оперативному вмешательству   | Андрогены (даназол, метилтестостерон)                                      | За 7–10 сут до операции назначить профилактическую дозу или, если больные получают планово препараты, дозу увеличить в 2 раза, но не превышая максимально допустимую |
|   | Ингибитор С1 донорский (беринерт)  | Старше 12 лет: 1000 МЕ для взрослого, дети: 15–30 МЕ/кг перед операцией  |
|   | Нативная или свежемороженая плазма   | Старше 12 лет: в/в 250 мл<br>Дети: 5,0–10,0 мл/кг массы тела перед операцией   |

введения и производится в виде шприц-ручки, готовой к использованию, разовая доза составляет 30 мг. В большинстве случаев однократного введения препарата достаточно для купирования симптомов НАО. Фиразир хранится при комнатной температуре 2–25 °С. Препарат имеет высокий профиль безопасности и переносимости: не было зафиксировано тяжелых побочных реакций, связанных с введением препарата, однако практически у всех пациентов отмечаются побочные реакции в месте введения препарата: покраснение, волдыри, зуд, болезненность.

Используется только для купирования острой атаки, для краткосрочной/долгосрочной профилактики не зарегистрирован. Официально разрешен в возрасте старше 18 лет, при беременности/лактации применение ограничено. Накопленные данные о безопасности и эффективности его введения позволяют использовать данный метод терапии у детей и беременных по жизненным показаниям комиссионно.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2).**

**Комментарии.** В большинстве случаев однократного введения препарата достаточно для купирования симптомов НАО. В случае недостаточной эффективности или рецидива НАО икатибант вводят повторно в дозе 30 мг через 6 ч. Если после повторного введения препарата симптомы НАО сохраняются или отек возник снова, третья доза препарата может быть введена еще через 6 ч. Не рекомендуется превышать максимальную суточную дозу препарата — 90 мг (3 инъекции) [1, 3, 5, 7, 13–15].

2. **Беринерт (ингибитор С1-эстеразы человека)** представляет собой пастеризованный нанофильтрованный концентрат ингибитора С1-эстеразы, полученный из плазмы крови человека. Выпускается препарат в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения, 1 флакон с лиофилизатом содержит 500 МЕ ингибитора С1-эстеразы человека. После восстановления в 10 мл воды для инъекций препарат содержит 50 МЕ ингибитора С1-эстеразы в 1 мл. Восстановленный раствор препарата беринерт вводят путем медленной внутривенной инъекции или инфузии со скоростью 4 мл/мин. Восстановленный раствор следует применять немедленно, при необходимости хранение раствора возможно при комнатной температуре (до 25 °С) в течение 8 ч. Рекомендованная доза для купирования атаки — 20 МЕ/кг массы тела. Возможно повторное введение препарата в случае недостаточного эффекта через 1 ч. Беринерт имеет хороший профиль безопасности и переносимости. Риск аллергических реакций незначительный. Не было описано ни одного случая передачи ВИЧ и вирусов гепатита В и С, ассоциированного с препаратом. Был описан прокоагулянтный эффект препарата при дозах, многократно превышающих рекомендованные, — 200–500 МЕ/кг массы тела. Возможно использование препарата как для купирования острых атак, так и для долгосрочной профилактики при тяжелом течении НАО по решению лечащего врача. По решению врачебной комиссии препарат может быть разрешен для самостоятельного применения пациентом.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2).**

Каждый пациент, страдающий НАО, должен быть обеспечен препаратами для купирования минимум двух атак НАО для самостоятельного введения (икатибант — 2 шприц-ручки или ингибитор С1-эстеразы при массе тела до 50 кг — 4 флакона, при массе тела от 50–75 кг — 6 флаконов, при массе тела 75–100 кг — 8 флаконов). Пациенты (а также родственники или опекуны) должны быть обучены технике подкожного (в случае использования икатибанта) и/или внутривенного (в случае использования ингибитора С1-эстеразы) введения препаратов. Только наличие препаратов для купирования отеков «под рукой» может обеспечить своевременную помощь пациенту.

Все пациенты с АО, способными привести к асфиксии, вне зависимости от того, получили они терапию для купирования отека на дому или нет, должны быть госпитализированы, так как сохраняется риск неполного купирования отека или его рецидива.

- 3. Нативная или свежемороженая плазма** может использоваться для купирования жизнеугрожающих отеков, рекомендуется начинать с внутривенного введения 250–500 мл плазмы крови человека. Однако использование плазмы оправдано только в случае недоступности икатибанта или ингибитора С1-эстеразы. Плазма здорового донора содержит ингибитор С1-эстеразы, но концентрация его не стандартизирована, поэтому эффект от введения плазмы непредсказуем. Кроме того, описаны случаи усиления отека на фоне введения нативной или свежемороженой плазмы, так как в этих препаратах также содержатся такие компоненты, как XII фактор свертывания крови, прекалликреин, ВМК, переливание которых может потенцировать повышение уровня брадикинина. Введение плазмы сопряжено с риском трансмиссивных инфекций.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2).**

- 4. Антифибринолитические препараты** — не используются для купирования потенциально жизнеугрожающих атак в связи со слабым эффектом. Могут быть использованы для купирования периферических атак и невыраженных абдоминальных атак:  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота в/в капельно в дозе 5–10 г (100–200 мл 5% раствора), затем в дозе 5 г (100 мл 5% раствора) каждые 4 ч или 12–16 г/сут внутрь в виде порошка до полного купирования обострения. Учитывая влияние антифибринолитиков на свертывающую систему крови, во время лечения данной группой препаратов необходим динамический контроль коагулограммы [1, 3, 5, 7, 13–15]. Антифибринолитические средства могут быть использованы для долгосрочной профилактики, однако клинически эффективны в небольшой группе пациентов.

Достоверных данных об эффективности применения С1-ингибитора, икатибанта и антифибринолитиков у пациентов с НАО без дефекта С1-ингибитора в настоящее время нет. Есть единичные работы, свидетельствующие об эффективности икатибанта, оценка эффективности ингибитора С1-эстеразы в фазе накопления данных. Главная цель

терапии в такой ситуации состоит в поддержании проходимости дыхательных путей, объема циркулирующей крови (симптоматическая терапия) и отмене приема эстрогенов, иАПФ, если больные их получали.

### Долгосрочная профилактика

Основная задача долгосрочной профилактики — уменьшение частоты и интенсивности атак НАО и минимизация влияния заболевания на повседневную активность пациента. Терапия подбирается индивидуально в зависимости от особенностей течения заболевания, наличия противопоказаний, технических возможностей для получения той или иной терапии. Три категории препаратов зарегистрированы для базисной терапии НАО I, II типа: антифибринолитики, аттенуированные андрогены, донорский C1-ингибитор (табл. 3) [1, 3, 5, 7, 13–15].

Все пациенты, получающие базисную терапию, должны быть обеспечены препаратами для купирования острых жизнеугрожающих атак. Отработанных рекомендаций по лечению НАО без дефицита C1-ингибитора нет, рекомендован подбор индивидуальной терапии для купирования, при тяжелых жизнеугрожающих атаках рекомендовать использование икатибанта и оценить его эффективность.

В случае НАО-XII хороший эффект отмечен от использования контрацептивов прогестеронового ряда у женщин детородного возраста.

При проведении долгосрочной профилактики тяжесть течения заболевания у пациентов необходимо оценивать на каждом визите. Для этой цели могут использоваться шкала активности ангиоотеков (AAS) и опросник для оценки качества жизни пациентов с ангиоотеками (AE-QoL) (см. подраздел «Крапивница»). Это позволит оценить эффективность проводимой терапии и оптимизировать ее.

- 1. Аттенуированные андрогены.** В качестве базисной терапии при НАО I и II типа рекомендовано использование 17 $\alpha$ -алкилированных синтетических дериватов: даназол — этот препарат имеет очень высокую эффективность и менее выраженные побочные эффекты. Даназол назначают в стартовой дозе 200–600 мг/сут до полного исчезновения симптомов, а затем постепенно снижают дозу до минимально необходимой для отсутствия клинических проявлений заболевания. Возможна альтернативная схема: начало терапии с небольшой дозы препарата с постепенным увеличением.

В ряде случаев возможно удвоение поддерживающей дозы на короткий период в случае инфекционных заболеваний (начиная с продромального этапа), стрессовых ситуаций (экзамены, переезд, личные переживания), физических нагрузок, менструаций и др.

Абсолютными противопоказаниями к назначению аттенуированных андрогенов являются беременность, рак молочной железы, карцинома простаты, нефротический синдром, выраженная почечная патология. Использование коротких курсов аттенуированных андрогенов у детей не является противопоказанным и, как правило, осложнений не на-

**Таблица 3.** Рекомендуемые схемы фармакотерапии наследственного ангиоотека I, II типов в качестве долгосрочной профилактики

| Препараты                       | Доза   | Контроль показателей<br>(перед началом терапии<br>и 1 раз в 6 мес)  |
|---------------------------------|--|---|
| Аттенуированные андрогены       |  |   |
| Даназол                         | Начальная доза 200–600 мг/сут со снижением до минимально необходимой | <ul style="list-style-type: none"><li>■ При осмотре: стигмы вирилизации, контроль массы тела</li><li>■ Общий анализ крови</li><li>■ Общий анализ мочи</li><li>■ Коагулограмма</li><li>■ Биохимический анализ крови: липидный спектр, печеночные тесты</li><li>■ α-Фетопроtein</li><li>■ УЗИ органов брюшной полости</li><li>■ Консультация уролога/гинеколога</li></ul> |
| Метилтестостерон                | Начальная доза 0,01 г/сут, снижение до 0,005–0,0075 г/сут            |   |
| Антифибринолитические препараты |  |   |
| ε-Аминокапроновая кислота       | Внутрь 4 г 4 раза в сутки  | <ul style="list-style-type: none"><li>■ Общий анализ крови</li><li>■ Общий анализ мочи</li><li>■ Коагулограмма</li><li>■ Биохимический анализ крови: печеночные тесты, показатели работы почек, КФК</li><li>■ Консультация офтальмолога</li></ul>   |
| Транексамовая кислота           | Внутрь по 1–1,5 г 4 раза в сутки                                     |   |
| Ингибитор С1 донорский          |  |   |
| Беринерт                        | 20 МЕ/кг массы тела 2 раза в неделю                                  | <ul style="list-style-type: none"><li>■ Общий анализ крови</li><li>■ Общий анализ мочи</li><li>■ Коагулограмма</li><li>■ Биохимический анализ крови: печеночные тесты, показатели работы почек</li><li>■ Серологическое исследование на ВИЧ, вирус гепатита В, С, парвовирус В19</li></ul>  |

блюдается. Базисная терапия аттенуированными андрогенами у детей проводится строго по жизненным показаниям с подбором минимально необходимой дозы. При длительных курсах у женщин может отмечаться нарушение менструального цикла, но он нормализуется после отмены препарата. Остальные осложнения, такие как себорея, акне, гирсутизм, гепатотоксичность, артериальная гипертензия и др., не являются противопоказаниями к назначению, если это жизненно необходимо, и нивелируются симптоматической терапией или снижением дозы до минимально необходимой. Следует с осторожностью назначать аттенуированные андрогены вместе с другими препаратами, обладающими гепатотоксичными свойствами, в особенности со статинами. Катего-

рически запрещено назначение аттенуированных андрогенов вместе с симвастатином.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2).**

- 2. Антифибринолитики** менее эффективны по сравнению с аттенуированными андрогенами, однако в ряде случаев позволяют контролировать симптомы НАО I и II типа. Противопоказания и побочные эффекты представлены в табл. 4. Транексамовую кислоту назначают в стартовой дозе 4 г/сут, а  $\epsilon$ -аминокапроновую кислоту — в дозе 12–16 г/сут с последующим снижением до минимальной необходимой суточной дозы.

**Таблица 4.** Абсолютные противопоказания к применению и побочные эффекты антифибринолитиков

| Абсолютные противопоказания        | Побочные эффекты                  |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| Тромбозы или угроза их развития    | Некролиз мышц                     |
| Нарушения зрения и цветовосприятия | Диарея, боли в животе             |
|                                    | Слабость, постуральная гипотензия |
|                                    | Дисменорея                        |
|                                    | Тромбозы                          |
|                                    | Мышечные судороги                 |

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2).**

- 3. Базисная терапия С1-ингибитором** рекомендована детям при тяжелом течении НАО I и II типа, неэффективности другой терапии, частых жизнеугрожающих атаках и беременным: беринерт 20 МЕ/кг массы тела больного 2 раза в неделю, при стабилизации состояния возможно более редкое использование. Из всех препаратов, используемых для долгосрочной профилактики, донорский ингибитор С1-эстеразы обладает наибольшей эффективностью и наилучшим профилем безопасности.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2).**

### Краткосрочная профилактика

Учитывая то, что механическое воздействие может привести к развитию жизнеугрожающих отеков у пациентов с НАО I и II типов, перед проведением хирургических вмешательств (как срочных, так и плановых), стоматологических манипуляций или инвазивных исследований следует проводить премедикацию [1, 3, 5, 7, 13–16].

- 1. При срочном оперативном вмешательстве** в качестве премедикации необходимо ввести внутривенно: концентрат донорского ингибитора С1-эстеразы человека (беринерт) 1000 МЕ в/в для взрослого или 15–30 МЕ/кг для ребенка, при отсутствии С1-ингибитора —

свежзамороженную плазму 250 мл для взрослого или 5,0–10,0 мл/кг для ребенка за 1–6 ч до процедуры.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2).**

**2. При подготовке к плановому оперативному вмешательству, перед инвазивными и рентгеноконтрастными методами, экстракцией зубов:**

- ✧ ввести внутривенно: ингибитор С1-эстеразы донорский (беринерт) 1000 МЕ в/в (для взрослого) или 15–30 МЕ/кг (для ребенка) или даназол 200 мг/сут за 5 дней до и 2–3 дня после оперативного вмешательства (если пациент находился на базисной терапии даназолом, то дозу увеличивают в 2 раза от исходной) с дальнейшей отменой или переходом на прежнюю дозу базисной терапии;
- ✧ при невозможности приема даназола и недоступности ингибитора С1-эстеразы — ввести 250 мл свежзамороженной плазмы за 1–6 ч до процедуры;
- ✧ во время проведения оперативного лечения иметь препараты для купирования жизнеугрожающих отеков: икатибант (фиразир) или ингибитор С1 эстеразы донорский (беринерт) для купирования не менее двух атак;
- ✧ перед проведением стоматологических манипуляций — в дополнение к указанным препаратам полоскание полости рта 5% раствором аминокaproновой кислоты.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2).**

## **ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

При АО в области гортани: необходимо сохранить проходимость дыхательных путей, при необходимости проводят экстренную интубацию или трахеостомию [1, 12].

## **Реабилитация**

Не разработана.

## **Профилактика и диспансерное наблюдение**

### **ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА**

Невозможна.

### **ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА**

- Запрещено использование ингибиторов АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (эпросартан, телмисартан, валсартан).
- Запрещено использование препаратов, содержащих эстрогенные гормоны.



- Проведение премедикации перед планируемыми оперативными вмешательствами и стоматологическими манипуляциями.
- Генетическое консультирование и пренатальная диагностика.
- С осторожностью назначать активаторы плазминогена (стрептокиназа, алтеплаза, актилизе и др.).
- Необходимо избегать необоснованных оперативных вмешательств и других травм, простудных заболеваний, стрессовых ситуаций, воздействия холодового фактора, интенсивной физической нагрузки.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2).**

## **Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома**

### **ПРОГНОЗ**

- Отек гортани при непроведении своевременной и адекватной терапии фатален.
- Прогноз благоприятный при адекватной пожизненной терапии.
- Высокая (до 30%) вероятность рождения ребенка с НАО.

### **СКРИНИНГ (РОДИТЕЛЕЙ, БРАТЬЕВ, СЕСТЕР, ДЕТЕЙ ПАЦИЕНТА С НАСЛЕДСТВЕННЫМ АНГИООТЕКОМ)**

- Исследование уровня С1-ингибитора и его функциональной активности в пуповинной крови неинформативно, так как эти показатели снижены у 30–50% здоровых новорожденных.
- Исследования уровня и функциональной активности С1-ингибитора проводить не ранее 1 года жизни (лучше 5 лет).
- Генетическое обследование — наиболее предпочтительный метод обследования для подтверждения диагноза. Возможен поиск мутации в образце пуповинной крови.

При выявлении определенной мутации у пациента, отвечающей за развитие НАО, генетический поиск у родственников можно ориентировать прежде всего на выявления той же мутации.

### **БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ**

Препаратом выбора при беременности и в период лактации как для купирования атак, так и в случае необходимости долгосрочной профилактики является донорский ингибитор С1-эстеразы. У пациенток с НАО I и II типа могут быть использованы антифибринолитики (под контролем коагулограммы и плацентарного кровотока, однако эффективность их существенно ниже (приложение Б)). Назначение даназола противопоказано в течение всего периода беременности и лактации. Беременность необходимо вести под совместным наблюдением акушера-гинеколога и аллерголога-иммунолога. Родоразрешение по акушерским

показаниям. Риск развития атаки во время естественных родов незначительный, в этом случае премедикация не является обязательной, если есть в доступности С1-ингибитор, который вводится при необходимости акушерами. Если в III триместре отмечались частые атаки или в случаях, когда женщина описывает атаки в области гениталий при механическом воздействии, премедикация обязательна [1, 2, 17, 18].

Не рекомендуется:

- использовать высокие дозы системных ГКС, антигистаминных препаратов, несмотря на отсутствие эффекта;
- назначать андрогены беременным, кормящим и больным раком предстательной железы [1, 2, 17];
- назначать антифибринолитические препараты пациентам с гиперкоагуляционными состояниями и склонностью к тромбозам [1, 3, 5, 7, 13];
- запрещено использование препаратов, содержащих эстрогены, иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II [1, 3, 5, 7, 13,...18];
- продолжать медикаментозную терапию вместо своевременной интубации или трахеостомии (редко коникотомии) при выраженном отеке гортани.

Дальнейшее ведение:

- в случае возникновения периферических отеков, не оказывающих серьезного влияния на повседневную активность и трудоспособность больных, требуется только динамическое наблюдение, соблюдение общих рекомендаций врача. При возникновении частых периферических отеков — решение вопроса о назначении плановой терапии;
- при отеке языка, верхних дыхательных путей, появлении затруднения дыхания больным необходимо срочно обратиться в ближайшее лечебное учреждение;
- пациенты должны иметь при себе «паспорт больного наследственным ангиоотечком (дефект в системе комплемента — D84.1)» с информацией о заболевании и рекомендациями по оказанию неотложной помощи при обострении (см. Приложение Г);
- данные о группе крови и резус-факторе.

## Организация медицинской помощи

### ПОКАЗАНИЯ К ПЛАНОВОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Отсутствуют.

### ПОКАЗАНИЯ К ЭКСТРЕННОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

- Серьезные угрожающие жизни осложнения АО:
  - ✧ асфиксия — отек языка, отек верхних дыхательных путей;
  - ✧ «острый живот» — отек органов брюшной полости и малого таза.
- Отсутствие или недостаточный эффект амбулаторного лечения [3].

### ПОКАЗАНИЯ К ВЫПИСКЕ ПАЦИЕНТА ИЗ СТАЦИОНАРА

- Купирование отека.

## Критерии оценки качества медицинской помощи

**Таблица 5.** Критерии оценки качества медицинской помощи при наследственном ангионевротическом отеке

| №  | Критерии качества  | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
|----|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 1  | Все отеки, приводящие к недееспособности или дисфункции, отеки головы, лица, шеи, а также тяжелые абдоминальные атаки должны быть купированы                                     | D                                   | Сильный                             |
| 2  | Все атаки должны быть купированы как можно раньше  | D                                   | Сильный                             |
| 3  | Для купирования тяжелой атаки должен быть использован икатибант и/или ингибитор эстеразы C1-ингибитора донорский   | A                                   | Сильный                             |
| 4  | Для купирования тяжелой атаки в случае отсутствия икатибанта и ингибитора эстеразы C1 донорского должна быть использована свежемороженая плазма                                  | D                                   | Сильный                             |
| 5  | Все пациенты должны быть обеспечены препаратами для купирования двух атак  | D                                   | Сильный                             |
| 6  | Пациент с отеком верхних дыхательных путей должен быть госпитализирован в медицинское учреждение, где есть отделение реанимации и интенсивной терапии, а также ЛОР-отделение     | D                                   | Сильный                             |
| 7  | Пациенту с отеком верхних дыхательных путей в случае отсутствия препаратов для купирования отека или отсутствия эффекта от проводимой терапии должна быть выполнена трахеостомия | D                                   | Сильный                             |
| 8  | Пациент с абдоминальной атакой должен быть консультирован хирургом   | D                                   | Сильный                             |
| 9  | Консультация аллерголога-иммунолога для определения показаний к базисной терапии   | D                                   | Сильный                             |
| 10 | Неотложная терапия НАО проводится без отмены препаратов базисной терапии   | D                                   | Сильный                             |

Окончание табл. 5

| №  | Критерии качества  | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
|----|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 11 | Краткосрочная профилактика должна быть назначена перед всеми инвазивными манипуляциями и методами исследования, оперативными вмешательствами и стоматологическими манипуляциями  | D                                   | Сильный                             |
| 12 | Во время проведения инвазивных манипуляций и методов исследования, оперативных вмешательств и стоматологических манипуляций необходимо иметь препараты для купирования жизнеугрожающих отеков: икатибант и/или ингибитор C1-эстеразы донорский | D                                   | Сильный                             |

## Список литературы

1. Craig T., Aygören-Pürsün E., Bork K. et al. WAO Guideline for the management of hereditary angioedema // World Allergy Organ J. 2012. Vol. 5, N 12. P. 182–199. doi: 10.1097/WOX.0b013e318279affa.
2. Ильина Н.И., Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х., Шмаков Р.Г. и др. Ведение больных с первичным иммунодефицитом в акушерстве: методические рекомендации для врачей / под ред. Р.М. Хаитова, Г.Т. Сухих. М.: Фармарус принт медиа, 2012.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с ангионевротическим отеком. Утверждено РААКИ в 2013 г. М., 2013. С. 17–25.
4. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Н.И. Ильиной, Р.М. Хаитова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 461–482.
5. Аллергология: фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей / под ред. Р.М. Хаитова. М.: E-noto, 2013. С. 277–287.
6. Maurer M., Magerl M. Hereditary angioedema: an update on available therapeutic options // J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2010. Vol. 8, N 9. P. 663–672. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07450.x. Epub 2010 Jun 29.
7. Bork K. Pasteurized and nanofiltered, plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of hereditary angioedema // Immunotherapy. 2014. Vol. 6, N 5. P. 533–551. doi: 10.2217/imt.14.33. Epub 2014 Mar 17.
8. Bowen T., Cicardi M., Farkas H., Bork K. et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema // Allergy Asthma Clin. Immunol. 2010. Vol. 6, N 1. P. 24. doi: 10.1186/1710-1492-6-24.
9. Caballero T., Baeza M.L., Cabañas R., Campos A. et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated

by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema; Grupo Español de Estudio del Angioedema mediado por Bradicini-na // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2011. Vol. 21, N 5. P. 422–441; quiz P. 333–347.

10. Cicardi M., Aberer W., Banerji A., Bas M. et al.; HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group // *Allergy*. 2014. Vol. 69, N 5. P. 602–616. doi: 10.1111/all.12380. Epub 2014 Mar 27.

11. Bradykinin-mediated angioedema // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. P. 621–622. doi: 10.1056/NEJM200208223470820.

12. Клиническая аллергология: руководство для практических врачей / под ред. Р.М. Хаитова. М.: МЕДпресс-информ, 2002. С. 342–360.

13. Betschel S., Badiou J., Binkley K., Hébert J. et al. Canadian hereditary angioedema guideline // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2014. Vol. 10, N 1. P. 50. doi: 10.1186/1710-1492-10-50. eCollection 2014.

14. Caballero T., Baeza M.L., Cabañas R., Campos A. et al.; Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema (SGBA). Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations // *J. Investig. Allergol Clin. Immunol.* 2011. Vol. 21, N 6. P. 422–441; quiz P. 442–443.

15. Cicardi M., Craig T.J., Martínez-Saguer I., Hébert J. et al. Review of recent guidelines and consensus statements on hereditary angioedema therapy with focus on self-administration // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013. Vol. 161, suppl. 1. P. 3–9. doi: 10.1159/000351232. Epub 2013 May 28.

16. Cicardi M., Bork K., Caballero T., Craig T. et al.; HAWK (Hereditary Angioedema International Working Group). Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group // *Allergy*. 2012. Vol. 67, N 2. P. 147–157. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02751.x. Epub 2011 Nov 30.

17. Farkas H., Zotter Z., Csuka D., Szabó E. et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor — a long-term survey // *Allergy*. 2012. Vol. 67, N 12. P. 1586–1593. doi: 10.1111/all.12032. Epub 2012 Oct 1.

18. Caballero T1., Farkas H., Bouillet L., Bowen T. et al.; C-1-INH Deficiency Working Group. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 129, N 2. P. 308–320. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.025. Epub 2011 Dec 24.

19. Maurer M., Magerl M., Ansotegui I., Aygören-Pürsün E. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema — the 2017 revision and update // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 8. P. 1575–1596. doi: 10.1111/all.13384. Epub 2018 Mar 12.

## Приложения

### ПРИЛОЖЕНИЕ А1. СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

#### Главные редакторы

1. **Хаитов Рахим Мусаевич** — академик РАН, председатель профильной комиссии по аллергологии и иммунологии, президент РААКИ, научный руководитель ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Тел.: 8 (499) 617-78-44.
2. **Ильина Наталья Ивановна** — вице-президент РААКИ, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по клинической работе — главный врач. Тел.: 8 (499) 617-08-00.

#### Авторы

1. **Латышева Татьяна Васильевна** — д-р мед. наук, профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФПДО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заведующая отделением иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Тел.: 8 (499) 617-80-85.
2. **Латышева Елена Александровна** — старший научный сотрудник отделения иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической иммунологии факультета МБФ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Тел.: 8 (499) 612-77-73.

#### Рабочая группа

1. **Вишневая Елена Александровна** — заместитель директора по научной работе НИИ педиатрии, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, канд. мед. наук. Тел.: 8 (499) 783-27-93.
2. **Данилычева Инна Владимировна** — ведущий научный сотрудник отделения аллергологии и иммунотерапии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, канд. мед. наук. Тел.: 8 (499) 618-28-75.
3. **Демко Ирина Владимировна** — главный внештатный аллерголог-иммунолог Красноярского края, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Красноярский медицинский университет» Минздрава России. Тел.: 8 (913) 507-84-08.
4. **Пампура Александр Николаевич** — руководитель отдела аллергологии и клинической иммунологии ОСП «НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, д-р мед. наук, профессор. Тел.: 8 (926) 227-68-10.
5. **Сетдикова Наиля Харисовна** — ведущий научный сотрудник отделения иммунопатологии клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, врач аллерголог-иммунолог высшей категории, д-р мед. наук, доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФПДО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Тел.: 8 (499) 612-88-29.

6. **Сизязкина Людмила Петровна** — главный внештатный аллерголог-иммунолог Ростовской области и Южного федерального округа, заведующий кафедрой аллергологии-иммунологии «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, д-р мед. наук, профессор. Тел.: 8 (861) 268-49-56.
7. **Фассахов Рустем Салахович** — главный внештатный аллерголог-иммунолог Республики Татарстан и Приволжского федерального округа, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой аллергологии-иммунологии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России. Тел.: 8 (843) 521-48-26.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ А2. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ**

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:** доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных по классификации, диагностике и лечению ПИД, использованию иммуноглобулинов EMBASE и PubMed/MEDLINE, Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency // Front Immunol. 2014. Vol. 5. P. 162, Primary immunodeficiencies of the B lymphocyte J. of Medicine and Life. 2010. Vol. 3, N 1. P. 60–63. International Consensus (ICON) document: Common variable immunodeficiency disorders // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2016. Vol. 4. P. 38–59. Joint task force on practice parameters, representing the american academy of allergy, asthma & immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency // J. Allergy Clin. Immunol. 2015. Vol. 136, N 5. P. 1186–1205. Classification of primary immunodeficiency diseases by International Union of Immunologic Societies (IUIS) Expert Committee on Primary Immunodeficiency 2011 Clin. and Experimental. Immunology. 2012. Vol. 168. P. 58–59, ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006–2008 // Clin. Exp. Immunol. 2009 Sep. Vol. 157, Suppl 1. P. 3–11, Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence // J. Allergy Clin. Immunol. 2017 Mar. Vol. 139, N 3S. P. S1–S46, International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity // J. Clin. Immunol. 2018 Jan. Vol. 38, N 1. P. 96–128.

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 6).

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств: настоящие клинические рекомендации основаны на доказательствах, ранжированы по уровню достоверности (табл. 6). Выделяли четыре уровня достоверности данных — А, В, С и D.

**Таблица 6.** Рейтинговая схема оценки достоверности данных

| <b>Уровень достоверности</b> |                              | <b>Описание уровней достоверности</b>  |
|------------------------------|------------------------------|--|
| A                            | Высокая достоверность        | Основана на заключениях систематических обзоров рандомизированных контролируемых испытаний. Систематический обзор получают путем системного поиска данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения результатов методом метаанализа |
| B                            | Умеренная достоверность      | Основана на результатах по меньшей мере нескольких независимых рандомизированных контролируемых клинических испытаний  |
| C                            | Ограниченная достоверность   | Основана на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации  |
| D                            | Неопределенная достоверность | Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют   |

**Таблицы доказательств:** таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

**Экономический анализ:** анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Метод валидации рекомендаций:**

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

**Описание метода валидации рекомендаций:** настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки их важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

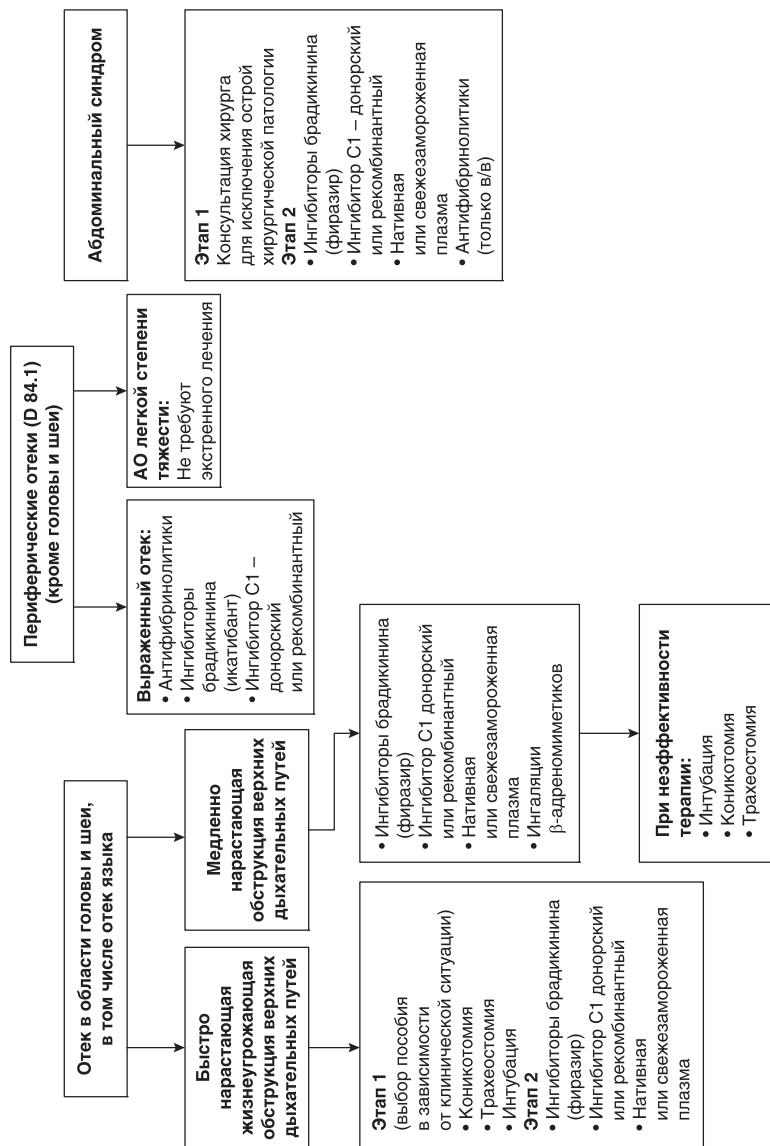


Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, вносимые в рекомендации изменения регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

**Консультация и экспертная оценка:** последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Конгрессе \_\_\_\_\_ 2018 г. Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РААКИ для того, чтобы лица, не участвующие в Конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

# **ПРИЛОЖЕНИЕ Б. АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЯ ВРАЧА**



**Рис. 3.** Алгоритм оказания экстренной помощи при развитии ангиотека в зависимости от локализации при наследственном ангиотеке

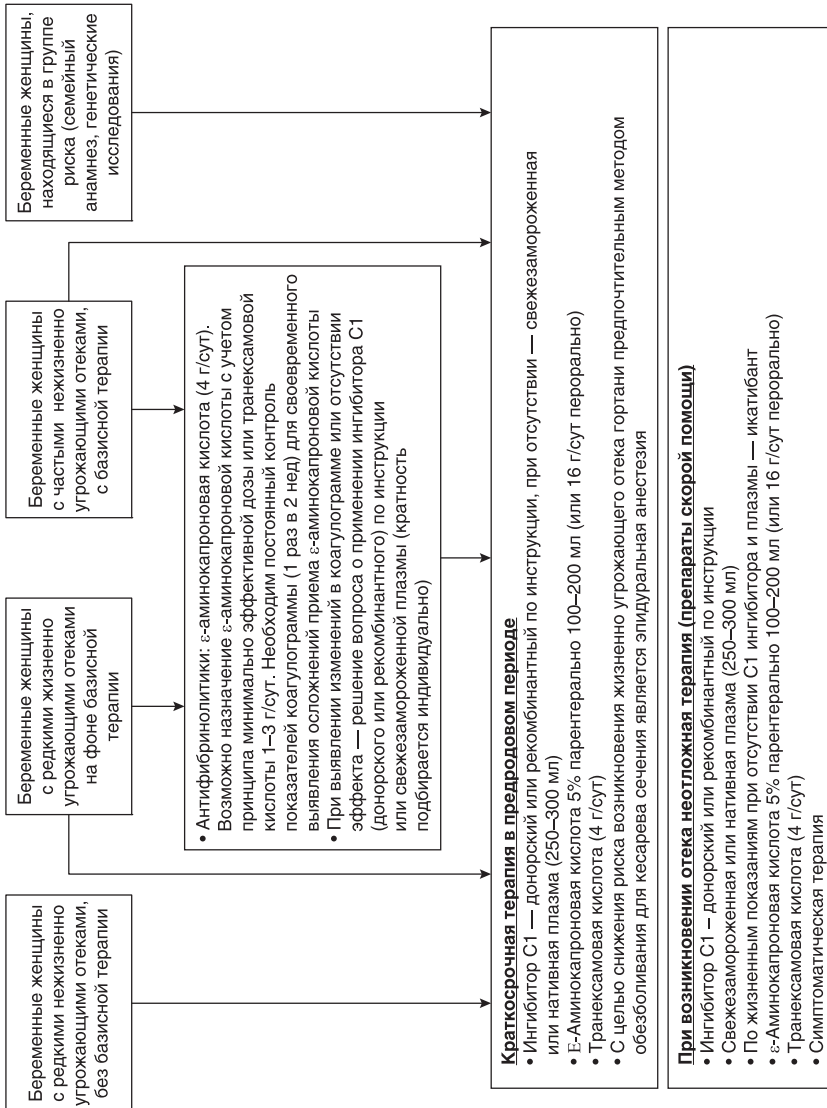


Рис. 4. Тактика ведения пациентов с наследственным ангиоотеком при беременности

## **ПРИЛОЖЕНИЕ В. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА**

Наследственный ангиоотек (НАО) — редкое заболевание, связанное со снижением или недостаточной функциональной активностью C1-ингибитора системы комплемента человека 2, что приводит к развитию частых отеков различных частей тела: рук, ног, лица, брюшной полости, гортани.

Отеки органов брюшной полости выражаются сильными болями в животе, тошнотой, рвотой, жидким стулом и нередко ошибочно трактуются как отравление или острая хирургическая патология, что приводит к необоснованным хирургическим вмешательствам. Отеки гортани могут привести к удушью, поэтому они потенциально опасны для жизни, при их развитии обязательна госпитализация в многопрофильный стационар.

НАО — это наследственное заболевание. При обнаружении заболевания у одного из членов семьи все остальные должны быть обследованы. У четверти пациентов нет предшествующего семейного анамнеза болезни. Риск наследования НАО ребенком равен 50%.

Пациенты должны быть обеспечены препаратами для купирования отеков и обучены технике их введения. Препараты для купирования отеков должны всегда находиться при пациенте.

Пациентам запрещено применение ингибиторов АПФ/блокаторов АТ-рецепторов, эстрогенсодержащих препаратов (контрацептивов, заместительной гормональной терапии), так как данные препараты могут привести к появлению отеков (в том числе жизнеугрожающей локализации).

Рекомендуется избегать механического воздействия (давление, ушиб и т.д.) на мягкие ткани и слизистые оболочки. Категорически запрещены занятия, связанные с физическим, механическим, психоэмоциональным напряжением, переохлаждением. Противопоказана работа, сопряженная с высокой физической нагрузкой, опасностью травматизации. Все указанные факторы могут приводить к обострению заболевания, появлению отеков (в том числе жизнеугрожающей локализации).

Необходимы своевременная и адекватная коррекция любой сопутствующей патологии, в том числе эндокринных, неврологических нарушений, регулярная санация очагов хронической инфекции, так как обострение любой сопутствующей патологии может привести к утяжелению течения основного заболевания.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ Г. ПАСПОРТ БОЛЬНОГО НАСЛЕДСТВЕННЫМ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИМ ОТЕКОМ (ДЕФЕКТ В СИСТЕМЕ КОМПЛЕМЕНТА — D84.1)**

Владелец данного документа страдает редким жизнеугрожающим заболеванием: дефект в системе комплемента (D84.1) — наследственный ангиоотек (НАО). Клиническим проявлением является развитие отеков

различной локализации, в том числе жизнеугрожающих (абдоминальных, отеков гортани).

ФИО

ДАТА РОЖДЕНИЯ

НОМЕР СТРАХОВОГО ПОЛИСА

ГРУППА КРОВИ И РЕЗУС-ФАКТОР

ДОМАШНИЙ АДРЕС

ФИО РОДСТВЕННОГО

ТЕЛЕФОН РОДСТВЕННОГО

ФИО ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА

КОНТАКТНЫЙ НОМЕР ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА ДЛЯ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ

Паспорт выдан в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России .....(число)

Подпись врача, выдавшего удостоверение

Печать

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ:

- 1) при возникновении **ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ** отеков в области головы, шеи и выраженного абдоминального синдрома ввести **икатибант 30 мг п/к или ингибитор С1-эстеразы человека 20 МЕ/кг в/в медленно**. При отсутствии указанных препаратов необходимо ввести свежезамороженную плазму 250,0 (500,0) мл. Эффективность терапии может снижаться при позднем начале лечения;
- 2) **использование антигистаминных препаратов, системных ГКС, эпинефрина для купирования отека нецелесообразно ввиду отсутствия эффективности;**
- 3) при отсутствии/недостаточном эффекте от терапии пациент должен быть срочно госпитализирован, при отеке гортани обоснованна ранняя трахеостомия/коникотомия;
- 4) по жизненным показаниям запрещено использование ингибиторов АПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина II, эстрогенсодержащих препаратов;
- 5) премедикация при срочном оперативном вмешательстве: старше 12 лет: ингибитор С1-эстеразы человека 1000 МЕ в/в, при отсутствии — свежезамороженная плазма 250,0 мл, дети: 15–30 МЕ/кг массы тела за 1–6 ч до процедуры. Необходимо обеспечить наличие препаратов для купирования жизнеугрожающих отеков во время проведения оперативного вмешательства (см п. 1).

# **ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ АНТИТЕЛ**

## **Ключевые слова**

Первичный иммунодефицит, общая переменная иммунная недостаточность, заместительная терапия, иммуноглобулины для внутривенного введения, агаммаглобулинемия, гипогаммаглобулинемия.

## **Термины и определения**

Первичные иммунодефициты (ПИД) с преимущественным нарушением синтеза антител представляют собой генетически детерминированные заболевания, характеризующиеся нарушением процесса антителообразования в ответ на перенесенную инфекцию или вакцинацию.

## **Краткая информация**

### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

ПИД с преимущественным нарушением синтеза антител представляют собой генетически детерминированные заболевания, характеризующиеся нарушением процесса антителообразования в ответ на перенесенную инфекцию или вакцинацию.

### **ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ**

В основе развития ПИД с нарушением синтеза антител лежит генетический дефект, приводящий к нарушению дифференцировки В-лимфоцитов. В случаях наследственных агаммаглобулинемий имеет место нарушение на ранних этапах развития, следствием чего является низкое количество/отсутствие В-лимфоцитов в периферической крови и лимфоидных органах и снижение всех классов иммуноглобулинов. В случае общей переменной иммунной недостаточности нарушения могут возникать на любом этапе развития В-лимфоцита, поэтому и количество В-лимфоцитов, и уровни иммуноглобулинов, и способность к антителообразованию у разных пациентов имеют достаточно широкую переменность.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Дефекты с преимущественным нарушением синтеза антител представляют собой самую распространенную форму ПИД (около 60% всех пациентов, страдающих ПИД) [1].

Частота встречаемости различных форм ПИД с нарушением синтеза антител варьирует в широких пределах и зависит от формы ПИД.

## КОДЫ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ 10-ГО ПЕРЕСМОТРА

- D80. Иммунодефициты с преимущественной недостаточностью антител.
  - ✧ D80.0. Наследственная гипогаммаглобулинемия.
  - ✧ D80.1. Несемейная гипогаммаглобулинемия.
  - ✧ D80.2. Избирательный дефицит иммуноглобулина A (IgA).
  - ✧ D80.3. Избирательный дефицит подклассов иммуноглобулина G (IgG).
  - ✧ D80.4. Избирательный дефицит иммуноглобулина M (IgM).
  - ✧ D80.5. Иммунодефицит с повышенным содержанием иммуноглобулина M (IgM).
  - ✧ D80.6. Недостаточность антител с близким к норме уровнем иммуноглобулинов или с гипериммуноглобулинемией.
  - ✧ D80.7. Преходящая гипогаммаглобулинемия детей.
  - ✧ D80.8. Другие иммунодефициты с преимущественным дефектом антител.
  - ✧ D80.9. Иммунодефицит с преимущественным дефектом антител неуточненный.
- D83. Общий переменный иммунодефицит (ОВИН).
  - ✧ D83.0. Общий переменный иммунодефицит с преобладающими отклонениями в количестве и функциональной активности В-клеток.
  - ✧ D83.1. Общий переменный иммунодефицит с преобладанием нарушений иммунорегуляторных Т-клеток.
  - ✧ D83.2. Общий переменный иммунодефицит с аутоантителами к В- или Т-клеткам.
  - ✧ D83.8. Другие общие переменные иммунодефициты.
  - ✧ D83.9. Общий переменный иммунодефицит неуточненный.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Международная классификация ПИД, основанная на генетическом дефекте, приводящем к развитию симптомов ПИД [2].

1. Выраженное снижение всех классов иммуноглобулинов с существенным снижением или практически полным отсутствием В-клеток, агаммаглобулинемия:
  - a) дефицит брутоновской тирозинкиназы (Х-сцепленная агаммаглобулинемия, ген ВТК);
  - b) дефицит  $\mu$ -тяжелой цепи (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген IGНМ);
  - c)  $\lambda 5$ -дефицит (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген *IGLL1*);
  - d) Ig $\alpha$ -дефицит (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген *CD79A*);

- e) Ig $\beta$ -дефицит (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген *CD79B*);
  - f) BLNK-дефицит (белок, связывающий Btk) (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген *BLNK*);
  - g) PIK3R1-дефицит (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген *PIK3R1*);
  - h) дефицит фактора транскрипции E47 (фактор контроля развития В-клеток) (аутосомно-доминантный тип наследования, ген *TCF3*).
2. Выраженное снижение двух и более классов иммуноглобулинов с нормальным или сниженным количеством В-лимфоцитов (фенотип ОВИН):
- a) ОВИН (тип наследования вариабелен, ген неизвестен);
  - b) PIK3CD (тип наследования аутосомно-доминантный, ген *PIK3CD*);
  - c) дефицит PIK3R1 (тип наследования аутосомно-доминантный, ген *PIK3R1*);
  - d) дефицит PTEN (тип наследования аутосомно-доминантный, ген *PTEN*);
  - e) дефицит CD19 (трансмембранный белок, участвующий в передаче сигнала через В-клеточный рецептор) (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген *CD19*);
  - f) дефицит CD81 (трансмембранный белок, участвующий в передаче сигнала через В-клеточный рецептор) (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген *CD81*);
  - g) дефицит CD20 (поверхностный рецептор В-лимфоцитов, участвующий в дифференцировке В-клеток и формировании плазмочитов) (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген *MS4A1*);
  - h) дефицит CD21 (является частью комплекса CD19) (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген *CR2*);
  - i) дефицит TACI (рецептор В-лимфоцитов семейства ФНО для факторов активации и пролиферации В-клеток) (аутосомно-рецессивный или аутосомно-доминантный тип наследования, ген *TACI*);
  - j) дефицит BAFF-рецептора (фактор активации В-лимфоцитов) (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген *BAFF-R*);
  - k) TWEAK (протеин семейства ФНО, участвующий в регуляции апоптоза) (аутосомно-доминантный тип наследования, ген *TNFSF12*);
  - l) дефицит маннозилолигосахарид глюкозидазы (MOGS) (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген *MOGS*);
  - m) дефицит TRNT1 (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген *TRNT1*);
  - n) дефицит TTC37 (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген *TTC37*);
  - o) дефицит NFKB1 (аутосомно-доминантный тип наследования, ген *NFKB1*);
  - p) дефицит NFKB2 (аутосомно-доминантный тип наследования, ген *NFKB2*);
  - q) дефицит IKAROS (аутосомно-доминантный тип наследования, ген *IKZF1*);
  - r) дефицит IRF2BP2 (аутосомно-доминантный тип наследования, ген *IRF2BP2*);
  - s) дефицит ATRP6AP1 (Х-сцепленный тип наследования, ген *ATP6AP1*).



3. Выраженное снижение сывороточных IgG и IgA при нормальном/повышенном уровне IgM и нормальном количестве В-клеток (гипер-М):
  - a) дефицит AID (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген *AICDA*);
  - b) дефицит UNG (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген *UNG*);
  - c) INO80 (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген *INO80*);
  - d) MSH6 (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген *MSH6*).
4. Дефицит изотипа иммуноглобулинов или легких цепей при нормальном количестве В-лимфоцитов:
  - a) мутации и делеции тяжелых цепей иммуноглобулинов (аутосомно-рецессивный тип наследования, мутация или делеция 14q32);
  - b) дефицит κ-цепи (аутосомно-рецессивный тип наследования, ген *IGKC*);
  - c) дефицит подклассов IgG (тип наследования неизвестен, ген неизвестен);
  - d) сочетание дефицита IgA с дефицитом подклассов IgG (тип наследования неизвестен, ген неизвестен);
  - e) селективный IgA (тип наследования неизвестен, ген неизвестен);
  - f) дефицит специфических антител при нормальном уровне иммуноглобулинов и нормальном количестве В-лимфоцитов (тип наследования неизвестен, ген неизвестен);
  - g) транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста с нормальным уровнем В-лимфоцитов (тип наследования неизвестен, ген неизвестен);
  - h) CARD11 (тип наследования аутосомно-доминантный, ген *CARD11*);
  - i) селективный дефицит IgM (тип наследования неизвестен, ген неизвестен).

Классификация IUIS основана на выявляемом генетическом дефекте, отражает современное представление о проблеме, однако в рутинной практике в России в настоящее время используется классификация МКБ-10 (см. выше).

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для больных ПИД клиническая картина заболевания полиморфна и может проявляться [3]:

- рецидивирующими синопульмональными инфекциями, торпидными к стандартным схемам терапии;
- рецидивирующими гнойными отитами;
- стойким диарейным синдромом (в том числе с развитием синдрома мальабсорбции);
- инфекционными артритам;
- эпизодами тяжелых системных инфекций (менингит, сепсис);
- симптомами патологической лимфопролиферации (стойкая лимфаденопатия нескольких групп лимфоузлов, спленомегалия, лимфоцитарная инфильтрация легких и других органов, нодулярная гиперплазия слизистой ЖКТ и др.);
- аутоиммунными проявлениями (в первую очередь цитопении);
- гранулематозным воспалением в органах (в первую очередь саркоидоподобные изменения в легких);
- выявление бронхоэктазов, особенно у молодых;
- злокачественные образования лимфоидной ткани.

## Диагностика

Диагноз ПИД с нарушением синтеза антител устанавливается на основании сбора анамнеза, данных физикального осмотра и лабораторного обследования (см. на рис. 1).

### ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

Скрининг пациентов на наличие ПИД проводится на основании выявления клинических симптомов, обусловленных инфекциями и осложнениями иммунной дисрегуляции.

- Рецидивирующие синопульмональные инфекции, торпидные к стандартным схемам терапии.
- Рецидивирующие гнойные отиты.
- Стойкий диарейный синдром (в том числе с развитием синдрома мальабсорбции).
- Инфекционные артриты.
- Эпизоды тяжелых системных инфекций (менингит, сепсис).
- Симптомы патологической лимфопролиферации (стойкая лимфаденопатия нескольких групп лимфоузлов, спленомегалия, лимфоцитарная инфильтрация легких и других органов, нодулярная гиперплазия слизистой ЖКТ и др.).
- Аутоиммунные проявления (в первую очередь, цитопении).
- Гранулематозное воспаление в органах (в первую очередь саркоидоподобные изменения в легких).
- Выявление бронхоэктазов, особенно у молодых.
- Злокачественные образования лимфоидной ткани.

### ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

- Для большинства больных с нарушением синтеза антител характерно нормальное физическое развитие. При раннем дебюте и неадекватной терапии может наблюдаться отставание в росте и массе. Пациенты с тяжелым диарейным синдромом также часто имеют дефицит массы тела.
- Патология периферических лимфоидных органов:
  - а) гипоплазия небных и глоточных миндалин характерна для наследственных агаммаглобулинемий;
  - б) лимфаденопатия, спленомегалия и/или гепатомегалия — для ПИД с клиническим фенотипом общей вариабельной иммунной недостаточности (см. классификацию — выраженное снижение двух и более классов иммуноглобулинов с нормальным или сниженным количеством В-лимфоцитов).
- Наличие признаков хронических инфекционных процессов: например, симптома «барабанных палочек» и «часовых стекол», увеличение переднезаднего размера грудной клетки и др.
- Поражение кожи, напоминающее таковое при системной красной волчанке, может наблюдаться при селективном дефиците IgA; дерматомиозит характерен для больных X-сцепленной агаммаглобулинемией.
- Могут иметь место деформации крупных суставов как следствие перенесенных инфекционных артритов.

## ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и СОЭ.
- Общий анализ мочи.
- Биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, мочеви́на, креатинин, АСТ, АЛТ, ГГТП, ЛДГ, билирубин общий, глюкоза).
- Бактериологические исследования содержимого из очагов инфекции с определением чувствительности к антибиотикам.
- Диагностика вирусных инфекций методом ПЦР (гепатиты В, С, ВИЧ, ЦМВ, ЭБВ). Серодиагностика неинформативна.
- Исследование уровней иммуноглобулинов А, М, G с анализом результатов в соответствии с возрастными нормами.
- При необходимости исключения дефицита селективных антител оценивают титр антител к белковым и полисахаридным антигенам (поствакцинальный или постинфекционный). Исследование поствакцинального ответа в возрасте до 3 лет малоинформативно. При подозрении на иммунодефицит вакцинация живыми вакцинами противопоказана. Для оценки антителообразования на белковые антигены исследуют IgG к дифтерийному и столбнячному анатоксинам или к *Haemophilus influenzae* типа В. Для оценки ответа на полисахаридные антигены применяются пневмококковая и менингококковая вакцины, не содержащие белковых носителей. Оценку способности антителообразования проводят через 3–4 нед после вакцинации. Адекватным приростом является 4-кратное увеличение от исходного уровня. При сомнительных результатах проводят повторную оценку через 3–4 нед. Результаты оценивают с учетом возраста больного.
- Популяции и субпопуляции лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD20, CD56). При постановке диагноза ПИД с фенотипом ОВИН и невозможности объективной оценки способности синтеза антител в ответ на вакцинацию необходимо проведение фенотипирования В-лимфоцитов (CD19+CD27–IgD+, CD19+CD27+IgD+, CD19+CD27+IgD–, CD19+CD38++IgM+, CD19+CD38+++IgM–, CD21low, CD19+CD21lowCD38–).

В табл. 1 представлены нормы иммуноглобулинов для взрослых (коррекция нормальных значений для детей проводится в соответствии с возрастом).

## ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Обязательные инструментальные исследования:

- методом выбора при обследовании органов грудной клетки является компьютерная томография; при отсутствии технической возможности — рентгенография (кратность исследования по клиническим показаниям, но не реже 1 раза в год);
- рентгенография придаточных пазух носа;
- ФВД;
- ЭКГ;
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

**Таблица 1.** Лабораторная диагностика первичных иммунодефицитов с нарушением синтеза антител

|                | Норма        | XLA и другие<br>агаммагло-<br>булинемии | Селектив-<br>ный дефи-<br>цит IgA | Гипер-<br>IgM   | ОВИН  |
|----------------|--------------|---|-----------------------------------|-----------------|---|
| IgA<br>(мг/дл) | 100–350      | <20                                     | <7                                | <7              | Снижение  |
| IgM<br>(мг/дл) | 80–250       | <20                                     | Норма                             | >300            | Снижение или норма  |
| IgG<br>(мг/дл) | 900–<br>1800 | <200                                    | Норма                             | Сниже-<br>ние   | <450–500 мг/дл (у взрос-<br>лых), снижение на 2 стан-<br>дартных отклонения<br>от возрастной нормы<br>(у детей) |
| В-лимф.<br>(%) | 5–19         | <1%                                     | Норма                             | Норма           | Изменения переменны<br>(от нормальных значений<br>до резкого снижения <1%)                                      |
| Т-лимф.        | 55–80%       | Норма                                   | Норма                             | Вари-<br>бельно | Варибельно  |

Дополнительные инструментальные исследования:

- компьютерная томография ППН;
- компьютерная томография органов брюшной полости (по показаниям — с контрастированием);
- фибробронхоскопия (с биопсией по необходимости);
- фиброгастроскопия (с биопсией по необходимости);
- фиброколоноскопия (с биопсией по необходимости);
- УЗИ доступных осмотру лимфоузлов;
- биопсия лимфоузлов, селезенки, легких и других органов (по показаниям).

Кратность исследования определяется клиническими показаниями.

## ИННАЯ ДИАГНОСТИКА

### Молекулярно-генетическое обследование:

- необходимо для последующей возможности проведения пренатально-генетического консультирования в случаях наследственных агаммаглобулинемий. Описанные к настоящему времени мутации, способные привести к развитию различных форм ПИД с нарушением синтеза антител, приведены в подразделе «Классификация». Несмотря на то что в случае ПИД с фенотипом ОВИН причинно-значимые мутации выявляются не более чем в 2–10% случаев [4], генетическое исследование проводить целесообразно, так как выявление моногенного дефекта определяет прогноз и тактику лечения пациента [5];

- перинатальная диагностика основана на молекулярно-генетическом исследовании клеток пуповинной крови и околоплодных вод, а также ворсин хориона.

**Консультации специалистов (по показаниям):**

- пульмонолога;
- гематолога;
- онколога;
- гастроэнтеролога;
- ревматолога;
- отоларинголога.

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

Дифференциальная диагностика проводится с другой патологией, способной привести к снижению уровня иммуноглобулинов:

- заболевания, сопровождающиеся потерей белка (нефротический синдром, экссудативная энтеропатия и др.);
- опухоли лимфоидной ткани (лимфомы, тимомы);
- миелодиспластический синдром;
- ожоги (транзиторная гипогаммаглобулинемия);
- обильные кровопотери (транзиторная гипогаммаглобулинемия);
- побочные эффекты от приема некоторых групп препаратов, способных вызвать временное снижение IgG и IgA [гипотензивные средства (каптоприл), противомаларийные препараты (хлорохин, гидроксихлорохин), противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин), НПВП (диклофенак), сульфасалазин, соли золота, пеницилламин];
- заболевания, способные привести к неконтролируемому инфекционному процессу (сахарный диабет, пороки сердца, васкулиты и др.); анатомические дефекты (стеноз уретры, деформация бронхов и др.);
- нарушение защитных барьеров (экзема, дефекты мукоцилиарного барьера и др.); инородные тела (аспирированное инородное тело, искусственные клапаны, венозные катетеры);
- психические нарушения (патомимия);
- другие генетические заболевания, протекающие с инфекционными проявлениями (муковисцидоз и др.);
- необычные инфекционные факторы (хронические очаги инфекции при отсутствии адекватной терапии, постоянное реинфицирование в результате употребления контаминированной воды, некачественное ингаляционное оборудование, наличие источника инфекции в семье, полирезистентная госпитальная флора и др.).

При развитии симптомов иммунной дисрегуляции дифференциальная диагностика проводится с:

- болезнями, протекающими с гранулематозным воспалением (в первую очередь саркоидозом);
- лимфопролиферативными заболеваниями, сопровождающимися спленомегалией, лимфаденопатией;
- целиакией и другими заболеваниями кишечника с диарейным синдромом;
- цитопениями другой этиологии;
- солидными опухолями.

## Лечение

### КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Основными направлениями в лечении больных ПИД с нарушением синтеза антител являются:

- заместительная терапия донорскими иммуноглобулинами (иммуноглобулин человека нормальный);
- профилактика и/или терапия инфекционных проявлений;
- терапия проявлений иммунной дисрегуляции;
- трансплантация гематопозитических стволовых клеток (при некоторых формах ПИД).

### Заместительная терапия

Все больные с нарушением синтеза антител нуждаются в проведении пожизненной заместительной терапии донорскими иммуноглобулинами (иммуноглобулин человека нормальный). Согласно рекомендациям ВОЗ, препараты различных производителей не могут рассматриваться как эквивалентные. Препараты иммуноглобулина не являются дженериками, так как имеют разный способ производства, состав, содержание IgA и IgM, состав субклассов IgG, способы и количество стадий инактивации и элиминации вирусов. Процесс производства иммунобиологических препаратов влияет на их качество. Таким образом, вопрос клинической эффективности препарата выбора для проведения заместительной терапии является критически важным.

Для достижения наилучшего результата лечения препарат ВВИГ следует подбирать, исходя из индивидуальных особенностей пациента.

***Требования, предъявляемые к препаратам заместительной терапии при лечении ПИД***

- 1) в связи с потенциальным риском развития жизнеугрожающих инфекций, обусловленных парвовирусом В19, у пациентов с ПИД необходимо выбирать препараты иммуноглобулина человека нормального, в инструкции по применению которых указаны этапы вирусной элиминации, включающие инактивацию парвовируса В19;
- 2) учитывая риск развития жизнеугрожающих анафилактических реакций, обусловленных наличием антител к иммуноглобулину класса А, уровень IgA должен быть прописан в инструкции к препарату и не превышать заявленный;
- 3) не рекомендуется применять препараты, в инструкциях которых не имеется четких сведений о содержании IgG ввиду невозможности точного расчета терапевтической дозы;
- 4) содержание подклассов IgG должно быть прописано в инструкции к препарату и соответствовать физиологическому распределению. Подклассы IgG имеют специфическую направленность действия в отношении определенных патогенных возбудителей, в связи с чем только сохранение физиологического процентного соотношения подклассов IgG позволяет обеспечить оптимальный терапевтический эффект;

- 5) для детей грудного возраста следует выбирать препараты иммуноглобулина человека нормального, разрешенного к использованию с рождения, согласно инструкции к препарату.

***Особенности выбора препарата в различных клинических ситуациях [6, 7].***

У детей и лиц пожилого возраста, лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями почек, риском тромбоэмболии, у беременных и в других случаях, требующих ограничения объема инфузии, следует отдавать предпочтение использованию 10% растворов иммуноглобулина человека нормального, которые позволяют уменьшить число осложнений, обусловленных нагрузкой объемом.

Для минимизации осложнений терапии у лиц с сопутствующим сахарным диабетом препаратами выбора являются иммуноглобулины, имеющие в своем составе L-пролин или мальтозу.

Согласно данным международных клинических исследований, препараты, имеющие в своем составе мальтозу в качестве стабилизатора, являются оптимальными для пациентов с факторами риска развития почечной недостаточности (дегидратация, гиперволемия, сепсис, парапротеинемия).

Выбор препарата иммуноглобулина человека нормального должен проводиться с учетом индивидуальной переносимости. Риск развития побочных эффектов возрастает при начале терапии, смене препаратов иммуноглобулина в процессе лечения. Меньший риск побочных эффектов имеют изоосмолярные препараты, а также готовые к введению растворы по сравнению с лиофилизатами. При использовании нескольких флаконов лиофилизированного препарата риск побочных эффектов возрастает.

Пути введения: используются препараты для внутривенного и подкожного применения, которые имеют эквивалентные показатели эффективности, однако риск системных реакций в меньшей степени характерен для ПКИГ. В связи с этим предпочтение подкожному пути введения следует отдавать в следующих ситуациях [6, 8]:

- 1) развитие системных реакций при внутривенном введении иммуноглобулинов;
- 2) у пациентов с затрудненным венозным доступом, в том числе у детей и пожилых;
- 3) у пациентов с энтеропатией в связи с более эффективным поддержанием претрансфузионного уровня за счет более равномерного поддержания уровня IgG в интервалах между введениями;
- 4) при недостаточном насыщении на фоне лечения ВВИГ, так как, по данным литературы, ПКИГ позволяют более эффективно поддерживать концентрацию IgG благодаря фармако-динамическим свойствам и отсутствию выраженных колебаний концентраций в процессе терапии [6].

**Показатели эффективности терапии:**

- 1) достижение контроля над инфекционными проявлениями;
- 2) достижение целевого претрансфузионного уровня IgG не ниже 800 мг/дл.

Заместительная терапия используется в режиме насыщения — 0,6–0,8 г/кг массы тела 1 раз в 3–4 нед. Данный режим введения используется:

- при инициации терапии;
- после перерывов в заместительной терапии более 3 мес;
- во время клинически значимых инфекционных эпизодов.

Поддерживающий режим — 0,4 г/кг 1 раз в 3–4 нед.

Использование ВВИГ в дозе 0,4 г/кг для поддерживающей терапии в большинстве случаев достаточно для достижения желаемого претрансфузионного уровня, хотя могут потребоваться более высокие дозы. Доза иммуноглобулина и кратность введения должны быть индивидуализированы для каждого пациента с учетом сопутствующей патологии (бронхоэктазов, диареи с потерей белка и др.), метаболических особенностей, наличия/отсутствия обострения инфекционного процесса и др.

### Антибиотикотерапия

Все эпизоды клинически значимых инфекций требуют назначения антибактериальной терапии. Обязательным условием успеха антимикробной терапии является ее одновременное применение с заместительной терапией [10]. Сроки антибактериальной терапии должны в 1,5–2 раза (а иногда и более) превышать по продолжительности стандартные схемы лечения. Дозировки антибиотиков подбираются согласно рекомендациям по возрасту и массе тела пациента. Сопровождающая антимикотическая терапия назначается по клиническим показаниям.

Ориентировочные сроки использования антибиотиков различных групп представлены в табл. 2.

**Таблица 2.** Антибактериальные препараты, рекомендуемые для лечения больных с инфекционными заболеваниями при первичном иммунодефиците с дефектом в гуморальном звене

| Антибактериальная терапия (возрастные дозировки)                          | Продолжительность терапии |
|---|---------------------------|
| Цефалоспорины   | 2–4 нед                   |
| Аминогликозиды  | 2–4 нед                   |
| Пенициллиновый ряд: аминопенициллины, защищенные клавуланатом пенициллины | 2–4 нед                   |
| Карбапенемы   | 2 нед                     |
| Сульфаниламиды: комбинированные препараты — ко-тримоксазол + триметоприм  | Больше 1 мес              |

В комплекс лечебных мероприятий больных входит симптоматическая терапия сопутствующей патологии.

В случаях наличия очагов хронической инфекции (бронхоэктазы) обосновано назначение антибактериальной терапии более продолжи-



тельными курсами (в непрерывном или интермиттирующем режиме). Согласно данным рандомизированных международных исследований, препаратом выбора при длительных курсах является азитромицин [11].

### **Коррекция осложнений, обусловленных иммунной дисрегуляцией**

Для коррекции осложнений иммунной дисрегуляции используется иммуносупрессивная и/или таргентная терапия на фоне непрерывного лечения иммуноглобулином человека нормальным. Учитывая малое количество данных, четких рекомендаций относительно схем и дозировок используемых препаратов не существует. В качестве первой линии терапии следует выбрать системные глюкокортикостероиды в среднетерапевтических дозах. Имеются данные об успешном применении таких препаратов, как азатиоприн, микофенолата мофетил, сиролимус, ритуксимаб, инфликсимаб. На фоне проведения иммуносупрессивной терапии необходим тщательный мониторинг вирусных и бактериальных инфекций, начинать терапию необходимо на фоне адекватного насыщения иммуноглобулинами, обязательно контролировать претрансфузионный уровень на фоне лечения и при необходимости проводить корректировку дозы.

### **ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

Проводится из-за осложнений ПИД (при лимфаденитах, абсцессах печени, почек, кожи, парапроктитах и др.).

## **Реабилитация**

Санаторно-курортное лечение по профилю осложнений основного заболевания. Психологическая реабилитация и социальная адаптация.

## **Профилактика и диспансерное наблюдение**

### **ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА**

Для форм ПИД с известным генетическим дефектом возможно проведение:

- пренатального скрининга и медико-генетического консультирования;
- методом перинатального скрининга наследственных агаммаглобулинемий, транзиторной гипогаммаглобулинемии детского возраста, некоторых форм гипер-IgM-синдромов и ОВИН с ранним дебютом является определение TREC и KREC в лимфоцитах. Данный метод позволяет как осуществлять пренатальную диагностику, так и используется в постнатальном периоде, существенно ускоряя сроки постановки диагноза.

### **ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА**

Вторичная профилактика включает следующие мероприятия:

- профилактику инфекционных осложнений;
- раннее выявление и терапию неинфекционных проявлений иммунодефицита;

- исключение воздействия неблагоприятных профессиональных факторов;
- социальную адаптацию больных с ПИД.

## **Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома**

### **ПРОГНОЗ**

Использование регулярной заместительной терапии в адекватной дозе и более агрессивное назначение антибактериальных средств значительно улучшает прогноз заболевания, приближая продолжительность и качество жизни больных к показателям здоровой популяции. Своевременно начатая адекватная заместительная терапия позволяет избежать формирования необратимых изменений в органах, вызванных хроническим течением инфекционного процесса, значительно уменьшить количество эпизодов клинически-значимых инфекций, частоту развития других осложнений, количество госпитализаций. Большинство пациентов с нарушением синтеза антител при своевременно поставленном диагнозе и адекватной терапии не имеют признаков стойкой нетрудоспособности. В мировой литературе имеются данные о проведении трансплантации у пациентов с нарушением синтеза антител (ОВИН) при развитии малигнизации или тяжелой аутоиммунной патологии, торпидной к консервативной терапии. Выживаемость на сегодняшний день составляет около 48%. В случае успешного лечения происходит удовлетворительная реконструкция иммунной системы, позволяющая отменить дальнейшую заместительную терапию.

### **СКРИНИНГ**

- Обследование кровных родственников (родителей, братьев, сестер, детей) пациентов с гуморальными формами ПИД.
- Обследование пациентов, страдающих рецидивирующими инфекциями тяжелого течения, стойким диарейным синдромом, аутоиммунными заболеваниями (в первую очередь цитопениями), пациентов, имеющих симптомы патологической лимфопролиферации и гранулематозного воспаления.

## **Организация медицинской помощи**

### **ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПЛАНОВОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ**

- Первичное установление диагноза при наличии симптомов, характерных для ПИД.
- Проведение заместительной терапии в/в иммуноглобулинами.
- Обострение рецидивирующих гнойно-воспалительных заболеваний бронхолегочной системы, кожи, ЛОР-органов.
- Аутоиммунные осложнения или развитие онкологического заболевания на фоне ПИД.

### **ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ЭКСТРЕННОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ**

- Состояния, угрожающие жизни и требующие экстренного оказания медицинской помощи: геморрагический синдром, сердечно-сосудистая, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность.

### **ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ВЫПИСКИ ПАЦИЕНТА ИЗ СТАЦИОНАРА**

Купирование клинических проявлений (осложнений) у больных с гуморальным иммунодефицитом. Достижение нормализации показателей иммунного статуса и уровня иммуноглобулинов. Поддержание претрансфузионных сывороточных уровней IgG у пациентов не ниже 8,0 г/л (или 800 мг/дл).

Длительность стационарного лечения определяется характером и тяжестью клинических проявлений инфекционных и неинфекционных осложнений ПИД.

### **ИНЫЕ ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**

Нет.

## **Клинические характеристики и подходы к лечению наиболее часто встречающихся форм ПИД с нарушением синтеза антител**

### **НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИИ. БОЛЕЗНЬ БРУТОНА (X-СЦЕПЛЕННАЯ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ D80.0)**

Частота в популяции 1 : 50 000—1 000 000 (85% всех наследственных случаев агаммаглобулинемии) [12].

В основе заболевания лежит нарушение синтеза тирозинкиназы (Btk), принимающей участие в созревании В-лимфоцитов в костном мозге. Следствием дефицита Btk является практически полное отсутствие В-лимфоцитов в периферической крови и периферических лимфоидных органах и резкое снижение всех классов иммуноглобулинов.

Клинические особенности:

- 1) дебют от 6 мес до 1 года жизни ребенка;
- 2) помимо синопульмональных инфекций и гнойных отитов, в клинической картине нередко присутствуют также кожные инфекции, диарейный синдром, инфекционные артриты. Аутоиммунные проявления и злокачественные новообразования встречаются реже, чем при других формах ПИД, но чаще, чем в общей популяции;
- 3) при физикальном обследовании — недоразвитие периферических лимфоидных органов (гипоплазия миндалин, лимфоузлов);
- 4) при лабораторном обследовании — резкое снижение уровня всех классов иммуноглобулинов, значительное уменьшение числа В-лимфоцитов (<1%);

- 5) окончательный диагноз может быть установлен только после проведения генетического тестирования и обнаружения *Vtk*-мутации. При невозможности проведения генетического обследования в пользу диагноза говорит наличие родственников мужского пола по материнской линии с тяжелыми инфекционными проявлениями, снижением уровня иммуноглобулинов и дефицитом В-клеток. До 20–25% мужчин, имеющих при генетическом обследовании *Vtk*-мутацию, не имеют семейного анамнеза. В таком случае имеет место мутация *de novo*;
- 6) болеют только лица мужского пола. Дочери больных ХЛА являются облигатными носителями мутации, но не имеют клинических проявлений. В данном случае особую актуальность имеют генетическое консультирование и пренатальная диагностика.

## ДРУГИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИИ

В настоящее время описаны и другие формы наследственных агаммаглобулинемий (см. табл. 2). Клинические проявления схожи с болезнью Брутона.

## ИЗБИРАТЕЛЬНЫЙ (СЕЛЕКТИВНЫЙ) ДЕФИЦИТ ИММУНОГЛОБУЛИНА А, D80.2 (IGA)

Селективный дефицит IgA — первичное иммунодефицитное состояние, характеризующееся сниженным уровнем сывороточной концентрации IgA <7 мг/дл при достаточном уровне других изоформ иммуноглобулинов и отсутствии признаков других иммунодефицитных состояний (например, атаксии-телеангиоэктазии) [13].

### Эпидемиология

Распространенность варьирует в различных этнических группах и составляет 1:100–700 человек.

### Клинические особенности

- Клинические проявления в виде респираторных инфекций имеют менее трети пациентов с данной формой ПИД.
- При наличии инфекционных проявлений имеют место частые, но не тяжелого течения инфекции верхних и нижних дыхательных путей и ЛОР-органов.
- Выявление дефицита IgA при наличии выраженного инфекционного синдрома требует обследования на наличие дефицита подклассов IgG и/или нарушения синтеза селективных антител. Как правило, именно сочетание данных форм ПИД приводит к манифестации инфекционных симптомов.
- Характерно наличие сопутствующей аллергопатологии (аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит и др.).
- Характерно наличие сопутствующей аутоиммунной патологии (ревматоидного артрита, системной красной волчанки, аутоиммунных цитопений и др.).

- При селективном дефиците IgA непереносимость лактозы встречается чаще, чем в общей популяции.
- Наличие сопутствующей целиакии встречается чаще, чем в общей популяции.

### Особенности терапии

Селективный дефицит IgA относится к ПИД, не требующим специфической коррекции. Лечебные мероприятия сводятся к лечению вторичных осложнений инфекционной, аллергической или аутоиммунной природы. Хороший эффект в целях достижения контроля над инфекциями имеет вакцинация и иммуномодулирующая терапия с использованием бактериальных лизатов.

**Внимание!** Введение препаратов крови и ВВИГ должно проводиться с осторожностью. При селективном дефиците IgA возможна выработка антител к IgA, в связи с чем у пациентов могут развиваться аллергические реакции вплоть до анафилактического шока, представляющего угрозу для жизни. При необходимости использования ВВИГ предпочтение отдается препаратам с минимальным содержанием IgA, а также подкожному пути введения, рекомендовано проведение премедикации с включением системных ГКС. При необходимости переливания крови препаратом выбора являются отмые эритроциты.

### ДЕФИЦИТ ПОДКЛАССОВ ИММУНОГЛОБУЛИНА G (IGG)

Распространенность данной формы варьирует от 4,8 до 8% всех форм ПИД. Если при наличии серьезных рецидивирующих бактериальных инфекций дыхательных путей общий уровень IgG в норме, незначительно снижен или выявляется изолированный дефицит IgA, показано определение подклассов IgG. Учитывая, что IgG4 представляет собой менее 5% от общего количества IgG сыворотки крови, изолированный его недостаток клинического значения не имеет. Основное клиническое значение имеет дефицит IgG2-подкласса. Дефицит IgG1 не рассматривается в данной группе ПИД, так как IgG1 составляет основную часть общего IgG, и его дефицит приводит к снижению уровня общего IgG и рассматривается в рамках других гипогаммаглобулинемий (см. выше). Дефицит IgG3, как правило, сочетается с дефицитом других подклассов или дефицитом IgA, а изолированный дефицит IgG4 может иметь клиническое значение в сочетании с дефицитом IgG2 или при селективном дефиците IgA [14].

### Клиническая картина

Представлена преимущественно рецидивирующими инфекциями ЛОР-органов и дыхательных путей инкапсулированными бактериями.

### Лечение

Симптоматическое. В редких случаях, при выраженных тяжелых инфекционных процессах, особенно сопровождающихся образованием

бронхоэктазов, показано проведение заместительной терапии донорскими IgG.

## **ПРЕХОДЯЩАЯ ГИПОГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ ДЕТЕЙ, D80.7 (ПГД)**

### **Определение**

ПГД (синонимы: транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия, транзиторная гипогаммаглобулинемия раннего возраста) — иммунодефицитное состояние, характерно для детей в возрасте от 1 года до 5 лет при снижении сывороточной концентрации одного или нескольких изотипов иммуноглобулинов при исключении других иммунодефицитных состояний. ПГД является ПИД доброкачественного течения и, по существу, представляет собой затяжной (продолжительный) вариант физиологического состояния гипогаммаглобулинемии, свойственной детям в возрасте 3–6 мес, когда запасы полученных внутриутробно материнских IgG истощаются, а собственный синтез еще недостаточен. ПГД может протекать бессимптомно. В ряде случаев проявлением ПГД может быть повышенная частота респираторных инфекций, инфекций ЛОР-органов, кожи, слизистых, мочеполовых и кишечных инфекций. ПГД имеет хороший прогноз, бессимптомное течение лечения не требует. При наличии клинических проявлений проводится симптоматическая терапия по стандартам соответствующих нозологий. В редких случаях при тяжелых инфекционных процессах целесообразно использование ВВИГ [15].

## **ОБЩАЯ ВАРИАБЕЛЬНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, D83.0 (ОВИН)**

### **Определение**

ОВИН представляет собой основную клинически значимую форму ПИД у взрослых, объединяя в себя гетерогенных по клиническим фенотипам пациентов [16]. В основе лежит нарушение синтеза антител классов IgG, IgA и/или IgM в ответ на инфекцию или вакцинацию. ОВИН в равной степени страдают как мужчины, так и женщины, при этом распространенность составляет 1 : 25 000–30 000 населения [17].

### **Клинические особенности [18]**

1. Дебют в любом возрасте (но диагноз может быть установлен в возрасте старше 4 лет после исключения ПГД).
2. Помимо рецидивирующих синопульмональных инфекций, характерно наличие:
  - ✧ патологической лимфопролиферации;
  - ✧ энтеропатии (инфекционного и неинфекционного генеза);
  - ✧ иммунных цитопений;
  - ✧ повышенного риска малигнизации (в первую очередь лимфомы);
  - ✧ формирования гранулем в различных органах (наиболее частые проявления — саркоидоподобные изменения в легких).

### 3. Критерии постановки диагноза.

#### I. $\geq 1$ из следующих критериев:

- повышенная подверженность инфекциям;
- аутоиммунные проявления;
- гранулематозная болезнь;
- необъяснимая поликлональная лимфопролиферация;
- ПИД с нарушением синтеза антител у членов семьи.

#### II. Выраженное снижение уровня IgG и IgA со снижением уровня IgM или без него (в 2 повторных исследованиях; $< 2$ SD от возрастной нормы, для взрослых — менее 450 мг/дл).

#### III. $\geq 1$ из следующих критериев:

- неадекватный ответ на вакцинацию (и/или отсутствие изогемагглютининов);
- малое количество переключенных В-клеток памяти ( $< 70\%$  от возрастной нормы).

#### IV. Исключение вторичного генеза гипогаммаглобулинемии.

#### V. Возраст $> 4$ лет (симптомы могут дебютировать раньше).

#### VI. Отсутствие признаков глубокого нарушения Т-клеточного звена (наличие не более 1 из 3 критериев):

- CD4<sup>+</sup>/мкл: 2–6 лет  $< 300$ , 6–12 лет  $< 250$ , старше 12 лет  $< 200$ ;
- % наивных CD4: 2–6 лет  $< 25\%$ , 6–16 лет  $< 20\%$ , старше 16 лет  $< 10\%$ ;
- Т-клеточная пролиферация отсутствует.

Возможности генетического тестирования для подтверждения диагноза ОВИН в настоящее время ограничены, причинно-значимую мутацию удастся выявить лишь у 2–10% больных.

Диагноз ОВИН является диагнозом исключения и может быть поставлен при отсутствии других причин гипогаммаглобулинемии (алгоритм постановки диагноза на рис. 3). При подозрении на ОВИН следует исключить следующие причины вторичного снижения иммуноглобулинов:

- 1) возрастная группа 5–55 лет — потеря иммуноглобулинов через почки или желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), побочные эффекты от приема препаратов (см. выше), особенно противосудорожных и антиаритмических;
- 2) лица старше 56 лет — тимомы, злокачественные опухоли лимфоидной ткани, побочные эффекты препаратов, в первую очередь антиревматических и противосудорожных, потеря иммуноглобулинов через почки и ЖКТ.

### Лечение общей вариабельной иммунной недостаточности

ОВИН представляет собой вариант, эквивалентный наследственной гипогаммаглобулинемии (D80.0), и требует такого же комплекса лечебно-диагностических мероприятий, как вышеописанные наследственные агаммаглобулинемии. Алгоритм ведения больных ОВИН в зависимости от фенотипа (рис. 4).

1. Заместительная терапия (см. выше).
2. Профилактика и лечение инфекций (см. выше).
3. Коррекция осложнений иммунной дисрегуляции (энтеропатии, гранулематозные процессы, злокачественные новообразования и др.).

Несмотря на то что для большинства больных ОВИН характерны тяжелые, рецидивирующие инфекции, около 10% пациентов могут не иметь клинически значимого инфекционного синдрома. В таких случаях первым и единственным симптомом в течение длительного времени могут быть проявления иммунной дисрегуляции. Несмотря на отсутствие инфекций, при постановке диагноза ОВИН обязательным условием является проведение заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человека нормального. В большинстве случаев требуется назначение иммуносупрессивной терапии, которую следует начинать только после достижения целевых уровней IgG на фоне продолжающейся заместительной терапии иммуноглобулинами. Утвержденных международных рекомендаций на основании доказательной медицины по лечению осложнений иммунной дисрегуляции нет. Большинство экспертов рекомендуют перед началом проведения биопсии в качестве первой линии терапии использовать системные ГКС в среднетерапевтических дозах, при неэффективности рассматривать другие схемы лечения. Положительный эффект отмечается при использовании ритуксимаба, инфликсимаба, азатиоприна, микофенолата мофетила, сиролимуса [19]. При необходимости использования длительных курсов или высоких доз иммуносупрессивной терапии (системные ГКС и др.) целесообразно тщательное мониторирование вирусных и бактериальных инфекций и при необходимости провести санацию. Начинать терапию необходимо на фоне адекватного насыщения иммуноглобулинами, обязательно контролировать претрансфузионный уровень на фоне лечения и при необходимости проводить корректировку дозы.

## Критерии оценки качества медицинской помощи

**Таблица 3.** Критерии оценки качества медицинской помощи при первичном иммунодефиците

| № | Критерии   |
|---|--|
| 1 | Биохимический анализ крови (общий белок и его фракции)   |
| 2 | Определение уровня иммуноглобулинов класса А, М, G в сыворотке крови (при подозрении на наличие первичного иммунодефицита)       |
| 3 | Иммуноглобулинами G стандартные (поливалентные) внутривенно (исключая D80.2)   |
| 4 | Антибактериальная, и/или противогрибковая, и/или противовирусная терапия   |
| 5 | Начало заместительной терапии стандартными (поливалентными) внутривенными иммуноглобулинами G сразу после постановки диагноза    |
| 6 | Уровень сывороточного иммуноглобулина G после переливания стандартных (поливалентных) внутривенных иммуноглобулинов G выше 6 г/л |
| 7 | Отсутствие обострений инфекционного процесса   |



## Список литературы

1. Grimbacher B., ESID Registry working party. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014 // Clin. Exp. Immunol. 2014 Dec. Vol. 178, Suppl 1. P. 18–20.
2. Picard C., Bobby Gaspar H., Al-Herz W. et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity // J. Clin. Immunol. 2018 Jan. Vol. 38, N 1. P. 96–128.
3. Azizi G., Bagheri Y., Tavakol M. et al. The Clinical and Immunological Features of Patients with Primary Antibody Deficiencies // Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug Targets. 2018. Vol. 18, N 5. P. 537–545.
4. Bonilla F.A., Barlan I., Chapel H. et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2016 Jan–Feb. Vol. 4, N 1. P. 38–59.
5. Bogaert D.J. et al. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? // J. Med. Genet. 2016. Vol. 53, N 9 (Sep.). P. 575–590.
6. Perez E.E., Orange J.S., Bonilla F. et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence // J. Allergy Clin. Immunol. 2017 Mar. Vol. 139, N 3S. P. S1–S46.
7. Yong P.L., Boyle J., Ballou M. et al. Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: A working group report of and study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology // Clin. Immunol. 2010. May. Vol. 135, N 2. P. 255–263.
8. Koterba A.P. Initiation of immunoglobulin therapy by subcutaneous administration in immunodeficiency patients naive to replacement therapy // Allergy Asthma Clin Immunol. 2014. Vol. 11, N 1 (Dec.). P. 63.
9. Nahiriak S., Lazarus A. Chapter 4: Immune globulin products. In: clinical guide to transfusion. Canadian Blood Services Professional Education. 2016. <https://professionaleducation.blood.ca/en/transfusion/clinical-guide/immune-globulin-products> Accessed 10 Mar 2017.
10. Stevens W.W., Peters A.T. Immunodeficiency in chronic sinusitis: recognition and treatment // Am. J. Rhinol. Allergy. 2015 Mar–Apr. Vol. 29, N 2. P. 115–118.
11. Kuruvilla M., de la Morena M.T. Antibiotic prophylaxis in primary immune deficiency disorders // J. Allergy. Clin. Immunol. Pract. 2013 Nov–Dec. Vol. 1, N 6. P. 573–582.
12. Bonilla F.A., Khan D.A., Ballas Z.K. et al. Joint task force on practice parameters, representing the American academy of allergy, asthma & immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency // J. Allergy. Clin. Immunol. 2015. Vol. 136, N 5. P. 1186–1205.
13. Vo Ngoc D.T., Krist L., van Overveld F.J., Rijkers G.T. The long and winding road to IgA deficiency: causes and consequences // Expert Rev. Clin. Immunol. 2017 Apr. Vol. 13, N 4. P. 371–382.
14. Parker A.R., Skold M., Ramsden D.B. et al. The Clinical Utility of Measuring IgG Subclass Immunoglobulins During Immunological investigation for

Suspected Primary Antibody Deficiencies // *Lab. Med.* 2017 Nov 8. Vol. 48, N 4. P. 314–325.

15. Memmedova L., Azarsiz E., Edeer Karaca N., Aksu G., Kutukculer N. Does intravenous immunoglobulin therapy prolong immunodeficiency in transient hypogammaglobulinemia of infancy? // *Pediatr Rep.* 2013 Sep 17. Vol. 5, N 3. P. 14.

16. Chapel H. Classification of primary immunodeficiency diseases by International Union of Immunologic Societies (IUIS) Expert Committee on Primary Immunodeficiency 2011 // *Clin. and Experimental. Immunology.* 2012. Vol. 168. P. 58–59.

17. Bonilla F.A., Barlan I., Chapel H. et al. International Consensus (ICON) document: Common variable immunodeficiency disorders // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016. Vol. 4. P. 38–59.

18. Kumar Y., Bhatia A. Comment on «Common variable immunodeficiency in adults: current diagnostic protocol and laboratory measures» // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2014. Vol. 10, N 2 (Feb.). P. 187–188.

19. Hurst J.R., Verma N., Lowe D. et al. British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition, Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017 Jul–Aug. Vol. 5, N 4. P. 938–945.

## Приложения

### ПРИЛОЖЕНИЕ А1. СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

#### Главные редакторы

1. **Хайтов Рахим Мусаевич** — академик РАН, председатель профильной комиссии по аллергологии и иммунологии, президент РААКИ, научный руководитель ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Тел.: 8 (499) 617-78-44.
2. **Ильина Наталья Ивановна** — вице-президент РААКИ, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по клинической работе — главный врач. Тел.: 8 (499) 617-08-00.

#### Авторы

1. **Латышева Татьяна Васильевна** — д-р мед. наук, профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФПДО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заведующая отделением иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Тел.: 8 (499) 617-80-85.
2. **Латышева Елена Александровна** — старший научный сотрудник отделения иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической иммунологии факультета МБФ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Тел.: 8 (499) 612-77-73.

#### Рабочая группа

1. **Вишнева Елена Александровна** — заместитель директора по научной работе НИИ педиатрии, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, канд. мед. наук. Тел.: 8 (499) 783-27-93.
2. **Данилычева Инна Владимировна** — ведущий научный сотрудник отделения аллергологии и иммунотерапии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, канд. мед. наук. Тел.: 8 (499) 618-28-75.
3. **Демко Ирина Владимировна** — главный внештатный аллерголог-иммунолог Красноярского края, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Красноярский медицинский университет» Минздрава России. Тел.: 8 (913) 507-84-08.
4. **Пампура Александр Николаевич** — руководитель отдела аллергологии и клинической иммунологии ОСП «НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтишева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, д-р мед. наук, профессор. Тел.: 8 (926) 227-68-10.
5. **Сетдикова Наиля Харисовна** — ведущий научный сотрудник отделения иммунопатологии клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, врач аллерголог-иммунолог высшей категории, д-р мед. наук, доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФПДО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Тел.: 8 (499) 612-88-29.

6. **Сизякина Людмила Петровна** — главный внештатный аллерголог-иммунолог Ростовской области и Южного федерального округа, заведующая кафедрой аллергологии-иммунологии Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России, д-р мед. наук, профессор. Тел.: 8 (861) 268-49-56.
7. **Фассахов Рустем Салахович** — главный внештатный аллерголог-иммунолог Республики Татарстан и Приволжского федерального округа, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой аллергологии-иммунологии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России. Тел.: 8 (843) 521-48-26.

*Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.*

## **ПРИЛОЖЕНИЕ А2. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ**

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:** доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных по классификации, диагностике и лечению ПИД, использованию иммуноглобулинов EMBASE и PubMed/MEDLINE, Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency // Front Immunol. 2014. Vol. 5. P. 162, Primary immunodeficiencies of the B lymphocyte J. of Medicine and Life. 2010. Vol. 3, N 1. P. 60–63. International Consensus (ICON) document: Common variable immunodeficiency disorders // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2016. Vol. 4. P. 38–59. Joint task force on practice parameters, representing the american academy of allergy, asthma & immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency // J. Allergy Clin. Immunol. 2015. Vol. 136, N 5. P. 1186–1205. Classification of primary immunodeficiency diseases by International Union of Immunologic Societies (IUIS) Expert Committee on Primary Immunodeficiency 2011 Clin. and Experimental. Immunology. 2012. Vol. 168. P. 58–59, ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006–2008 // Clin. Exp. Immunol. 2009 Sep. Vol. 157, Suppl 1. P. 3–11, Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence // J. Allergy Clin. Immunol. 2017 Mar. Vol. 139, N 3S. P. S1–S46, International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity // J. Clin. Immunol. 2018 Jan. Vol. 38, N 1. P. 96–128.

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 4).

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:** настоящие клинические рекомендации основаны на доказательствах, ранжированы по уровню достоверности (см. табл. 4). Выделяли четыре уровня достоверности данных — А, В, С и D.

**Таблица 4.** Рейтинговая схема оценки достоверности данных

| <b>Уровень достоверности</b> |                              | <b>Описание уровней достоверности</b>  |
|------------------------------|------------------------------|--|
| A                            | Высокая достоверность        | Основана на заключениях систематических обзоров рандомизированных контролируемых испытаний. Систематический обзор получают путем системного поиска данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения результатов методом метаанализа |
| B                            | Умеренная достоверность      | Основана на результатах по меньшей мере нескольких независимых рандомизированных контролируемых клинических испытаний  |
| C                            | Ограниченная достоверность   | Основана на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации  |
| D                            | Неопределенная достоверность | Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют   |

**Таблицы доказательств:** таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

**Экономический анализ:** анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Метод валидации рекомендаций:**

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

**Описание метода валидации рекомендаций:** настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки их важности как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РААКИ для того, чтобы лица, не участвующие в совещании, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, вносимые в рекомендации изменения регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для обсуждения на совещании рабочей группы, президиума РААКИ и членов профильной комиссии.

**Консультация и экспертная оценка:** последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Конгрессе\_\_февраль\_2018 г. Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РААКИ для того, чтобы лица, не участвующие в Конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЯ ВРАЧА

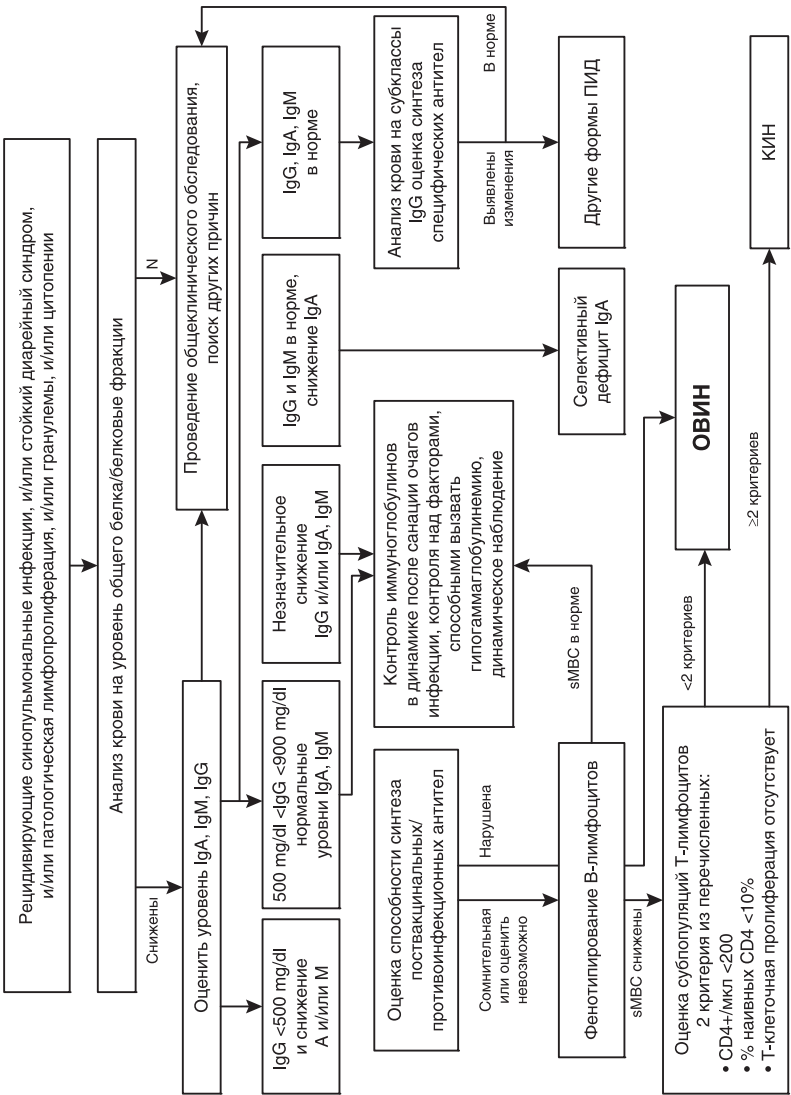
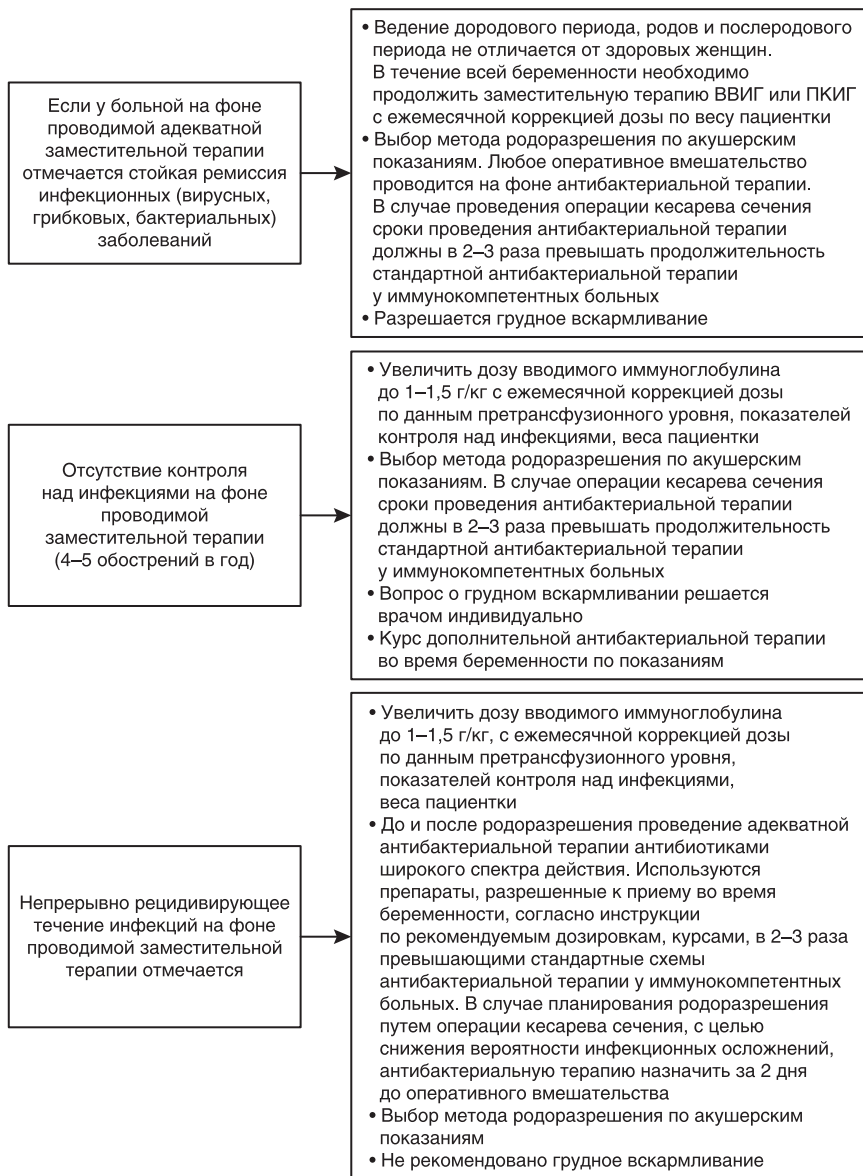


Рис. 1. Алгоритм постановки диагноза первичного иммунодефицита с нарушением синтеза антител



**Рис. 2.** Алгоритмы ведения беременных женщин при наличии первичного иммунодефицита с нарушением синтеза антител



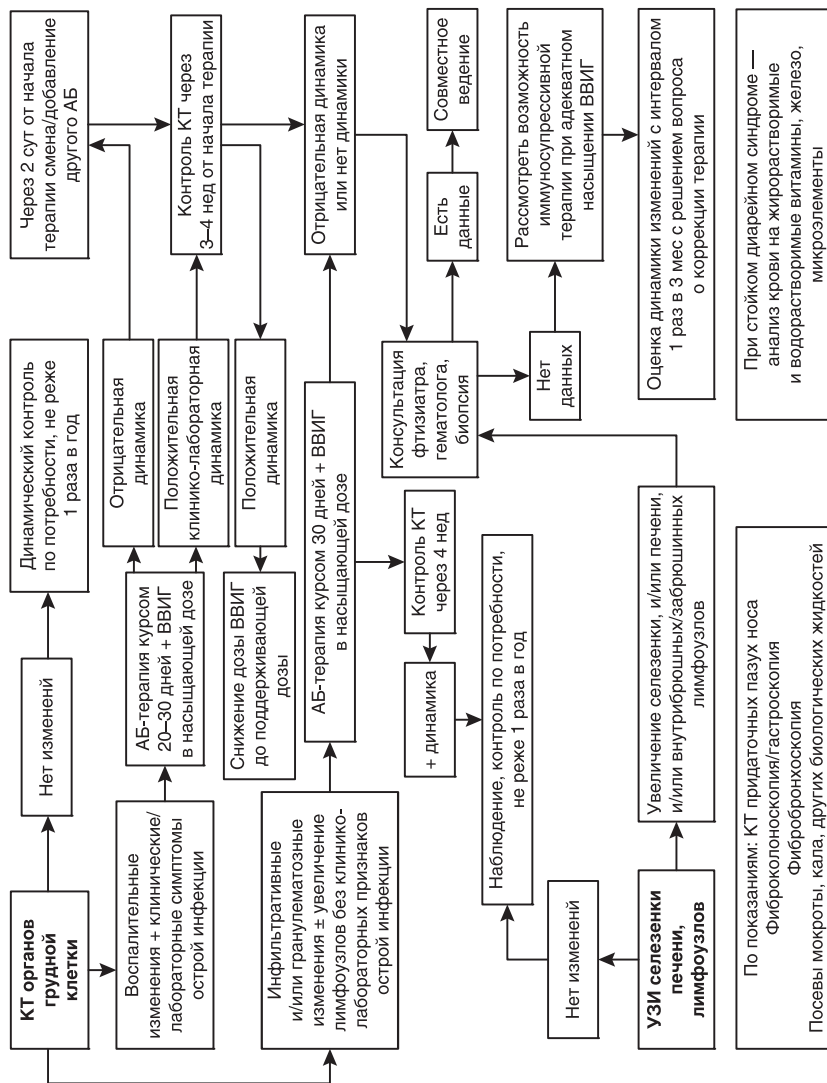


Рис. 3. Алгоритм первичного обследования после постановки диагноза общего переменного иммунодефицита

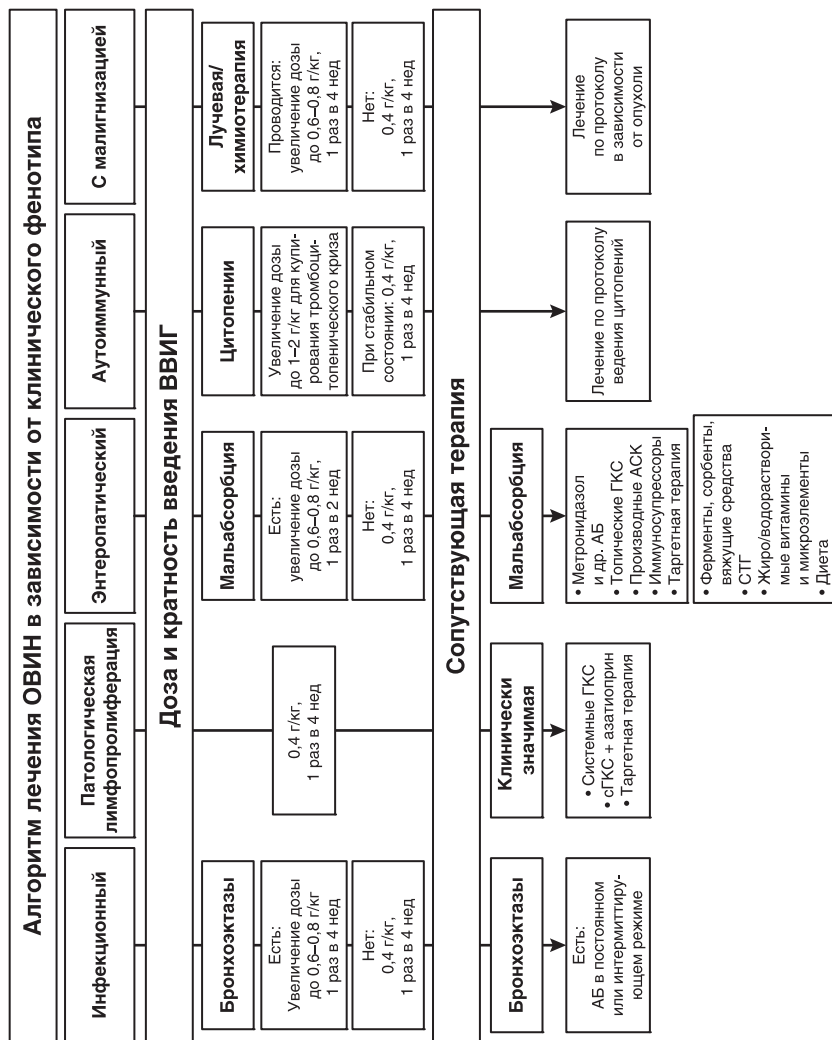


Рис. 4. Алгоритм лечения общего варибельного иммунодефицита в зависимости от клинического фенотипа

## ПРИЛОЖЕНИЕ В. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Первичный иммунодефицит с преимущественным нарушением синтеза антител представляет собой редкое, генетически детерминированное заболевание, характеризующееся нарушением процесса антителообразования, что приводит к возникновению тяжелых, жизнеугрожающих рецидивирующих инфекций различной локализации, аутоиммунных заболеваний, злокачественных образований лимфоидной ткани, торпидных к стандартным схемам терапии.

Пациенты требуют регулярной пожизненной ежемесячной терапии препаратами иммуноглобулина нормального человеческого для внутривенного введения, содержащими IgG. Отказ от проведения заместительной терапии смертельно опасен, так как приведет к дальнейшему прогрессированию заболевания. Введение иммуноглобулина должно проводиться независимо от состояния пациента, как в ремиссию, так и при обострении очагов инфекции. Плохая переносимость иммуноглобулинов (повышение температуры, озноб, слабость, боли в животе) не является показанием для отмены препарата.

При обострении хронических очагов инфекции курсы антибактериальной терапии сочетать с дополнительными курсами внутривенного введения иммуноглобулина в дозе 15–20 г, сроки проведения антибактериальной терапии должны в 2–3 раза превышать продолжительность стандартной антибактериальной терапии у иммунокомпетентных больных. В некоторых случаях антибактериальная терапия назначается пожизненно.

Диагностику инфекций (в том числе гепатиты, ВИЧ) проводить с помощью ПЦР-исследований и бактериальных посевов, так как серологическая диагностика неинформативна.

Необходима регулярная санация очагов хронической инфекции, своевременная и адекватная коррекция любой сопутствующей патологии, так как ее обострение может привести к утяжелению течения основного заболевания. Вакцинация живыми вакцинами запрещена.

# ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

## Методология

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:** доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 10 лет.

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

**Описание методов, использованных для анализа доказательств:** при отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. С целью исключения влияния субъективного фактора и минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

**Таблицы доказательств:** таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:** консенсус экспертов.

**Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points):** рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы доказательств

| Уровни доказательств | Описание   |
|----------------------|--|
| 1++                  | Метаанализы высокого качества, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском систематических ошибок   |
| 1+                   | Качественно проведенные метаанализы, систематические РКИ или РКИ с низким риском систематических ошибок  |
| 1-                   | Метаанализы, систематические РКИ или РКИ с высоким риском систематических ошибок   |
| 2++                  | Высококачественные систематические обзоры исследований «случай–контроль» или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований «случай–контроль» или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи |
| 2+                   | Хорошо проведенные исследования «случай–контроль» или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи   |
| 2-                   | Исследования «случай–контроль» или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи   |
| 3                    | Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)  |
| 4                    | Мнение экспертов   |

**Метод валидации рекомендаций:**

- внутренняя экспертная оценка;
- внешняя экспертная оценка.

**Описание метода валидации рекомендаций:** настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей аллергологов-иммунологов в отношении доходчивости изложения в рекомендациях и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы.

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

| Сила | Описание   |
|------|--|
| A    | По меньшей мере один метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов, или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов |
| B    | Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов, или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+   |
| C    | Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов, или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++   |
| D    | Доказательства уровня 3 или 4 или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+  |

**Экономический анализ:** анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Консультация и экспертная оценка:** последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии, предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РААКИ для того, чтобы лица, не участвующие в Конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых просили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

**Рабочая группа:** для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

**Основные рекомендации:** сила рекомендаций (A–D), уровни доказательств (1++, 1+, 1–, 2++, 2+, 2–, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики приводятся при изложении текста и рекомендаций.

## Определение

**АСИТ** — один из основных методов патогенетического лечения АЗ, связанных с IgE-опосредованным механизмом аллергии, заключающийся-

ся во введении в организм пациента возрастающих доз аллергена, ответственного за клинические проявления заболевания у данного больного.

**Синонимы:** гипосенсибилизация специфическая (устар.); аллерговакцинация; вакцинация аллергии специфическая.

Эффективность АСИТ выражается в уменьшении или полном отсутствии клинических симптомов при естественной экспозиции аллергена (1++). После проведения АСИТ отмечается уменьшение продолжительности обострения, снижение потребности в медикаментах как базисной, так и симптоматической терапии (1++). Проведение АСИТ позволяет предупредить трансформацию АР в БА (1++), предупредить расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность пациента (1++). АСИТ действует как на раннюю, так и на позднюю фазу аллергического ответа, приводит к торможению не только аллерген-специфической реакции, но и к угнетению тканевой гиперреактивности, проявляющейся повышением чувствительности к медиатору аллергии — гистамину (1+). Под действием АСИТ происходит подавление миграции эффекторных клеток в зону аллергического воспаления, возникает генерация регулирующих Т-лимфоцитов, способствующих индукции иммунологической толерантности, которая характеризуется подавлением пролиферативного и цитокинового ответа в отношении виновных аллергенов (1++).

## Показания и противопоказания к проведению аллерген-специфической иммунотерапии

АСИТ должна выполняться только обученными специалистами (врачами-аллергологами), имеющими опыт проведения этого лечения. Инъекционный метод АСИТ проводится в условиях аллергологического кабинета или стационара. Именно в специализированном аллергологическом подразделении предусмотрено наличие необходимых средств не только для проведения АСИТ, но и для купирования побочных реакций, если они возникают. Обязанностью врача широкого профиля является направление пациента с установленным диагнозом АЗ или с подозрением на такой диагноз к врачу-аллергологу для решения, в частности, вопроса о проведении АСИТ.

### ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

АСИТ при ингаляционной аллергии назначают при выполнении следующих условий:

- а) доказанная IgE-зависимая природа заболевания (результаты кожных тестов и/или уровень специфических IgE 2-го класса реакции и выше);
- б) за развитие клинических проявлений заболевания ответственны именно эти аллергены;

- в) до начала лечения проведены элиминационные мероприятия;
- г) должны быть учтены и, при необходимости, купированы обострения интеркуррентных болезней.

АСИТ назначают:

- пациентам с АР (риноконъюнктивитом);
- пациентам с контролируемой atopической БА (легкой и среднетяжелой формой, при показателях ОФВ<sub>1</sub> более 70% от должных величин на фоне адекватной фармакотерапии);
- пациентам, имеющим как бронхиальные, так и риноконъюнктивальные симптомы;
- АСИТ может быть назначена пациентам, страдающим АтД легкого и средне-тяжелого течения с высокой степенью сенсibilизации. Наилучшие результаты АСИТ были показаны у пациентов с доказанной сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли (2++). Наличие АтД не является противопоказанием для проведения АСИТ у пациентов с сопутствующими респираторными АЗ (аллергический риноконъюнктивит, atopическая БА) (2+);
- пациентам с анафилактическими реакциями на яд перепончатокрылых насекомых.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИМУНОТЕРАПИИ

- Тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты.
- Онкологические заболевания.
- Тяжелые психические расстройства.
- Лечение  $\beta$ -блокаторами, включая топоческие формы.
- Прием ингибиторов моноаминоксидазы в комбинации с симпатомimetиками.
- Невозможность соблюдения пациентом схемы назначенного лечения.
- Отсутствие контроля БА (ОФВ<sub>1</sub> менее 70% на фоне адекватной фармакотерапии, в том числе тяжелая форма БА).
- Сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании эпинефрина (Адреналина<sup>®</sup>).
- Наличие в анамнезе анафилактического шока при проведении АСИТ (для подкожной АСИТ).
- Дети младше 5 лет (для подкожной АСИТ).
- Беременность, грудное вскармливание.

## БЕРЕМЕННОСТЬ, ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ И АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИМУНОТЕРАПИЯ

При исследовании потенциальных тератогенных и эмбриотоксических свойств лечебных аллергенов не было получено статистически достоверных данных, свидетельствующих об их влиянии на сперматогенез, овариогенез или фертильность (2+). У животных применение лечебных аллергенов не приводило к летальному, токсическому или тератогенному действию на плод; не изменяло функциональную активность плаценты и обмен между матерью и плодом питательными веществами



и газообмен; не приводило к изменению активности миометрия и рождению плода с выраженными аномалиями развития (2—). Также не было получено данных о нежелательном влиянии аллергенов на плод у женщин, получавших АСИТ во время беременности (3). Однако необходимо учитывать возможный риск развития системных реакций во время проведения АСИТ, которые сами по себе могут привести к прерыванию беременности, а также потребовать дополнительного введения таких препаратов, как эпинефрин (Адреналин<sup>®</sup>). Если беременность развилась во время лечения, то проведение АСИТ следует прекратить (С). Не рекомендуется начинать АСИТ во время грудного вскармливания (С).

### **ВРЕМЕННЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ**

- Обострение основного заболевания.
- Обострение любого сопутствующего заболевания.
- Любые интеркуррентные заболевания в стадии обострения.
- Вакцинация.

### **ВАКЦИНАЦИЯ И АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ**

Необходимость проведения вакцинации во время АСИТ определяет лечащий врач. Желательно проводить плановую вакцинацию за 1 мес до начала АСИТ или при наличии возможности перенести сроки вакцинации на период после окончания АСИТ (С). Вакцинация не проводится на 1-м этапе наращивания дозы (С). При долгосрочном проведении АСИТ (в режиме «без остановки» в течение трех и более лет) на 2-м этапе поддерживающей терапии возможно проведение вакцинации при соблюдении следующих условий:

- не следует проводить инъекцию АСИТ и профилактическую вакцинацию в один день (С);
- вакцинация проводится не ранее чем через 7—10 дней после инъекции аллергена (С);
- следующая инъекция аллергена вводится не ранее чем через 3 нед после вакцинации (при отсутствии побочных реакций на введение вакцины) (С);
- при сублингвальной АСИТ на этапе поддерживающей терапии для проведения вакцинации требуется временное прерывание в приеме аллергенного препарата: за 3 дня до предполагаемой вакцинации, в день вакцинации и в течение 10—14 дней после вакцинации.

### **ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ**

- Персистирующие повреждения слизистой оболочки ротовой полости: язвы, эрозии.
- Персистирующие заболевания пародонта.
- Открытая рана в полости рта.

- Недавняя экстракция зуба, другие хирургические манипуляции в полости рта.
- Гингивит, сопровождающийся кровоточивостью десен.
- Тяжелые воспалительные заболевания слизистой оболочки ротовой полости (красный плоский лишай, микозы и др).

## **Лечебные аллергены, методы, протоколы/схемы проведения аллерген-специфической иммунотерапии**

Установление клинически значимого аллергена из числа многих тех, к которым есть повышенная чувствительность, проводят аллергологи, анализируя данные аллергологического анамнеза, кожных проб, провокационных назальных и конъюнктивальных тестов. Для АСИТ отбирают аллергены, элиминация которых невозможна (пыльца растений, клещи домашней пыли, споры грибов, яд насекомых) и которые, несомненно, провоцируют симптомы АЗ у данного пациента.

Протоколы/схемы АСИТ не являются универсальными — они уникальны для каждого метода и препарата. Различия в схемах обусловлены различиями в химических и терапевтических свойствах препарата.

### **ПРОТОКОЛ ПРОВЕДЕНИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ**

Любой протокол проведения АСИТ включает два этапа:

- 1-й этап — этап достижения максимальной терапевтической дозы;
  - 2-й этап — этап поддерживающей терапии (фаза основной терапии).
- В зависимости от длительности протокола АСИТ может быть:
- предсезонной;
  - предсезонно-сезонной;
  - круглогодичной.

Существуют инъекционные (подкожные, когда аллерген вводится подкожно в область плеча) и неинъекционные (в основном сублингвальная, когда аллерген рассасывается в подъязычной области, или пероральная, когда аллерген проглатывается) методы АСИТ.

### **ЛЕЧЕБНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ**

Аллергенная активность препарата в первую очередь обусловлена биологической активностью исходного сырья. Известно, что в разных сериях сырья, в зависимости от времени и места сбора, возможна вариабельность композиции и концентрации аллергенов. Процесс стандартизации позволяет сгладить природные вариации и гарантирует стабильность иммунологической активности препарата, что, в свою очередь, дает врачу уверенность в реакциях пациента и в эффективности терапии.

В настоящее время не существует универсальной системы стандартизации. В России органом, осуществляющим стандартизацию, контроль качества и чистоты лечебных аллергенов, является ФГБУ «НЦ экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ. Выпускаемые в настоящее время отечественными производителями диагностические и лечебные аллергены стандартизуют по содержанию в препарате единиц белкового азота (PNU), а их аллергенную активность устанавливают по результатам кожного тестирования на чувствительных к этому аллергену пациентах, но количественно не оценивают ни в испытаниях *in vitro*, ни на пациентах. Недостатком данного метода является то, что он оценивает лишь общее количество белка в экстракте аллергена без оценки, какая его часть приходится на мажорный аллерген и обладает необходимой аллергенной активностью, а какая присутствует в неактивном состоянии либо в виде неспецифических аллергенов.

В мире широко распространены 2 системы стандартизации аллергенов.

- AU (Allergy Units — аллергенные единицы), разработанная Turkeltaub в лаборатории FDA в США, основанная на кожной реакции пациента *in vivo*, выраженная в суммарном диаметре эритемы в миллиметрах на внутрикожное титрование аллергеном.
- BU (Biological Units — биологические единицы), разработанная и применяемая в Европе, позволяющая измерять дозу аллергена в биоэквивалентных единицах, которые рассчитываются по кожной реакции при prick-тестировании. 1000 BU/мл эквивалентны кожной реакции пациента на раствор гистамина в дозе 10 мг/мл. Одним из примеров стандартизации аллергенов в биологических единицах является использование индекса реактивности (ИР).

Новые технологии клонирования белковых молекул уже сейчас позволили получить многие важные аллергены (аллергены пыльцы растений, клеща домашней пыли, эпидермиса некоторых животных, насекомых, ядов перепончатокрылых и др.) в виде индивидуальных рекомбинантных белков, имеющих сравнимую аллергенную активность с соответствующими природными белковыми аллергенами. Такая новая технология облегчит стандартизацию аллергенных препаратов, позволив количественно определять главные аллергены в производственных сериях лекарственных форм.

Основные лечебные формы аллергенов:

- водно-солевые экстракты аллергенов пыльцы деревьев, злаковых трав, сорных трав, домашней пыли, клещей рода *Dermatophagoides* для подкожной АСИТ;
- алергоиды, полученные путем полимеризации аллергена формальдегидом или карбамелированием;
- аллергены, адсорбированные на суспензии фосфата кальция или гидроокиси алюминия, для подкожной АСИТ;
- аллергены для сублингвального применения.

## ИНЪЕКЦИОННЫЕ МЕТОДЫ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ (1++)

- **Классический парентеральный (подкожный) метод отечественными водно-солевыми экстрактами аллергенов.** Ориентировочной начальной дозой является 0,1 мл в разведении 1 : 100 000. На этапе достижения максимальной терапевтической дозы первые инъекции делают ежедневно или через день, последующие — с интервалами 7–10 дней. Максимально достигнутую дозу (0,5–1,0 мл в разведении 1 : 10) повторяют с интервалами 5–7 дней до начала сезона цветения растений (этап поддерживающей терапии). Лечение заканчивают за 1–2 нед до начала пыления растений, к пыльце которых имеется повышенная чувствительность.
- **Ускоренный парентеральный метод отечественными водно-солевыми экстрактами аллергенов.** Этап наращивания дозы проводят в условиях стационара, и этап поддерживающей терапии — амбулаторно. У лиц с высокой степенью сенсибилизации начальную дозу определяют с помощью алергометрического титрования. Ориентировочная начальная доза аллергена —  $10^{-6}$  0,2 мл, что соответствует 0,002 PNU (единиц белкового азота), конечная доза аллергена —  $10^{-1}$  1,0 мл, что соответствует 1000 PNU. На этапе достижения максимальной терапевтической дозы больные получают инъекции аллергенов 2–3 раза в день с интервалом в 2 ч. С учетом индивидуальной переносимости лечения кратность инъекций может быть сокращена до 1 в день или 1 через день (по усмотрению лечащего врача). После выписки из стационара максимально достигнутую дозу (0,5–1,0 мл в разведении 1 : 10) повторяют с интервалами 1 раз в 14 дней (этап поддерживающей терапии). Лечение заканчивают за 1–2 нед до начала пыления растений, к пыльце которых имеется повышенная чувствительность.
- **АСИТ аллергоидами, полученными путем полимеризации аллергена формальдегидом.** Определение начальной дозы осуществляется методом алергометрического титрования. Ориентировочной начальной дозой является 0,1 мл в разведении 1 : 1000. На этапе достижения максимальной терапевтической дозы первые инъекции делают ежедневно или через день, инъекции в разведении 1 : 100 и 1 : 10 — с интервалом в 3 дня. При хорошей переносимости препарата следует продолжить терапию неразведенным (цельным) аллергоидом с интервалом между инъекциями в 7 дней до начала сезона цветения растений (этап поддерживающей терапии). Лечение заканчивают за 1–2 нед до начала пыления растений, к пыльце которых имеется повышенная чувствительность.
- **АСИТ аллергенами, адсорбированными на суспензии фосфата кальция или гидроокиси алюминия** проводится в соответствии с инструкцией к лечебному препарату. На этапе достижения максимальной терапевтической дозы происходит постоянное увеличение дозы аллергена с минимальной концентрацией 0,01 ИР/мл до максимальной 10 ИР/мл. Длительность этапа составляет 4 мес и 1 нед (17 нед). Инъекция делается глубоко подкожно в среднюю треть плеча по латеральной линии 1 раз в неделю в соответствии со схемой. Для отдельных больных в соответствии с их индивидуальной чувствительностью и переносимостью

препарата схема лечения может быть изменена. На этапе поддерживающей иммунотерапии препарат в концентрации 10,0 ИР/мл вводится в объеме 0,8 мл. Две инъекции проводятся каждые 15 дней, затем 1 раз в месяц или реже, но интервал между инъекциями не должен превышать 6 нед. Поддерживающая иммунотерапия проводится в течение 3–5 лет. Во время сезона пыления причинно-значимых растений не проводится этап наращивания дозы. Введение поддерживающих доз в сезон пыления причинно-значимых растений возможно, если пациент находится в клинической ремиссии; аллерген не вводится в период максимальных (пиковых) концентраций причинно-значимых аллергенов, поддерживающая доза аллергена уменьшена в два раза. Наличие латентной сенсibilизации к другим видам аллергенов (пыльце злаковых или сорных трав) не имеет значения при продолжении лечения. При развитии клинических проявлений ринита, конъюнктивита, БА, связанных с началом сезона пыления причинно-значимых растений, АСИТ должна быть прекращена. Возобновление АСИТ в этом случае будет зависеть от временного промежутка, потребовавшегося для купирования обострения.

Особо следует подчеркнуть, что вышеописанные схемы являются примерными. С учетом данных обследования и наблюдения за пациентом аллерголог может изменить схему АСИТ, либо уменьшая дозу аллергена при очередной инъекции, либо сохраняя ее прежней при очередной инъекции в случае появления предвестников аллергической симптоматики, при возникших инфекциях, при удлинении интервалов между инъекциями, при предшествовавшей аллергенной экспозиции, при системных реакциях на предшествовавшие инъекции и т.д.

### **СУБЛИНГВАЛЬНАЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ (1++)**

Сублингвальная АСИТ проводится по протоколу в соответствии с инструкцией к лечебному препарату. Первый прием препарата осуществляется в присутствии лечащего врача, далее пациент по определенной схеме самостоятельно принимает аллерген с контрольными визитами к лечащему врачу. Кратность назначения препарата корректируется в соответствии со степенью переносимости и состоянием здоровья пациента. При проведении сублингвальной АСИТ данными аллергенами возможен круглогодичный, предсезонный и предсезонно-сезонный вариант лечения. Во время сезона пыления причинно-значимых растений не проводится этап наращивания дозы. Введение поддерживающих доз возможно при условии, что во время сезона пыления причинно-значимых растений пациент находится в клинической ремиссии. При развитии клинических проявлений ринита, конъюнктивита, БА, связанных с началом сезона пыления причинно-значимых растений, АСИТ должна быть прекращена. Если на фоне базисной терапии, приема АГП и/или антилейкотриеновых препаратов достигнута клиническая ремиссия, возможно возобновление АСИТ. Решение вопроса о дозе

решается в каждом случае индивидуально. Так как терапия проводится в домашней обстановке, должны быть приняты следующие меры предосторожности:

- пациенту (или родителям, если проводится лечение ребенка) должны быть предоставлены четкие письменные инструкции о действиях в случае развития нежелательной реакции;
- капли аллергена должны храниться в безопасном, недоступном для детей месте, в соответствии с температурными условиями хранения;
- необходимо обучить пациента (родителей, если проводится лечение ребенка) правильной технике приема препарата;
- важно, чтобы пациент посещал врача как минимум три раза в год для подтверждения эффективности лечения и выявления возможных нежелательных эффектов.

Поскольку проведение сублингвальной АСИТ подразумевает продолжительное лечение, специальной строгой диеты, как в случае с инъекционными методами АСИТ, не требуется. Однако в дни употребления продуктов-гистаминолибераторов в большом количестве принимать аллергенный препарат не следует. В каждом случае при наличии реакций пищевой непереносимости назначается индивидуальная диета.

### **АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИМУНОТЕРАПИЯ АЛЛЕРГЕНАМИ ИЗ ЯДОВ ПЕРЕПОНЧАТОКРЫЛЫХ НАСЕКОМЫХ (1+)**

Ужаление перепончатокрылыми насекомыми (пчелами и осами) может вызывать системные, а иногда и фатальные анафилактические реакции. Последние эпидемиологические исследования показали, что распространенность системных аллергических реакций на яд перепончатокрылых насекомых колеблется от 0,3% до 8,9%, смертность от анафилактических реакций на яд перепончатокрылых — от 0,03 до 0,48 на миллион населения ежегодно. Местные аллергические реакции на яд насекомых также могут быть опасными при ужалении в область головы или шеи. Для них характерны отек, гиперемия и выраженный зуд в месте ужаления диаметром не менее 10 см. Прогрессивно нарастающий отек в области рта и гортани может привести к асфиксии.

Факторами риска для развития последующих тяжелых анафилактических реакций на ужаление являются тяжелые реакции на яд в анамнезе, пожилой возраст, сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые, заболевания легких), а также прием некоторых медикаментов. Мастоцитоз и синдром моноклональной активации тучных клеток является серьезным фактором риска развития тяжелых анафилактических реакций у больных с аллергией к яду жалящих насекомых. В недавних исследованиях была показана положительная корреляция между базальным уровнем триптазы и тяжестью системных реакций после ужаления у пациентов без мастоцитоза, не получавших ранее АСИТ. Другим важным фактором риска является прием гипотензивных препаратов, относящихся к группе ингибиторов АПФ и  $\beta$ -блокаторов.

Диагностика аллергии к ядам перепончатокрылых насекомых базируется на анамнезе, кожном тестировании и определении в сыворотке крови специфического IgE.

Специфическая иммунотерапия аллергенами из ядов перепончатокрылых насекомых — это единственный способ предотвращения системных реакций на ужаление насекомых, в том числе тяжелых анафилактических реакций с летальным исходом. АСИТ также значительно улучшает качество жизни этих пациентов, избавляя от страха повторных анафилактических реакций. АСИТ аллергеном из яда перепончатокрылых насекомых эффективна у подавляющего числа пациентов при достижении дозы 100 мкг.

Показания для проведения АСИТ аллергенами из ядов приведены в табл. 3.

**Таблица 3.** Показания для иммунотерапии аллергенами из яда перепончатокрылых

| Тип реакции                                | Диагностические тесты<br>(кожные тесты и/или<br>специфические IgE) | Показания к проведению<br>АСИТ  |
|--|--|---|
| Тяжелые анафилактические реакции           | Положительные  | ДА  |
|  | Отрицательные  | НЕТ   |
| Респираторные и кардиоваскулярные симптомы | Положительные  | ДА  |
|  | Отрицательные  | НЕТ   |
| Крапивница                                 | Положительные  | ДА (при выраженной угрозе повторных ужалений и повторных системных реакций) |
|  | Отрицательные  | НЕТ   |
| Выраженные местные                         | Положительные  | НЕТ   |
|  | Отрицательные  | НЕТ   |
| Необычные реакции                          | Положительные  | НЕТ   |
|  | Отрицательные  | НЕТ   |

Специфическая иммунотерапия аллергенами из ядов<sup>1</sup> состоит из фазы достижения максимальной терапевтической дозы и фазы основного лечения, которая продолжается в течение нескольких лет. Нарращивание дозы может проводиться по ускоренной схеме или классическим методом. Ориентировочной начальной дозой является 0,1 мл в разведении 0,0001 мкг/мл, постепенное увеличение дозы проводят в соответствии с протоколом согласно инструкции к препарату. Поддерживающие дозы аллергена вводят 1 раз в 4 нед первый год, на втором году лечения

<sup>1</sup> В России на 2013 г. нет зарегистрированных лечебных аллергенов из яда перепончатокрылых насекомых.



интервал между инъекциями может быть увеличен до 6 нед, в последующем увеличен до 8–12 нед (при хорошей переносимости).

У пациентов, принимающих  $\beta$ -блокаторы во время АСИТ, побочные реакции развиваются с той же частотой, что и у других пациентов, однако имеют более тяжелое течение (2+). Поэтому  $\beta$ -блокаторы должны быть своевременно заменены препаратами других групп (B). Еще одним фактором риска развития побочных реакций в процессе АСИТ является повышенный уровень сывороточной триптазы (2+). Применение АГП позволяет уменьшить частоту и интенсивность местных реакций на введение аллергена (D).

Продолжительность АСИТ ядом насекомых обсуждается в течение многих лет. Большинство авторов рекомендует продолжать АСИТ до получения отрицательных кожных тестов и специфических IgE, обычно 3–5 лет (4). Длительное наблюдение за пациентами демонстрирует сохранение эффективности АСИТ, проведенной в течение 3–5 лет, и после прекращения лечения (2–). Рецидив заболевания после окончания АСИТ встречается чаще у пациентов с аллергией к яду пчелы, у пациентов с более тяжелой клинической картиной до лечения, у пациентов с тяжелыми побочными реакциями во время лечения и у пациентов с мастоцитозом или повышенным уровнем базальной триптазы. Для таких пациентов рекомендовано продолжать инъекции аллергена пожизненно (D).

## Побочные реакции во время проведения аллерген-специфической иммунотерапии

АСИТ сопряжена с определенным риском развития побочных реакций, о котором должен быть информирован каждый пациент до начала проведения АСИТ.

В ходе проведения АСИТ в ответ на введение аллергена *могут* возникнуть нежелательные побочные эффекты в виде *местных или системных реакций*. В случае проведения *инъекционных* методов АСИТ местные реакции отмечаются у большинства больных и выражаются в виде покраснения, зуда, отека в месте инъекции аллергена. Как правило, местные реакции проходят самостоятельно в течение суток, однако в некоторых случаях могут сохраняться до трех суток. При наличии выраженных местных реакций лечащий врач должен изменить схему введения аллергена, увеличив промежутки между очередными инъекциями (C). С целью уменьшения выраженности местных реакций назначают АГП, применение которых на эффективность АСИТ не влияет (C). При *сублингвальном* методе АСИТ местные реакции развиваются реже, как правило, проходят самостоятельно в течение 15 мин после приема аллергена, выражаются в зуде, жжении в полости рта, отеке слизистой ротовой полости, языка.

*Системные реакции* — это реакции, возникающие вне области введения аллергена, как правило, развивающиеся в течение нескольких



минут после инъекции аллергена и в редких случаях — спустя 30 мин. По степени тяжести системные реакции разделяют на те, которые не угрожают жизни пациента (легкие и средней тяжести), и угрожающие жизни (тяжелые). *Легкие* системные реакции могут выражаться заложенностью носа, чиханием, зудом в носу, зудом век, покраснением глаз, слезотечением, першением в горле, сухим кашлем; реакции *средней тяжести* могут выражаться затруднением дыхания, появлением кожного зуда и высыпаний по всему телу. Также к системным реакциям могут быть отнесены такие, как головная боль, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, боли в суставах, ощущение дискомфорта, появление которых связано с инъекциями аллергенов. Частота развития легких и средней тяжести реакций — не более 10% при проведении АСИТ ускоренным методом, и существенно ниже — при проведении АСИТ классическим методом (1+).

К *тяжелым* реакциям относят выраженный бронхоспазм, генерализованную крапивницу, отек гортани, анафилактический шок. Такие реакции больше характерны при лечении больных аллергеном из яда пчел и ос (при наличии у них аллергии на яд этих насекомых). Частота развития таких реакций при лечении бытовыми или пыльцевыми аллергенами крайне низка (менее 0,001%). При *сублингвальном* методе АСИТ частота системных реакций еще ниже (за весь период наблюдения при проведении АСИТ сублингвальными аллергенами в России случаев анафилактического шока не зарегистрировано (1+).

Угрожающие жизни реакции требуют проведения интенсивной терапии и стационарного наблюдения в течение 1 сут (С). При возникновении системных реакций обязательным является пересмотр программы АСИТ для данного пациента.

Частота развития системных побочных реакций зависит от степени сенсibilизации пациента и тяжести основного заболевания, чаще наблюдается у пациентов с БА и аллергической крапивницей (С). Вероятность развития побочных реакций на начальных дозах аллергена крайне низка и повышается с увеличением дозы вводимого аллергена.

Наличие и выраженность местных реакций не служит предвестником развития системных реакций (С). Так, некоторые пациенты, у которых возникли системные реакции во время проведения АСИТ, вообще не отмечали местных реакций. Однако появление выраженных и длительно сохраняющихся местных реакций является поводом для пересмотра индивидуального графика проведения АСИТ (С).

Прием АГП во время проведения АСИТ существенно снижает вероятность развития и выраженность местных реакций, но не может полностью предотвратить развитие системных реакций (С).

К провоцирующим факторам развития системных реакций можно отнести несоблюдение пациентами гипоаллергенной диеты во время проведения АСИТ и употребление в пищу продуктов, дающих перекрестные

аллергические реакции (**D**). Пациентам с выраженной пищевой непереносимостью на время проведения АСИТ можно назначать препараты хромоглициевой кислоты перорально, как это рекомендуется при пищевой аллергии (**D**). Рекомендуется предварительно проводить обследование органов ЖКТ и коррекцию выявленных нарушений до начала курса АСИТ (**D**). Больным с бытовой сенсибилизацией, учитывая невозможность полного исключения контакта с причинно-значимым аллергеном (домашняя пыль), на время проведения АСИТ необходимо усиливать базисную терапию и назначать АГП (**D**).

*Минимизация риска развития осложнений во время проведения АСИТ:*

- АСИТ должна выполняться только обученными специалистами (врачами-аллергологами), имеющими опыт проведения этого лечения;
- в случае инъекционного метода АСИТ должна проводиться только в условиях аллергологического кабинета или стационара (категорически запрещена выдача аллергенного препарата на руки и самостоятельное введение аллергена самим пациентом);
- четко определять показания и противопоказания для проведения АСИТ в каждом конкретном случае;
- неукоснительно следовать утвержденным протоколам проведения АСИТ в зависимости от вида аллергена и способа введения, отклонения от протокола возможны лишь в сторону облегчения аллергенной нагрузки: увеличения временных промежутков между введением аллергена (но не дольше разрешенных интервалов), повторения предыдущей дозы в случае развития выраженных побочных местных реакций и снижения поддерживающей дозы;
- каждый пациент должен быть информирован о возможности развития серьезных побочных реакций, необходимости выполнения определенных правил во время проведения АСИТ, а также о мерах профилактики и купирования этих реакций;
- перед каждой инъекцией аллергена врач обязан провести осмотр пациента, оценить наличие реакций от предыдущих инъекций аллергена и оценить целесообразность введения следующей дозы;
- вести специально разработанную документацию — индивидуальный протокол АСИТ;
- начиная новый флакон основной (поддерживающей) терапии, ввести половину от дозы, которую получает пациент, и, при хорошей переносимости, во время следующей инъекции ввести полную дозу;
- контролировать состояние пациента в течение не менее 30 мин после инъекции аллергена, а при введении больших доз аллергена и при проведении ускоренного метода требуется более длительное наблюдение — не менее 60 мин.

# ПРИЛОЖЕНИЕ

## Краткий справочник лекарственных средств

### Ксолар

**Регистрационное удостоверение.** ЛСР-000082.

**Действующее вещество.** Омализумаб.

**Лекарственная форма.** Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 150 мг.

**Примечание.** Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE).

#### Показания

- Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы (БА) среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше.
- Лечение хронической идиопатической крапивницы (ХИК), резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше.

#### Способ применения и дозы

##### *Атопическая БА*

В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 нед в виде подкожной инъекции.

##### *Хроническая идиопатическая крапивница*

Рекомендуемая доза препарата Ксолар® составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции.

#### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к омализумабу или к другому компоненту препарата.
- Детский возраст до 6 лет у пациентов с атопической БА и до 12 лет у пациентов с ХИК в связи с отсутствием соответствующих данных по эффективности и безопасности.

#### Особые указания

Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса.

Не следует резко отменять терапию системными или ингаляционными глюкокортикостероидами после начала лечения препаратом Ксолар®. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития гельминтных инвазий. При применении препарата Ксолар®, как и при применении любых других протеинсодержащих препаратов, могут возникать местные или системные аллергические реакции, включая анафилактические реакции.

Применение препарата во время беременности возможно только в случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В случае необходимости применения препарата во время лактации грудное вскармливание следует прекратить.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар® с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар® с лекарственными препаратами, предназначенными для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно.

#### **Побочное действие**

##### *Атопическая БА*

Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при применении препарата Ксолар® являются головная боль, реакции в месте инъекции, включая боль, отек, эритему и зуд в месте введения препарата. Большинство НЯ были легкой или умеренной степени тяжести.

Часто: головная боль, реакции в месте инъекции, такие как боль, эритема, зуд, отечность. Нечасто: фарингит, головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», кашель, аллергический бронхоспазм, тошнота, диарея, диспепсические явления, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. Редко: паразитарные инвазии, анафилактические реакции и другие аллергические состояния, включая ангионевротический отек, возникновение антител к омализумабу, отек гортани, ангионевротический отек. На фоне терапии препаратом Ксолар® в пострегистрационном периоде отмечались следующие НЯ, частота которых неизвестна: анафилаксия и анафилактоидные реакции (отмечались как при первом, так и при повторном применении препарата в большинстве случаев в течение 2 ч после п/к инъекции, у некоторых пациентов спустя более 2 ч после введения препарата Ксолар®), сывороточная болезнь, может включать повышение температуры тела, лимфаденопатию, алоpecia, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, аллергический гранулематозный васкулит (синдром Чарга–Стросс), артралгия, миалгия, припухлость суставов.

В клинических исследованиях у детей 6–12 лет были отмечены следующие НЯ: очень часто — головная боль, повышение температуры тела, часто — боль в верхнем отделе живота.

**ХИК**

Наиболее частыми НЯ при применении препарата Ксолар® у пациентов 12 лет и старше являются головная боль и назофарингит.

Очень часто: головная боль. Часто: назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусной этиологии, инфекции мочевыводящих путей, головная боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль, повышение температуры тела, реакции в месте инъекции, такие как отечность, эритема, боль, гематома, зуд, кровотечение, крапивница.

**Производитель.** Новартис Фарма АГ, Швейцария.

1105526/Xol/02.19/A5/3000

## Лайс Грасс

Регистрационный номер. ЛП-001400 от 28.12.2011.

Лекарственная форма. Таблетки подъязычные 300 АЕ и 1000 АЕ.

| Состав  | Таблетка<br>300 АЕ*         | Таблетка<br>1000 АЕ*        |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Мономерный аллергоид из смеси злаковых трав в равных пропорциях: бухарник шерстистый, тимopheевка луговая, мятлик луговой | 300 АЕ                      | 1000 АЕ                     |
| Кремния диоксид коллоидный водный   | 1 мг                        | 1 мг                        |
| Магния стеарат  | 2 мг                        | 2 мг                        |
| Целлюлоза микрокристаллическая  | 37 мг                       | 37 мг                       |
| Лактозы моногидрат  | До массы<br>таблетки 110 мг | До массы<br>таблетки 110 мг |

*\* Аллергенная единица (АЕ) — единица стандартизации фирмы Лофарма. 1 АЕ эквивалентна 1/40 провоцирующей дозы соответствующего немодифицированного аллергена, оцениваемая по назальному провоцирующему тесту у добровольцев, сенсибилизированных к пыльце вышеперечисленных трав.*

**Биологические и иммунологические свойства.** Смесь вышеперечисленных трав подвергается карбамилированию для ослабления их способности реагировать с IgE антителами. Тем самым подавляется их аллергенная активность и обеспечивается благоприятное иммунотерапевтическое воздействие, снижается риск местных и системных побочных эффектов.

**Показания к применению.** Сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) пациентов, имеющих повышенную чувствительность к смеси злаковых трав (бухарник шерстистый, тимopheевка луговая, мятлик луговой) с подтвержденным наличием аллергической реакции.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; тяжелые системные заболевания; хронические и вирусные инфекции, сердечно-сосудистые заболевания; тяжелые легочные заболевания; одновременная терапия бета-блокаторами; лечение патологий, при которых противопоказано использование эпинефрина, детский возраст до 5 лет.

**Способ применения и дозы.** Таблетки держать под языком до полного растворения (1–2 минуты), затем проглотить слюну. Принимать натошак.

Лечение состоит из двух фаз. Фаза № 1 — набор поддерживающей дозы таблетками по 300 АЕ, фаза № 2 — поддерживающая терапия таблетками по 1000 АЕ. Рекомендуется начинать лечение за 2 мес до сезона цветения и продолжать лечение в течение сезона цветения.

*Схема приема, фаза №1*

День 1: 1 таблетка (300 АЕ)

День 2: 2 таблетки (600 АЕ)

День 3: 3 таблетки (900 АЕ)

День 4: 4 таблетки (1200 АЕ)



Со следующей недели (*фаза №2*) используют блистер с таблетками 1000 АЕ, принимая по 1 таблетке в день 5 раз в неделю в течение всего года.



Лечение препаратом должно быть начато под наблюдением врача, имеющего соответствующую подготовку.

Схема лечения приведена в качестве рекомендаций. Схему приема определяет врач-аллерголог на основании наблюдений и анамнеза. Рекомендуется продолжать лечение от 3 до 5 лет.

**Условия отпуска.** По рецепту врача.

Хранить и транспортировать при температуре не выше 25 °С.

**Срок годности.** 3 года.

**Производитель.** Лофарма, Италия.

Организация, уполномоченная производителем: АОК «Торговый дом Аллерген». Тел. +7 (915) 212-91-06, +7 (495) 850-21-62, [info@allergen.ru](mailto:info@allergen.ru), [www.allergen.ru](http://www.allergen.ru)

## Лайс Дерматофагоидес

Регистрационный номер. ЛП-001303 от 29.11.2011.

Лекарственная форма. Таблетки подъязычные 300 АЕ и 1000 АЕ.

| Состав   | Таблетка<br>300 АЕ*         | Таблетка<br>1000 АЕ*        |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Мономерный аллергоид из смеси клещей домашней пыли в равных пропорциях <i>Dermatophagoides pteronissinus</i> , <i>Dermatophagoides farinae</i> | 300 АЕ                      | 1000 АЕ                     |
| Кремния диоксид коллоидный водный  | 1 мг                        | 1 мг                        |
| Магния стеарат   | 2 мг                        | 2 мг                        |
| Целлюлоза микрокристаллическая   | 37 мг                       | 37 мг                       |
| Лактозы моногидрат   | До массы<br>таблетки 110 мг | До массы<br>таблетки 110 мг |

\* Аллергенная единица (АЕ) — единица стандартизации фирмы Лофарма. 1 АЕ эквивалентна 1/40 провоцирующей дозы соответствующего немодифицированного аллергена, оцениваемая по назальному провоцирующему тесту у добровольцев, сенсибилизированных к клещам *D. pteronissinus* и *D. farinae*.

**Биологические и иммунологические свойства.** Химически модифицированный аллергенный экстракт (мономерный аллергоид) *D. pteronissinus* (50%) и *D. farinae* (50%): для ослабления их способности реагировать с IgE антителами. Тем самым подавляется их аллергенная активность и обеспечивается благоприятное иммунотерапевтическое воздействие, снижается риск местных и системных побочных эффектов.

**Показания к применению.** Сублингвальная АСИТ пациентов, имеющих повышенную чувствительность к смеси клещей *D. pteronissinus* и *D. farinae* с подтвержденным наличием аллергической реакции.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; тяжелые системные заболевания; хронические и вирусные инфекции; сердечно-сосудистые заболевания; тяжелые легочные заболевания; одновременная терапия бета-блокаторами; лечение патологий, при которых противопоказано использование эпинефрина, детский возраст до 5 лет.

**Способ применения и дозы.** Таблетки держать под языком до полного растворения (1–2 мин), затем проглотить слюну. Принимать натощак.

### Схема лечения\*

#### ■ Фаза определения максимальной терапевтической дозы:

1-й день — 1 таблетка (300 АЕ), 2-й день — 2 таблетки (600 АЕ), 3-й день — 3 таблетки (900 АЕ), 4-й день — 4 таблетки (1200 АЕ).





**■ Фаза лечения:**

По 1 таблетке (1000 АЕ) от 2 до 5 раз в неделю по усмотрению врача.



*\* Предложенные схемы лечения приведены исключительно в качестве рекомендаций. Схему приема препарата определяет врач-аллерголог на основании наблюдений и анамнеза.*

Лечение препаратом должно быть начато под наблюдением врача, имеющего соответствующую подготовку.

Схема лечения приведена в качестве рекомендаций. Схему приема определяет врач-аллерголог на основании наблюдений и анамнеза. Рекомендуется продолжать лечение от 3 до 5 лет.

**Условия отпуска.** По рецепту врача.

Хранить и транспортировать при температуре не выше 25 °С.

**Срок годности.** 3 года.

**Производитель.** Лофарма, Италия.

Организация, уполномоченная производителем: АОК «Торговый дом Аллерген». Тел. +7 (915) 212-91-06, +7 (495) 850-21-62, [info@allergen.ru](mailto:info@allergen.ru), [www.allergen.ru](http://www.allergen.ru)

## Назонекс (мометазона фураат)

**Форма выпуска.** Спрей назальный дозированный 50 мкг/доза.

**Лечение сезонного или круглогодичного аллергического ринита**

Взрослые (в т.ч. пожилого возраста) и подростки с 12 лет. Рекомендуемая профилактическая и терапевтическая доза препарата составляет 2 впрыскивания (по 50 мкг МФ каждое) в каждый носовой ход 1 р/д (200 мкг/сут). По достижении лечебного эффекта для поддерживающей терапии возможно уменьшение дозы до 1 впрыскивания в каждый носовой ход 1 р/д (100 мкг/сут). Если уменьшения симптомов заболевания достичь не удастся, суточная доза может быть увеличена до 4 впрыскиваний в каждый носовой ход 1 р/д (400 мкг/сут). После уменьшения симптомов заболевания рекомендуется снижение дозы. Дети 2–11 лет: рекомендуемая терапевтическая доза — 1 впрыскивание (50 мкг МФ) в каждый носовой ход 1 р/д (100 мкг/сут).

**Вспомогательное лечение острого синусита или обострения хронического синусита.** Взрослые (в т.ч. пожилого возраста) и подростки с 12 лет: рекомендуемая терапевтическая доза 2 впрыскивания (50 мкг МФ каждое) в каждый носовой ход 2 р/д (400 мкг/сут). Если уменьшения симптомов заболевания достичь не удастся, суточная доза может быть увеличена до 4 впрыскиваний в каждый носовой ход 2 р/д (800 мкг/сут). После уменьшения симптомов заболевания — снижение дозы.

**Лечение острого риносинусита без признаков тяжелой бактериальной инфекции.** Рекомендуемая доза для взрослых и подростков — 2 впрыскивания по 50 мкг МФ каждое в каждый носовой ход 2 р/сут (400 мкг/сут). При ухудшении симптомов в ходе лечения необходима консультация специалиста.

**Лечение полипоза носа.** *Взрослые (в т.ч. пожилого возраста) от 18 лет:* рекомендуемая терапевтическая доза — 2 впрыскивания (50 мкг МФ каждое) в каждый носовой ход 2 р/д (400 мкг/сут). После уменьшения симптомов заболевания — снижение дозы до 2 впрыскиваний (по 50 мкг МФ каждое) в каждый носовой ход 1 р/д (200 мкг/сут).

**Противопоказания.** Гиперчувствительность к какому-либо веществу в составе препарата, недавнее оперативное вмешательство или травма носа с повреждением слизистой — до заживления раны, детский возраст (при САР и КАР — до 2 лет, при остром или обострении хронического синусита — до 12, при полипозе — до 18 лет) в связи с отсутствием данных. **С осторожностью:** туберкулез респираторного тракта, нелеченная грибковая, бактериальная, системная вирусная инфекция или Herpes simplex с поражением глаз, нелеченная местная инфекция с вовлечением слизистой носовой полости. **Основные побочные эффекты:** головная боль, носовые кровотечения, фарингит, инфекции верхних дыхательных путей, ощущение жжения или раздражения в носу, чихание, раздражение слизистой оболочки носа, изъязвление сли-

зистой оболочки носа. У детей: носовые кровотечения, раздражение слизистой оболочки носа, чихание, головная боль; редко — реакции гиперчувствительности немедленного типа (бронхоспазм, одышка), очень редко — анафилаксия, ангионевротический отек, нарушения вкуса и обоняния.

## Нукала

**Регистрационный номер.** ЛП-004794 от 12.04.2018.

**Состав.** Действующее вещество: меполизумаб. Вспомогательные вещества: сахароза, динатрия гидрофосфат гептагидрат, полисорбат 80, хлористоводородная кислота.

**Лекарственная форма.** Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. Количество меполизумаба в 1 дозе 100 мг.

**Показания к применению.** Дополнительная поддерживающая терапия тяжелой эозинофильной астмы у пациентов старше 18 лет.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность к меполизумабу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата.

**Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза составляет 100 мг меполизумаба 1 раз каждые 4 недели подкожно. Порошок следует восстановить перед введением, восстановленный раствор необходимо использовать немедленно. Препарат предназначен для длительной терапии.

**Побочное действие.** Очень часто: головная боль. Часто: фарингит, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, заложенность носа, боль в верхних отделах живота, экзема, боль в спине, пирексия, местные реакции в месте инъекции, реакции на введение препарата, реакции гиперчувствительности, которые регистрировали с общей частотой, сопоставимой с частотой при применении плацебо. Редко: анафилаксия.

**Применение при беременности и лактации.** Данные по применению препарата у беременных женщин ограничены (менее 300 исходов беременности). Влияние на плод человека неизвестно. Желательно избегать применения препарата во время беременности, кроме случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Отсутствуют данные, касающиеся выделения меполизумаба с грудным молоком у человека. Решение должно быть принято с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и терапии для матери.

**Передозировка.** В клинической практике случаи передозировки не зарегистрированы. В клиническом исследовании однократные дозы до 1500 мг вводили внутривенно без признаков дозозависимой токсичности. Специфическое лечение передозировки меполизумабом отсутствует.

**Взаимодействие с другими препаратами.** Ферменты системы цитохрома P450, эффлюксные насосы и механизмы связывания с белком не принимают участия в клиренсе меполизумаба. Вероятность лекарственных взаимодействий с меполизумабом оценивается как низкая.

**Особые указания.** Препарат не следует применять для лечения обострения бронхиальной астмы. Если после начала терапии симптомами бронхиальной астмы остаются неконтролируемыми или отмечено их ухудшение, следует обратиться к врачу. Снижение дозы кортикостероидов, при необходимости, должно быть постепенным. Острые и замед-

ленные системные реакции, включая реакции гиперчувствительности, развиваются в течение нескольких часов после введения препарата, но в некоторых случаях они возникали с задержкой. Пациенты с существующими гельминтными инфекциями должны получить лечение по поводу инфекции до начала терапии препаратом Нукала. В случае развития инфекции у пациентов во время применения препарата Нукала и отсутствия ответа на противогельминтную терапию следует рассмотреть вопрос о временном прекращении терапии препаратом Нукала.

**Форма выпуска.** Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 100 мг.

**Условия выписки.** По рецепту.

Если Вы хотите сообщить о нежелательном явлении на фоне применения продуктов GSK, пожалуйста, обратитесь по адресу: 125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37а, к. 4, БЦ «Аркус III» — АО «Глаксо-СмитКляйн Трейдинг»; или телефону: +7 495 777-89-00, факс +7 495 777-89-04; или по электронной почте: EAEU.PV4customers@gsk.com

## Оралейр

**Действующее вещество.** Экстракт аллергена из смеси пыльцы трав (ежа сборная, колосок душистый обыкновенный, плевел многолетний, мятлик луговой, тимopheевка луговая) в равных пропорциях 100 ИР\* и 300 ИР.

**Показания.** АР или риноконъюнктивит (средне-тяжелого или тяжелого течения) с повышенной чувствительностью к пыльце луговых трав (ежа сборная, колосок душистый обыкновенный, плевел многолетний, мятлик луговой, тимopheевка луговая), подтвержденный результатами при кожном тестировании и/или повышенным содержанием специфического IgE; АСИТ можно проводить взрослым и детям с 5 лет.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ, входящих в препарат; неконтролируемая и/или тяжелая БА (ОФВ<sub>1</sub> менее 70%); тяжелые иммунодефициты; аутоиммунные заболевания; злокачественные новообразования; воспалительные заболевания слизистой полости рта; наследственная непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа, нарушение всасывания глюкозы и галактозы; терапия бета-блокаторами.

**Способ применения и дозы.** Первая таблетка принимается под наблюдением врача, таблетку следует поместить под язык и держать до полного растворения (в течение 1 мин); принимать натошак в течение дня. Лечение состоит из двух этапов. Начальная терапия соответствует первому месяцу лечения препаратом аллергены трав пыльцевые (Оралейр<sup>®</sup>) 100 ИР и 300 ИР. Схема приема на начальном этапе: 1-й день 1 таблетка 100 ИР, 2-й день 2 таблетки 100 ИР, с 3-го по 30-й день ежедневно по 1 таблетке 300 ИР. Со второго месяца переходят на поддерживающую терапию и принимают 1 таблетку 300 ИР в день до конца сезона пыления. АСИТ рекомендуется проводить двухэтапными курсами (начиная с 4-го месяца до сезона цветения и продолжая до окончания сезона цветения) в течение 3–5 лет.

Если пропуск в приеме препарата составляет менее 7 сут, можно продолжать лечение без изменений. При пропуске более 7 сут необходима консультация врача.

**Побочное действие.** Местные реакции (например, зуд во рту и раздражение в горле) обычно возникают в начале терапии, носят временный характер. *Следует немедленно прекратить прием препарата и обратиться к врачу при появлении следующих симптомов:* сильно выраженные симптомы в области горла или системные аллергические реакции (быстрое развитие реакций на кожных покровах и/или слизистых оболочках, затрудненное дыхание, боли в животе, падение АД).

**Форма выпуска.** Таблетки подъязычные 100 ИР, 300 ИР (для начального курса); по 30 таблеток 300 ИР (1 или 3 блистера в пачке) для поддерживающей терапии.

**Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 25 °С.

**Срок годности.** 3 года.

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить информацию о нежелательных явлениях можно по адресу в России: ООО «Сталлержен Восток» 125319, Россия, г. Москва, ул. Академика Ильюшина, д. 9, тел.: 8 (499) 152-17-05.

Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

## Сингуляр

### Показания

- Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей с 2 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой.
- Купирование дневных и ночных симптомов сезонного и/или круглогодичного аллергического ринита у взрослых и детей с 2 лет.

**Способ применения и дозы.** Сингуляр принимается внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы Сингуляр следует принимать вечером. При лечении аллергических ринитов доза может приниматься в любое время суток. Дозировка для детей от 15 лет и взрослых составляет 10 мг в сутки, таблетка, покрытая оболочкой. Дозировка для детей 6–14 лет составляет 1 жевательную таблетку 5 мг в сутки. Дозировка для детей 2–5 лет составляет 1 жевательную таблетку 4 мг в сутки. Для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, а также пациентов с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется.

**Противопоказания.** Возраст пациентов младше указанного в инструкции для каждой из доз.

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, фенилкетонурия (для жевательных таблеток 4 и 5 мг, содержат аспартам), дефицит лактазы, непереносимость лактозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция (для таблеток 10 мг, содержат лактозы моногидрат).

**Особые указания.** Сингуляр следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. Сингуляр в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. Пациентам должны быть даны инструкции всегда иметь при себе препараты экстренной помощи для купирования приступов бронхиальной астмы (ингаляционные бета<sub>2</sub>-агонисты короткого действия). Не следует прекращать прием Сингуляра в период обострения астмы. Дозу ингаляционных ГКС, применяемых одновременно с Сингуляром, можно постепенно снижать под наблюдением врача, Сингуляром нельзя резко заменять ингаляционные или пероральные ГКС. В редких случаях у пациентов, получающих противоастматические средства, включая Сингуляр, отмечалось появление эозинофилии, сыпи, ухудшения легочных симптомов, кардиологических осложнений и/или нейропатии, иногда диагностируемой как синдром Чарджа–Стросс, системного эозинофильного васкулита. Причинно-следственной связи этих нежелательных явлений с терапией Сингуляром не было установлено.



**Побочные эффекты.** В целом Сингуляр хорошо переносится. Общая частота побочных эффектов при лечении Сингуляром сопоставима с плацебо. У пациентов, принимавших препарат Сингуляр, были описаны психоневрологические нарушения: ажитация, агрессивное поведение, враждебность, тревожность, депрессия, нарушения сна, суицидальные мысли и поведение и т.д. Связь развития этих симптомов с приемом препарата до конца не установлена. В случае появления подобных симптомов необходимо сообщить о них лечащему врачу.

## Сталораль

**Действующее вещество.** Экстракт аллергена из пыльцы березы или из клещей домашней пыли *D. pteronyssinus*, *D. farinae* в равных пропорциях; 10 ИР/мл\*, 300 ИР/мл.

**Показания.** АР, конъюнктивит, риноконъюнктивит, легкая или средне-тяжелая форма БА с повышенной чувствительностью к пыльце березы или клещам домашней пыли, подтвержденные результатами при кожном тестировании и/или повышенным содержанием специфического IgE; АСИТ можно проводить взрослым и детям с 5 лет.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ, входящих в препарат; неконтролируемая и/или тяжелая БА (ОФВ<sub>1</sub> менее 70%); тяжелые иммунодефициты; аутоиммунные заболевания; злокачественные новообразования; воспалительные заболевания слизистой полости рта; терапия бета-блокаторами.

**Способ применения и дозы.** Начальную терапию начинают с ежедневного приема препарата в дозировке 10 ИР/мл с одного нажатия на дозатор и постепенно увеличивают дозу до 5 нажатий. Далее переходят к ежедневному приему препарата в дозировке 300 ИР/мл, начиная с 1 нажатия и постепенно увеличивая количество нажатий до оптимальной дозы (от 2 до 4 нажатий 300 ИР/мл ежедневно). Первый этап продолжается 9 дней. Оптимальную дозу, достигнутую на первом этапе, продолжают принимать на этапе поддерживающей терапии. Рекомендуемая схема приема — от 2 до 4 нажатий ежедневно. АСИТ рекомендуется проводить двухэтапными курсами (начиная за 4 мес до сезона цветения и продолжая до окончания сезона цветения при аллергии на пыльцу березы или круглогодично при аллергии к клещам домашней пыли) в течение 3–5 лет. Если пропуск в приеме препарата составляет менее 7 сут, можно продолжать лечение без изменений. При пропуске более 7 сут необходима консультация врача.

**Побочное действие.** Местные реакции (например, зуд во рту и раздражение в горле) обычно возникают в начале терапии, носят временный характер. **Следует немедленно прекратить прием препарата и обратиться к врачу при появлении следующих симптомов:** сильно выраженные симптомы в области горла или системные аллергические реакции (быстрое развитие реакций на кожных покровах и/или слизистых оболочках, затрудненное дыхание, боли в животе, падение АД).

**Форма выпуска.** Капли подъязычные; 1 флакон с аллергеном 10 ИР/мл, 2 флакона с аллергеном 300 ИР/мл и тремя дозаторами, или 2 флакона с аллергеном 300 ИР/мл и двумя дозаторами, или 5 флаконов с аллергеном 300 ИР/мл и пятью дозаторами. Один флакон с препаратом содержит 590 мг натрия хлорида (в 10 мл препарата).

**Условия хранения.** Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

**Срок годности.** 36 мес.

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить информацию о нежелательных явлениях можно по адресу в России: ООО «Сталлержен Восток», 125319, Россия, г. Москва, ул. Академика Ильюшина, д. 9, тел.: 8 (499) 152-17-05.

Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

## Эспа-Бастин®

**Международное непатентованное название.** Эбастин.

**Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Показания к применению.** Аллергический ринит различной этиологии (сезонный и/или круглогодичный); крапивница различной этиологии, в том числе хроническая идиопатическая.

### Фармакодинамика

H1-гистаминовых рецепторов блокатор длительного действия. После однократного приема внутрь антигистаминное действие начинается через 1 ч и сохраняется в течение 48 ч. При длительном приеме сохраняется высокий уровень блокады периферических H1-гистаминовых рецепторов без развития тахифилаксии. После 5-дневного курса лечения антигистаминная активность сохраняется в течение 72 ч за счет действия активного метаболита. Препарат не оказывает выраженного антихолинергического и седативного эффекта, не проникает через гематоэнцефалический барьер. Не отмечено влияние препарата на интервал QT на ЭКГ в дозе 100 мг, превышающей рекомендованную суточную дозу (20 мг) в 5 раз.

### Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

Взрослым и детям старше 12 лет рекомендуется начинать терапию с дозы 10 мг 1 раз в сутки, используя препарат Эспа-Бастин®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг. При недостаточной эффективности рекомендуется использовать двойную дозу, т.е. препарат Эспа-Бастин®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг по 1 таблетке (20 мг) 1 раз в сутки.

Курс лечения будет определяться исчезновением симптомов заболевания.

Пожилым пациентам: коррекции дозы не требуется.

Пациентам с нарушенной функцией почек коррекции дозы не требуется.

Пациентам с легкой и умеренной печеночной недостаточностью (класс А, В по классификации Чайлд-Пью): коррекции дозы не требуется.

При тяжелых нарушениях функции печени (класс С по классификации Чайлда—Пью) суточная доза не должна превышать 10 мг, поэтому рекомендуется использовать препарат Эспа-Бастин®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата; тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлда—Пью); беременность; период лактации; детский возраст (до 12 лет).

**С осторожностью.** Удлинение интервала QT на ЭКГ, гипокалиемия, почечная и/или легкая и умеренная степень печеночной недостаточности (класс А, В по классификации Чайлда—Пью).

С осторожностью следует применять препарат при одновременном приеме с кетоконазолом или итраконазолом и эритромицином — возможно увеличение риска удлинения интервала QT на ЭКГ.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Безопасность применения препарата у беременных женщин не исследована, поэтому принимать препарат Эспа-Бастин® во время беременности противопоказано. Не рекомендуется принимать препарат во время грудного вскармливания.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** В терапевтических дозах не влияет на способность к вождению транспортными средствами и механизмами.

В случае возникновения побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, таких как сонливость, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**Срок годности.** 5 лет. Не использовать после истечения срока годности.

**Условия отпуска из аптек.** Без рецепта.

**Владелец регистрационного удостоверения.** ЭСПАРМА ГмбХ, Билефельдер штрассе 1, 39171 Зюльцеталь, Германия.

**Производитель.** Эдванс Фарма ГмбХ, Валленродер штрассе 12-14, 13435 Берлин, Германия.

**Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по препарату или проконсультироваться со специалистом.**

## ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Агаммаглобулинемия наследственная, 285
- Аллерген, 137
- бытовой, 131
  - грибка плесневого, 134
  - животного домашнего, 133
  - лечебный, 308
  - пыльцевой, 135
- Аллергия, 137, 173
- лекарственная, 190
  - диагностика, 200
  - дифференциальная, 210
  - классификация, 193
  - лечение, 211
  - определение, 191
  - профилактика, 192
- Аллергодерматоз, 137
- Аллергодиагностика, 137
- Анафилаксия, 52, 201
- диагностика, 58
  - дифференциальная, 61
  - классификация, 56
  - лечение, 62
  - определение, 53
  - профилактика, 54
- Ангиоотек, 69, 217, 241
- вызванный средством лекарственным, 79
  - диагностика, 74, 78
  - дифференциальная, 80
  - классификация, 72
  - лечение, 81
  - наследственный, 78
  - беременность и роды, 259
  - диагноз дифференциальный, 248
  - диагностика, 245
  - информация для пациента, 270
  - классификация, 243
  - купирование приступа острого, 251
  - лечение, 250
  - определение, 241
  - паспорт больного, 270
  - патогенез, 242
  - прогноз, 259
  - профилактика, 258
  - долгосрочная, 255
  - краткосрочная, 257
  - скрининг, 259
  - определение, 71
  - приобретенный, 79
  - прогноз, 89
  - профилактика, 71, 84
  - скрининг, 72
- Антиген, 137
- Антитело, 137
- Астма бронхиальная, 90
- алгоритм ведения пациента, 115
  - диагностика, 93
  - иммунотерапия аллерген-специфическая, 104
  - классификация, 93
  - лечение, 99
  - иное, 104
  - консервативное, 100
  - определение, 90
  - памятка для пациента, 129
  - профилактика, 108
  - элиминация аллергенов причинно-значимых, 109
  - эпидемиология, 93
  - этиопатогенез, 90
- Атака
- абдоминальная, 245
- Атопия, 173
- Болезнь
- Брутона, 285
  - сывороточная, 206
- Васкулит лекарственный системный, 206
- Гиперчувствительность, 138, 173
- Гипоагаммаглобулинемия преходящая детей, 288

**Дерматит**

- атопический, 137
- диагностика, 144
  - дифференциальная, 147
- классификация, 141
- лечение, 147
  - медикаментозное, 150
  - физиотерапевтическое, 155
  - элиминация, 149
- определение, 138
- профилактика, 155
- эпидемиология, 141
- этиопатогенез, 139
- контактный аллергический, 9
  - диагностика, 14
    - дифференциальная, 18
  - классификация, 12
  - лечение, 18
  - определение, 11
  - прогноз, 21
  - профилактика, 12
  - системный, 15
  - эпидемиология, 14

**Дефензин, 138****Дефицит**

- подклассов IgG, 287
- селективный IgA, 286

**Дневник пищевой, 179****Емкость жизненная легких, 176**

- функциональная, 176

**Заболевание аллергическое, 170**

- диагностика, 173
  - альтернативная, 188
  - неспецифическая, 174
  - специфическая, 177
- функциональная, 175
- определение, 173

**Иммунитет, 138****Иммуноглобулин, 138****Иммунодефицит**

- первичный с преимущественным нарушением синтеза антител, 272

**диагностика, 276**

- дифференциальная, 279
- классификация, 273
- лечение, 280
- определение, 272
- прогноз, 284
- профилактика, 283
- скрининг, 284
- эпидемиология, 273

**Иммунотерапия аллерген-специфическая, 302**

- беременность, вскармливание грудное, 306
- вакцинация, 307
- из ядов насекомых перепончатокрылых, 312
- показания, 305
- противопоказания, 306
  - временные, 307
- протокол проведения, 308
- реакции побочные, 314
- сублингвальная, 311

**Индекс Тиффно, 176****Кателицидин, 138****Клетка иммунокомпетентная, 138****Клещ домашней пыли, 131****Конъюнктивит аллергический, 22**

- диагностика, 28
  - дифференциальная, 30
- классификация, 27
- лечение, 30
- определение, 25
- прогноз, 32
- профилактика, 25
- скрининг, 26

**Крапивница, 214, 217**

- диагностика, 220
- классификация, 219
- лечение, 225
- определение, 217
- прогноз, 233
- профилактика, 231
- эпидемиология, 218
- этиопатогенез, 218

- Ликворея, 39  
Лихорадка лекарственная, 207
- Набор противошоковый, 67  
Недостаточность иммунная вари-  
бельная общая, 288  
Некролиз эпидермальный токсиче-  
ский, 206
- Отек периферический, 245
- Пептид антимикробный, 137
- Ринит аллергический, 34  
    диагностика, 38  
    дифференциальная, 41  
    классификация, 37  
    лечение, 43  
    определение, 36  
    прогноз, 50  
    профилактика, 37
- скрининг, 37  
Ринорея, 38
- Сенсибилизация, 138  
Синдром  
    волчаночный лекарственно-инду-  
    цированный, 207  
    Лайелла, 206  
    Стивенса—Джонсона, 206  
Скорость выдоха  
    максимальная, 176  
    пиковая, 176  
    средняя, 176
- Тест  
    аппликационный, 15  
    бронхомоторный, 176  
    кожный, 146, 180, 184  
    провокационный, 182, 185, 207
- Цитокин, 138