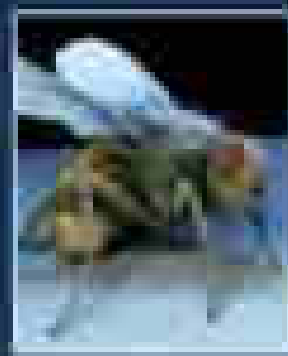
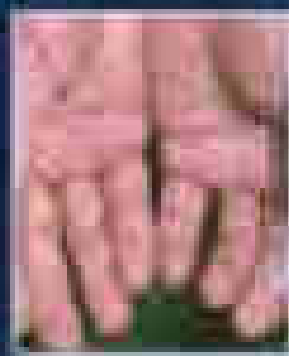


П.В. Колжир

# ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ АЛЛЕРГОЛОГИЯ- ИММУНОЛОГИЯ





**КНИГИ ПО МЕДИЦИНЕ**

allmed.pro

**ALLMED.PRO/BOOKS**

Посвящается моему отцу,  
Владимиру Карловичу Колхиру,  
чья бодрость духа, вера и неугасаемый оптимизм  
поддерживали меня все это время

П. В. Колхир

# ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ

## аллергология-иммунология

практическая медицина

Москва © 2010

[allmed.pro/books](http://allmed.pro/books)

УДК 616-056.3+615.37

ББК 55.8+52.54

К61

**Колхир П. В.**

К61 Доказательная аллергология-иммунология. — М.: Практическая медицина, 2010. — 528 с.

ISBN 978-5-98811-169-6

Книга содержит обширную информацию и рекомендации по диагностике и терапии аллергических заболеваний (астма, крапивница, атопический дерматит, риноконъюнктивит, анафилактики, пищевая и лекарственная аллергия и др.) и первичных иммунодефицитов у детей и взрослых, представленные в виде обобщения мирового опыта в этой области.

Принципиальной особенностью издания является соответствие предлагаемых рекомендаций принципам «evidence-based medicine» — медицины, основанной на доказательствах, т. е. на результатах качественных научных исследований.

В книге подробно рассматриваются структура, функции и классификация аллергенов; особое внимание уделяется возможным перекрестным реакциям между ними, что важно знать практикующему специалисту.

Значительное место отведено описанию видов и техники проведения аллергенспецифической иммунотерапии, а также существующим в мировой клинической практике методам аллергологической и иммунологической диагностики.

Для врачей аллергологов-иммунологов, врачей общей практики, педиатров.

УДК 616-056.3+615.37

ББК 55.8+52.54

**Предисловие**..... 12

**От автора** ..... 13

**Список сокращений** ..... 15

**Глава 1. Введение. Медицина, основанная на доказательствах**..... 17

**1.1. Что такое доказательная медицина?** ..... 19

**1.2. Рандомизированные клинические исследования**..... 23

**1.3. Использование доказательной информации на конкретном примере**..... 25

**1.4. Распространенные мифы, которые поддерживаются некоторыми аллергологами-иммунологами** ..... 26

**1.5. Уровни доказательности данных** ..... 29

**Литература** ..... 30

**Глава 2. Аллергены и диагностика аллергии**..... 31

**2.1. Аллергены: характеристика и классификация**..... 33

**2.1.1. Ингаляционные аллергены** ..... 34

2.1.1.1. Бытовые аллергены..... 34

2.1.1.2. Пыльцевые аллергены..... 38

2.1.1.3. Аллергены латекса ..... 41

2.1.1.4. Аллергены животных..... 42

2.1.1.5. Грибковые аллергены ..... 43

**2.1.2. Инсектные аллергены, содержащиеся в яде и слюне насекомых** .. 49

**2.1.3. Пищевые аллергены** ..... 50

2.1.3.1. Пищевые аллергены животного происхождения..... 51

2.1.3.2. Пищевые аллергены растительного происхождения ..... 57

**2.1.4. Лекарственные аллергены** ..... 71

**2.1.5. Профессиональные агенты (сенсibilизаторы)**..... 71

<b>2.2. Перекрестные реакции между аллергенами.....</b>	<b>74</b>
Литература к разд. 2.1 и 2.2 .....	81
<b>2.3. Патогенез аллергии .....</b>	<b>96</b>
<b>2.3.1. Стадии и механизмы развития аллергических реакций .....</b>	<b>96</b>
<b>2.3.2. Патогенез реакций гиперчувствительности немедленного (I) типа.....</b>	<b>97</b>
<b>2.3.3. Патогенез реакций гиперчувствительности замедленного (IV) типа .....</b>	<b>100</b>
<b>2.4. Распространенность и частота аллергических заболеваний.....</b>	<b>101</b>
<b>2.5. Диагностика аллергических заболеваний .....</b>	<b>103</b>
<b>2.5.1. Анамнез.....</b>	<b>103</b>
<b>2.5.2. Физикальное обследование.....</b>	<b>105</b>
<b>2.5.3. Тесты <i>in vivo</i> для диагностики IgE-связанных реакций гиперчувствительности немедленного типа.....</b>	<b>107</b>
2.5.3.1. Кожное тестирование .....	107
2.5.3.2. Исследование функции внешнего дыхания.....	118
2.5.3.3. Провокационные тесты.....	119
2.5.3.4. Воспалительные биомаркеры верхнего и нижнего респираторных трактов .....	124
<b>2.5.4. Тесты <i>in vivo</i> для диагностики T-связанных реакций гиперчувствительности замедленного типа.....</b>	<b>124</b>
2.5.4.1. Патч-тесты .....	124
<b>2.5.5. Тесты <i>in vitro</i> для диагностики IgE-связанных реакций гиперчувствительности немедленного типа.....</b>	<b>127</b>
2.5.5.1. Определение уровня общего IgE.....	127
2.5.5.2. Определение уровня специфических IgE.....	128
2.5.5.3. Определение аллергенспецифических IgG и их субклассов.....	129
2.5.5.4. Гистаминовые и лейкотриеновые тесты.....	130
2.5.5.5. Определение триптазы крови .....	130
2.5.5.6. Выявление эозинофилии .....	130
<b>2.5.6. Тесты <i>in vitro</i> для диагностики T-связанных реакций гиперчувствительности замедленного типа.....</b>	<b>131</b>
<b>2.5.7. Другие диагностические иммунологические исследования .....</b>	<b>131</b>
<b>2.5.8. Методы с недоказанной эффективностью и безопасностью .....</b>	<b>131</b>
<b>2.5.9. Особенности аллергологического обследования при беременности.....</b>	<b>131</b>
<b>2.5.10. Общие рекомендации по проведению аллергообследования .....</b>	<b>132</b>
<b>2.6. Принципы элиминации аллергенов и профилактики аллергических болезней.....</b>	<b>133</b>
<b>2.6.1. Общие рекомендации по уменьшению контакта или элиминации аллергена.....</b>	<b>133</b>
<b>2.6.2. Рекомендации больному с бытовой сенсibilизацией .....</b>	<b>133</b>

2.6.3.	Рекомендации больному с аллергией к тараканам .....	135
2.6.4.	Рекомендации больному с грибковой сенсибилизацией .....	135
2.6.5.	Рекомендации больному с поллинозом .....	136
2.6.6.	Устранение контакта с аллергенами животных .....	136
2.6.7.	Гипоаллергенные диеты при пищевой аллергии.....	137
2.6.8.	Устранение контакта с лекарственными аллергенами.....	138
2.6.9.	Рекомендации больному с аллергической анафилаксией .....	138
2.6.10.	Устранение контакта с воздушными поллютантами .....	138
2.6.11.	Профилактика аллергических болезней .....	139
Литература к разд. 2.3–2.6 .....		142

## **Глава 3. Аллергические заболевания .....** 149

### **3.1. Аллергический ринит и конъюнктивит.....** 151

3.1.1.	Особенности .....	151
3.1.2.	Этиология .....	151
3.1.3.	Патогенез.....	152
3.1.4.	Классификация .....	154
3.1.5.	Диагностика .....	156
3.1.6.	Дифференциальная диагностика.....	162
3.1.7.	Лечение .....	166
3.1.8.	Профилактика .....	179
3.1.9.	Аллергический конъюнктивит .....	179
	3.1.9.1. Лечение.....	180
3.1.10.	Особенности течения и терапии аллергического риноконъюнктивита у беременных .....	182
3.1.11.	Особенности течения и терапии аллергического риноконъюнктивита у детей .....	184
3.1.12.	Атопический марш .....	187
Литература .....		189

### **3.2. Бронхиальная астма .....** 196

3.2.1.	Особенности .....	196
3.2.2.	Этиология .....	197
3.2.3.	Патогенез.....	197
3.2.4.	Классификация .....	199
3.2.5.	Диагностика .....	202
3.2.6.	Дифференциальная диагностика .....	205
3.2.7.	Лечение .....	209
	3.2.7.1. Препараты базисной (поддерживающей) терапии .....	210
	3.2.7.2. Препараты для купирования приступов (средства неотложной помощи) .....	217
3.2.8.	Обострение бронхиальной астмы и его терапия.....	221
3.2.9.	Осложнения бронхиальной астмы.....	223
3.2.10.	Профилактика и обучение пациента .....	224
3.2.11.	Особенности течения и терапии профессиональной бронхиальной астмы .....	224



<b>3.2.12.</b>	Особенности течения, диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей .....	226
3.2.12.1.	Терапия обострений астмы у детей старше 2 лет .....	232
3.2.12.2.	Терапия обострений астмы у детей до 2 лет .....	234
<b>3.2.13.</b>	Особенности течения и терапии бронхиальной астмы у беременных .....	235
<b>3.2.14.</b>	Астма физической нагрузки .....	237
<b>3.2.15.</b>	Аспирин-индуцированное респираторное заболевание .....	238
<b>3.2.16.</b>	Аллергический бронхолегочный аспергиллез .....	244
<b>3.2.17.</b>	Синдром Черджа—Стросс .....	247
<b>3.2.18.</b>	Кашель у взрослых .....	248
3.2.19.1.	Острый кашель .....	248
3.2.19.2.	Хронический кашель .....	248
<b>3.2.19.</b>	Кашель у детей .....	253
<b>3.2.20.</b>	Кашлевой вариант астмы .....	256
Литература .....		259
<b>3.3.</b>	<b>Крапивница .....</b>	<b>269</b>
<b>3.3.1.</b>	Особенности .....	269
<b>3.3.2.</b>	Этиология .....	269
<b>3.3.3.</b>	Патогенез .....	273
<b>3.3.4.</b>	Классификация .....	275
<b>3.3.5.</b>	Диагностика .....	275
<b>3.3.6.</b>	Дифференциальная диагностика .....	282
<b>3.3.7.</b>	Лечение .....	284
<b>3.3.8.</b>	Дальнейшее ведение больного с хронической крапивницей .....	290
<b>3.3.9.</b>	Особенности лечения острой и хронической крапивницы у детей .....	290
Литература .....		294
<b>3.4.</b>	<b>Ангioneвротический отек .....</b>	<b>300</b>
<b>3.4.1.</b>	Особенности .....	300
<b>3.4.2.</b>	Этиология .....	301
<b>3.4.3.</b>	Патогенез .....	302
<b>3.4.4.</b>	Классификация .....	304
<b>3.4.5.</b>	Диагностика .....	304
<b>3.4.6.</b>	Дифференциальная диагностика .....	307
<b>3.4.7.</b>	Лечение .....	307
Литература .....		311
<b>3.5.</b>	<b>Атопический дерматит .....</b>	<b>312</b>
<b>3.5.1.</b>	Особенности .....	312
<b>3.5.2.</b>	Этиология .....	312
<b>3.5.3.</b>	Классификация .....	313
<b>3.5.4.</b>	Патогенез .....	313
<b>3.5.5.</b>	Диагностика .....	315
<b>3.5.6.</b>	Дифференциальная диагностика .....	319
<b>3.5.7.</b>	Лечение .....	321

3.5.7.1. Наружная терапия.....	321
3.5.7.2. Системная терапия .....	329
<b>3.5.8. Профилактика.....</b>	<b>331</b>
Литература .....	333
<b>3.6. Пищевая аллергия .....</b>	<b>337</b>
<b>3.6.1. Особенности .....</b>	<b>337</b>
<b>3.6.2. Этиология .....</b>	<b>338</b>
<b>3.6.3. Патогенез.....</b>	<b>340</b>
<b>3.6.4. Классификация .....</b>	<b>340</b>
<b>3.6.5. Диагностика .....</b>	<b>341</b>
<b>3.6.6. Дифференциальная диагностика.....</b>	<b>351</b>
<b>3.6.7. Лечение .....</b>	<b>352</b>
<b>3.6.8. Профилактика.....</b>	<b>356</b>
Литература .....	357
<b>3.7. Лекарственная аллергия и нежелательные реакции на лекарства.....</b>	<b>362</b>
<b>3.7.1. Особенности .....</b>	<b>362</b>
<b>3.7.2. Этиология .....</b>	<b>364</b>
<b>3.7.3. Патогенез и классификация.....</b>	<b>365</b>
<b>3.7.4. Диагностика .....</b>	<b>366</b>
<b>3.7.5. Дифференциальная диагностика.....</b>	<b>380</b>
<b>3.7.6. Лечение .....</b>	<b>381</b>
<b>3.7.7. Профилактика.....</b>	<b>383</b>
<b>3.7.8. Особенности диагностики нежелательных реакций на лекарства у детей.....</b>	<b>384</b>
Литература .....	385
<b>3.8. Инсектная аллергия.....</b>	<b>390</b>
<b>3.8.1. Особенности .....</b>	<b>390</b>
<b>3.8.2. Этиология .....</b>	<b>391</b>
<b>3.8.3. Патогенез.....</b>	<b>392</b>
<b>3.8.4. Классификация .....</b>	<b>393</b>
<b>3.8.5. Диагностика .....</b>	<b>394</b>
<b>3.8.6. Лечение .....</b>	<b>396</b>
<b>3.8.7. Профилактика и обучение пациента .....</b>	<b>398</b>
Литература .....	400
<b>3.9. Аллергия на латекс.....</b>	<b>402</b>
<b>3.9.1. Особенности .....</b>	<b>402</b>
<b>3.9.2. Этиология .....</b>	<b>404</b>
<b>3.9.3. Патогенез и классификация.....</b>	<b>404</b>
<b>3.9.4. Диагностика .....</b>	<b>405</b>
<b>3.9.5. Дифференциальная диагностика.....</b>	<b>406</b>
<b>3.9.6. Лечение .....</b>	<b>406</b>
<b>3.9.7. Профилактика.....</b>	<b>407</b>
Литература .....	409

<b>3.10. Контактный дерматит</b> .....	<b>411</b>
<b>3.10.1.</b> Особенности .....	412
<b>3.10.2.</b> Этиология .....	412
<b>3.10.3.</b> Патогенез.....	413
<b>3.10.4.</b> Классификация .....	415
<b>3.10.5.</b> Диагностика .....	417
<b>3.10.6.</b> Дифференциальная диагностика.....	421
<b>3.10.7.</b> Лечение и профилактика.....	423
Литература .....	424
<b>3.11. Анафилаксия</b> .....	<b>427</b>
<b>3.11.1.</b> Особенности .....	427
<b>3.11.2.</b> Этиология .....	429
<b>3.11.3.</b> Патогенез.....	434
<b>3.11.4.</b> Классификация .....	434
<b>3.11.5.</b> Диагностика .....	436
<b>3.11.6.</b> Дифференциальная диагностика.....	440
<b>3.11.7.</b> Лечение .....	441
<b>3.11.8.</b> Профилактика .....	444
Литература .....	446
<b>3.12. Аллергенспецифическая иммунотерапия</b> .....	<b>451</b>
<b>3.12.1.</b> Особенности проведения .....	451
<b>3.12.2.</b> Механизм действия .....	453
<b>3.12.3.</b> Эффективность при аллергическом риноконъюнктивите, астме, инсектной аллергии.....	455
<b>3.12.4.</b> Эффективность при пищевой аллергии, крапивнице, атопическом дерматите.....	455
<b>3.12.5.</b> Выбор аллергенов для иммунотерапии .....	455
<b>3.12.6.</b> Варианты иммунотерапии по длительности .....	457
<b>3.12.7.</b> Особенности и техника проведения подкожной иммунотерапии .....	458
<b>3.12.8.</b> Сублингвальная иммунотерапия .....	466
<b>3.12.9.</b> Иммунотерапия бактериальными аллергенами .....	468
<b>3.12.10.</b> Особенности проведения иммунотерапии у детей .....	468

## **Глава 4. Клиническая иммунология** .....

<b>4.1. Первичные иммунодефицитные состояния</b> .....	<b>479</b>
<b>4.1.1.</b> Особенности .....	480
<b>4.1.2.</b> Гуморальные иммунодефициты .....	489
<b>4.1.3.</b> Клеточные иммунодефициты.....	493
<b>4.1.4.</b> Комбинированные иммунодефициты .....	495
<b>4.1.5.</b> Дефекты фагоцитоза .....	498
<b>4.1.6.</b> Дефекты комплемента .....	500
Литература .....	504

<b>Приложения</b> .....	509
Сводная таблица перекрестных реакций .....	510
Календарь пыления средней полосы России .....	513
Тест по контролю над астмой (Asthma Control Test, АСТ) для взрослых и детей старше 12 лет .....	514
Тест по контролю над астмой у детей (Children Asthma Control Test) в возрасте от 4 до 11 лет .....	516
Рекомендации по самоконтролю астмы для пациентов .....	518
Шкала SCORAD для оценки тяжести клинических проявлений атопического дерматита .....	520
Дневник подкожной аллергенспецифической иммунотерапии.....	522
Пищевой дневник.....	522
Лист информированного согласия на проведение кожного аллергологического тестирования.....	523
Лист информированного согласия на проведение курса аллергенспецифической иммунотерапии.....	524
Постоянно обновляемые медицинские электронные базы данных и источники доказательной информации в Интернете .....	525
<b>Об авторе</b> .....	527

# Предисловие

«С каждым годом заболеваемость аллергией непрерывно растет как среди взрослых, так и среди детей. По данным разных авторов, аллергические болезни поражают до 30–50% населения Земли». Так, или почти так, начинается большинство статей, обзоров и книг, посвященных аллергологии и клинической иммунологии. Это типичное вступление отражает реальную действительность. Практикующий врач не нуждается в разъяснениях, почему аллергология — столь актуальная область медицинской деятельности, а понятие «аллергия» столь часто отражает болезненное состояние пациентов, или, как модно говорить, аллергия — эпидемия XXI века.

Предлагаемый вашему вниманию труд еще молодого, но уже опытного, зрелого врача и ученого является в известной мере уникальным. С одной стороны, это настоящее руководство по клинической иммунологии и аллергологии, затрагивающее все основные аспекты этих дисциплин, которое будет полезным практикующему специалисту аллергологу-иммунологу в его каждодневной работе. В то же время это учебник по специальности, позволяющий получить самую актуальную, самую свежую информацию, касающуюся тех или иных разделов аллерги-

логии и иммунологии. Но это и учебник для всех нас. Учебник в том смысле, что автор приводит только сведения, основанные на контролируемых исследованиях, на так надоевшем и порой раздражающем некоторых наших коллег понятии, как доказательная медицина. Настоящее руководство написано отечественным автором, не является переводным и впервые в отечественной практике представляет собой источник только достоверной медицинской информации, основанной не на мнении одного или нескольких «уважаемых профессоров». Оно создано на основе тщательного анализа медицинской литературы, изданной и представленной исключительно как результат медицинских исследований, проведенных с использованием критериев GCP.

Важное преимущество книги: ее автор, врач аллерголог-иммунолог, хорошо представляет себе условия работы российского практического врача, для которого, собственно, и написана эта книга.

Несомненно, книга будет представлять огромный интерес для врачей аллергологов-иммунологов, педиатров, врачей других специальностей, а также аспирантов, ординаторов и студентов медицинских вузов.

**Юрий Соломонович Смолкин,**

*доктор медицинских наук,*

*профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии  
ГОУ ИПК ФМБА России,*

*вице-президент Ассоциации детских аллергологов и иммунологов  
России (АДАИР), директор Научно-клинического консультативно-  
го центра аллергологии и иммунологии*

## От автора

### *Уважаемые коллеги и читатели!*

Принципиальной особенностью издания является соответствие предлагаемых вам рекомендаций принципам «evidence-based medicine» — медицины, основанной на доказательствах, т.е. на результатах качественных научных исследований.

Данная книга, как и сама доказательная медицина, призвана облегчить принятие клинических решений. Я попытался показать, каким образом можно с наибольшей эффективностью использовать данные, опубликованные в различных источниках, для выбора оптимальных подходов к оказанию медицинской помощи пациентам с аллергическими и иммунными заболеваниями. Таких источников много: это оригинальные журнальные статьи, обзоры или рефераты материалов оригинальных исследований, практические рекомендации, а также хорошо известные или новые учебные руководства. Уже сейчас практически любую научную информацию можно найти в Интернете; в будущем он может остаться единственным доступом к некоторым источникам данных.

Настоящая монография предназначена тем врачам, кто готов в некоторых вопросах изменить взгляды на обследование и лечение пациентов и привести их в соответствие с таковыми в мировой медицине. Издание основано только на достоверной современной информации из международных и российских клинических рекомендаций, систематических обзоров в Кокрановской базе данных, других систематиче-

ских обзоров, статей, изданий Clinical Evidence, на книгах авторитетных авторов: G.W. Volcheck «Clinical Allergy: Diagnosis and Management» (Abington, USA, 2009); A. Cantani «Pediatric Allergy, Asthma and Immunology» (Germany, 2008); A.G. Kay, J. Bousquet et al. «Allergy and Allergic diseases» (Blackwell Publishing, 2008); N.F. Adkinson, B.S. Bochner, W.W. Busse, S.T. Holgate «Adkinson: Middleton's Allergy: Principles and Practice» (Elsevier Inc., 2009) и др. (к сожалению, большинство достойной внимания информации публикуется на английском языке, поэтому много материала в переводе).

Книга содержит обширную информацию по аллергическим заболеваниям и первичным иммунодефицитам у детей и взрослых за счет обобщения мирового опыта в диагностике и лечении такой патологии. С другой стороны, описание методов диагностики и лечения некоторых заболеваний дано более кратко, без ненужной статистической информации для практикующего в амбулаторных условиях врача, без использующихся в основном в стационаре методов диагностики, без описания редко встречающихся форм заболеваний, чтобы специалист мог быстро и адекватно сориентироваться в каждом определенном клиническом случае. Книга является руководством, но не учебником, и в ней не рассматриваются базовые основы функционирования иммунной системы, т.к. она рассчитана, прежде всего, на специалистов, уже владеющих этой информацией.

В первой главе издания описывается понятие «доказательная медицина» и приводятся примеры практического применения ее принципов. В книге подробно рассматриваются структура, функции и классификация аллергенов, отдельное внимание уделяется возможным перекрестным реакциям между ними, знание которых необходимо практикующему специалисту. В последующих главах и разделах последовательно приводятся существующие в настоящее время доказательные научные данные по каждому из аллергических заболеваний, а в последней главе издания информация о методах диагностики и терапии основных видов первичных иммунодефицитных состояний.

Изучив эту книгу, вы сможете избавиться от работы по шаблону, по наитию и сообразно личному опыту, который далеко не всегда бывает достаточным. Вы перестанете целиком и полностью зависеть от мнений малограмотных «экспертов», медицинских представителей, навязывающих свои препараты, и от давления больных, вдохновленных новыми методами лечения, оценить эффективность которых у вас ранее не было желания или возможности. У вас появится возможность использовать данные, опубли-

кованные в руководстве, при решении частных клинических проблем, а также для оценки актуальности и достоверности этих данных.

Вы сможете подробно обсуждать с пациентами планируемое обследование и лечение, обосновывая свое мнение с помощью достоверных доказательных данных, что позволит пациенту самому участвовать в принятии решения в отношении собственного здоровья.

Вы не найдете здесь недоказанных методов и сомнительных схем лечения, а также скрытой рекламы «иммуномодуляторов» и других препаратов «для улучшения иммунитета» и «биоэнергетического воздействия».

В этом издании я не рассматриваю как доказательную информацию из устаревших учебников и справочников, статей в нерцензируемых журналах, методичек кафедр, рекламных указаний производителей и дельцов от медицины, а также мнения отдельных специалистов, даже с научной степенью и регалиями.

Я надеюсь, что книга будет интересна не только аллергологам-иммунологам, но и дерматологам, педиатрам, врачам других специальностей и студентам старших курсов, а также всем специалистам, работающим в амбулаторно-поликлинических условиях.

*С уважением,*

**Павел Владимирович Колхир,**

*врач аллерголог-иммунолог, канд. мед. наук*

# Список сокращений

- АБЛА** — аллергический бронхолегочный аспергиллез
- АК** — аллергический конъюнктивит
- АЛП** — антилейкотриеновые препараты
- АО** — ангионевротический отек
- АПК** — антигенпрезентирующие клетки
- АПФ** — ангиотензинпревращающий фермент
- АР** — аллергический ринит/риноконъюнктивит
- АСИТ** — аллергенспецифическая иммунотерапия
- АтД** — атопический дерматит
- АХП** — антихолинергические препараты
- АШ** — анафилактический шок
- БА** — бронхиальная астма
- ВОЗ** — Всемирная организация здравоохранения
- ГЗТ** — гиперчувствительность замедленного типа
- ГКС** — глюкокортикостероиды
- ГНТ** — гиперчувствительность немедленного типа
- ГЭРБ** — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- ДАИ** — дозированный аэрозольный ингалятор
- ДДБА** —  $\beta_2$ -агонисты длительного действия
- ДМ** — доказательная медицина
- ДПИ** — дозированный порошковый ингалятор
- ИА** — инсектная аллергия
- ИФА** — иммуноферментный анализ
- КД** — контактный дерматит
- КДБА** —  $\beta_2$ -агонисты короткого действия
- КТ** — компьютерная томография
- ЛА** — лекарственная аллергия
- ЛС** — лекарственное средство
- МГК** — местные (топические) глюкокортикостероиды
- МКБ-10** — Международная классификация болезней 10-го пересмотра
- НАО** — наследственный ангионевротический отек
- НЛР** — нежелательные реакции на лекарства
- НПВС** — нестероидные противовоспалительные средства
- ОРВИ** — острая респираторная вирусная инфекция
- ОРЗ** — острое респираторное заболевание
- ОФV<sub>1</sub>** — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
- ПА** — пищевая аллергия
- ПАО** — приобретенный ангионевротический отек
- ПИДС** — первичные иммунодефицитные состояния
- ПСВ** — пиковая скорость выдоха
- ПЦР** — полимеразная цепная реакция
- РАСТ** — радиоаллергосорбентный тест
- РКИ** — рандомизированное клиническое исследование
- СКВ** — системная красная волчанка



**СЛИТ** — сублингвальная иммунотерапия  
**СРБ** — С-реактивный белок  
**ТКМ** — трансплантация костного мозга  
**УФО** — ультрафиолетовое облучение  
**ФЖЕЛ** — форсированная жизненная емкость легких  
**ХОБЛ** — хроническая обструктивная болезнь легких  
**ЦИК** — циркулирующие иммунные комплексы

**AERD** — аспирин-индуцированное респираторное заболевание  
**ANA** — антиядерные антитела  
**ANCA** — антинейтрофильные цитоплазматические антитела  
**CVID** — общий переменный иммунодефицит  
**DRESS-синдром** — реакция на лекарственное средство, протекающая с эозинофилией и системными симптомами  
**EAACI** — Европейская академия алергологии и клинической иммунологии  
**ELISA** — твердофазный иммуноферментный анализ

**FDA** — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США  
**GM-CSF** — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор  
**HLA** — главный комплекс гистосовместимости  
**ICAM** — молекула межклеточной адгезии  
**IL** — интерлейкин  
**IFN** — интерферон  
**LTP** — липидтранспортирующие белки  
**NARES** — неаллергический ринит с эозинофильным синдромом  
**NK** — естественные киллеры  
**PR-белки** — патогенетические белки («белки защиты»)  
**PUVA-терапия** — фотохимиотерапия псораленами + УФ-А  
**SCID** — тяжелый комбинированный иммунодефицит  
**Th1/2** — Т-хелперы типа 1/2  
**TNF** — фактор некроза опухолей  
**VCAM** — молекула клеточно-сосудистой адгезии

Введение.  
Медицина, основанная  
на доказательствах

---

## Что такое доказательная медицина?

*В настоящее время так много пишется и печатается, что поставить себе в обязанность прочесть все написанное, хотя бы и по одной только специальности, почти невозможно... Необходимо читать с выбором, умея пропускать несущественное, мало дающее, останавливаясь на солидных трудах и исследованиях, дающих новые факты и, главное, новые истины.*

С. П. Боткин, 1886

К сожалению, часто между тем, что врач узнает из научных исследований, и тем, что он применяет в клинической практике, лежит огромная пропасть. Это происходит в первую очередь из-за большого количества научной информации (качественной и некачественной) и трудности применения этой информации на практике из-за занятости врача и по многим другим причинам.

Часто практикующий врач не знает или не может сформулировать критерии, по которым он желает отбирать с минимальной потерей времени только те данные, которые являются качественными и которые позволяют использовать эффективные и безопасные методы диагностики и терапии пациента в каждом конкретном клиническом случае.

В этом случае на помощь приходит доказательная медицина (ДМ), которую можно определить как *доброосведное, корректное и разумное использование в медицинской практике имеющихся на сегодняшний день надежных научных доказательств по безопасности и эффективности*

*различных диагностических тестов, лечебных методов и т. д.*

Иными словами, ценные знания, полученные в ходе масштабных достоверных научных исследований, используются затем для принятия решений о назначении обследования и лечения каждого конкретного пациента.

Философские корни концепции доказательств в медицине уходят к середине XIX в. До этого в течение многих веков руководством для врачей были лишь собственные догадки или, в лучшем случае, труды древних философов и алхимиков, которые в силу своего авторитета столетиями не подвергались сомнениям.

Длительное время ученые-медики полагали, что достаточно иметь теоретические знания о болезни и ее развитии, чтобы ее эффективно лечить. Иными словами, применялись методы диагностики и лечения, эффективность которых была обоснована преимущественно теоретически. Достаточным же практическим подтверждением считался личный опыт, обычно никак не систематизированный (например, при-

нятие решения по принципу «умудренные опытом люди садятся за круглый стол») [1, 2].

Становление естественнонаучных знаний позволило отвергнуть многие совершенно не эффективные, а то и вредные методы лечения, широко применявшиеся в те времена (табл. 1.1). С

другой стороны, за последнее столетие было изобретено, апробировано и внедрено в практику огромное множество действительно эффективных методов лечения и профилактики болезней. Применение научных доказательств позволило отграничить научную медицину от знахарства, шаманства и т.п.

Таблица 1.1. Примеры вредных медицинских вмешательств, когда-то поддерживаемых «мнением экспертов» [2]

Приблизительный период времени	Клиническая практика, пропагандируемая экспертами тех времен	Время проведения исследований, выявивших вред вмешательства	Изменение клинической практики
Начиная с 500 г. до н. э.	Кровопускание (практически при любом остром заболевании)	1820 г.	Кровопускание отменено приблизительно в 1910 г.
1957 г.	Назначение талидомида при утренней тошноте на ранних сроках беременности, что привело к рождению более 8000 детей с тяжелыми пороками развития по всему миру	1960 г.	Тератогенный эффект талидомида был настолько очевиден, что препарат был сразу отозван после появления первого случая
Как минимум с 1900 г.	Постельный режим при острой боли в позвоночнике	1986 г.	Многие врачи до сих пор рекомендуют покой больным с болью в спине
1960-е годы	Бензодиазепины (например, диазепам) при умеренной тревожности и бессоннице первоначально продвигались как «не вызывающие зависимости», но впоследствии показали развитие тяжелой зависимости и симптомы абстиненции	1975 г.	Назначение бензодиазепинов при этих состояниях снизилось в 1990-е годы
1970-е годы	В/в введение лидокаина при остром инфаркте миокарда для профилактики аритмий впоследствии оказалось не только неэффективным, но само могло приводить к развитию смертельных аритмий	1974 г.	Лидокаин продолжали назначать до середины 1980-х годов

В 1972 г. британский эпидемиолог Archie Cochrane обратил внимание на тот факт, что большинство решений в медицине основывалось не на

Введение. Медицина, основанная на доказательствах

систематических научных обзорах, а на различного рода литературе, в т. ч. с некачественной информацией, мнению экспертов или, что хуже всего, на методе «проб и ошибок» [15].

В начале 1990-х годов David Sackett, Gordon Guyatt и их коллеги из Университета McMaster (Онтарио, Канада) ввели новый термин «доказательная медицина» («evidence-based medicine», ДМ), который означал «интегрирование индивидуальной клинической практики с наилучшими возможными клиническими доказательствами из научных исследований» для оптимальной терапии и диагностики заболеваний у каждого конкретного пациента [15].

В настоящее время термин «доказательная медицина» обычно заменяет бывший термин «клиническая эпидемиология» и также определяется как «практика, основанная на принципах доказательной медицины» («evidence-based practice») [6, 15].

Это не новая наука, а скорее новый подход, направление или технология сбора, анализа, обобщения и интерпретации научной информации.

Именно концепция научных доказательств позволила медицине выйти на новый современный уровень развития, выяснить природу большинства болезней и подобрать эффективное лечение для многих пациентов.

Следование принципам ДМ — одно из главных положений работы большинства медицинских учреждений в развитых странах мира.

ДМ призвана облегчить принятие клинических решений, помогает врачам избегать «перегрузки информацией» и в то же время позволяет получить наиболее качественную информацию из существующей на данный момент при ответе на вопросы: какие диагностические исследования необходимо провести при данном забо-

левании? какая терапия будет наиболее эффективна у этого пациента?

Концепция ДМ подразумевает также тщательный поиск и критическую оценку данных, полученных в ходе клинических исследований; для этого недостаточно обладать профессиональными навыками и здравым смыслом — необходимо использовать целый ряд специально разработанных правил.

Кроме того, в отличие от традиционного подхода ДМ придает гораздо меньшее значение «авторитетному мнению».

ДМ представляет собой новый подход к оказанию медицинской помощи с использованием двух фундаментальных принципов. Во-первых, для принятия клинического решения недостаточно только доказательной информации. Выбирая между существующими вмешательствами, врач всегда должен учитывать целый ряд факторов: соотношение пользы и риска, удобство того или иного метода для больного, затраты на обследование и лечение, а также предпочтения и жизненные ценности больного [1].

Во-вторых, при принятии клинического решения следует помнить о том, что достоверность данных, полученных в исследованиях с разным дизайном, может существенно различаться.

Применение принципов ДМ способствует сокращению использования неэффективных или вредных стратегий лечения и пропаганде высокоэффективных медицинских технологий.

Источниками для определения эффективности могут служить компьютерные базы данных Medline (Index Medicus online), EMBASE (Experta Medica online), библиотека созданной в 1992 г. ассоциации Cochrane (систематические обзоры результатов рандомизированных контролируемых исследований) и др. [21].

Использование принципов ДМ делает общение врача и больного чест-

*ным, открытым и прозрачным.* Врачи назначают только те диагностические процедуры, которые приносят реальную информацию о состоянии пациента, не наносят вреда здоровью и позволяют подобрать наиболее эффективное лечение. Врачи назначают только те методы лечения, эффективность которых была ранее доказана в корректных исследованиях на тысячах подобных пациентах. Пациент информирован о том, что с ним происходит, участвует в принятии решений относительно своего здоровья и может всегда проверить правильность назначений [17].

Таким образом, для дальнейшего развития медицины нужен был новый подход к созданию по-настоящему эффективных методов диагностики и лечения. И такой подход был найден. Уже

с начала 1970-х годов стало очевидным, что теоретическую эффективность и безопасность любого диагностического и лечебного метода *необходимо доказать на практике.* А для этого нужен был принципиально новый тип клинических исследований в медицине, при проведении которых, с одной стороны, учитывалось бы все многообразие реакций организма человека и окружающей среды, а с другой — нивелировался бы до минимума субъективизм исследователя.

В настоящее время в цивилизованном мире считается законом, что новый метод диагностики и лечения болезни, прежде чем будет рекомендован к практическому применению, должен пройти обширные многоцентровые *рандомизированные клинические исследования (РКИ).*

## Рандомизированные клинические исследования

РКИ — крупные, нередко международные, контролируемые исследования, построенные по определенным жестким правилам, которые соблюдаются на протяжении всего испытания.

На этапе планирования исследования формулируются четкие научные вопросы, например:

- Отличается ли эффективность изучаемого метода лечения от плацебо (плацебо-контролируемые исследования)?
- Отличается ли эффективность изучаемого метода лечения от ранее существовавших (сравнительные исследования)?
- Насколько безопасен метод диагностики или лечения?
- Насколько метод диагностики эффективен и точен в определении измеряемого им признака?

Известно, что за рубежом в практической деятельности не применяются лекарственные средства с недостаточно документированным эффектом воздействия с позиций ДМ. Использование подобных лекарственных средств остается уделом университетских клиник, проводящих испытания, согласно стандартам GCP (Good Clinical Practice), до тех пор, пока эффект не доказан. «Золотым стандартом» для исследования нового лечебного метода, без чего в развитых странах (США и Западной Европе) ни один препарат не попадает на рынок, является двой-

ное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование. Хороший дизайн позволяет получить результаты, которые могут трактоваться только в одном направлении, без «разночтений», т.е. трактовка результатов не зависит от предпочтений (или выгоды) исследователя [2, 17, 21].

Исследователи должны получить одобрение этического комитета. Суть этого заключается в том, что научные исследования ни в коей мере не должны нарушать интересы участвующих в них людей. Пациенты не должны быть лишены наиболее эффективных из известных лечебных средств. Испытуемое новое средство не должно быть токсичным, канцерогенным, вызывать нежелательные реакции и эффекты, ухудшающие здоровье пациента, и т.п. [17].

После того как исследование спланировано и одобрено, начинается его непосредственное проведение. В проведении таких исследований, как правило, принимают участие десятки медицинских центров из разных стран, деятельность которых четко контролируется независимыми комиссиями. Нарушение правил, установленных на этапе планирования, может сильно дискредитировать лечебное учреждение, поэтому правила соблюдаются очень тщательно. Количество вовлекаемых в исследование пациентов может составлять от нескольких десятков до миллиона [17].

Таблица 1.2. Источники доказательной информации [2]

<b>Системные источники информации</b>	К ним относятся практические руководства, алгоритмы принятия клинических решений или справочники ДМ, которые посвящены определенной медицинской проблеме и содержат максимальное количество информации, необходимой для лечения конкретного больного
<b>Краткие обзоры</b>	Содержат основные методологические характеристики и результаты отдельных исследований или систематических обзоров, что позволяет применить полученные данные при лечении конкретного больного
<b>Систематические обзоры</b>	Представляют собой наиболее полный свод доказательной информации по определенному клиническому вопросу
<b>Материалы отдельных исследований</b>	При предварительном поиске отбираются материалы только тех исследований, проблематика которых наиболее близка к изучаемой, а структура позволяет свести к минимуму вероятность наличия систематических ошибок и обеспечивает наибольшую достоверность полученных результатов

Полученные результаты подвергаются тщательной статистической обработке и анализу, что позволяет выявить и оценить их достоверность. Выводы и рекомендации для врачей и пациентов, так же как их внедрение в стандарты оказания медицинской помощи (клинические рекомендации), делают только на основании достоверных и проверенных результатов исследований.

Таким образом, современные исследования высшего уровня доказательности способны обеспечивать надежную информацию, которая ложится в основу клинической практики. Они создают фундамент ДМ, которая позволяет осуществлять диагностику и лечение эффективно и безопасно (табл. 1.2).

Однако изучение эффективности лечения в рандомизированном исследовании еще не означает, что она окончательно установлена. Результаты исследования зависят от его плана, выбранной цели, критериев отбора больных, методов диагностики, оценки эффективности, длительности его проведения, числа пациентов, схемы лечения и т. д. Но результаты даже хорошо спланированного исследования могут оказаться неинформативными, если небольшой его объем (отсутствие мощной статистической базы, необ-

ходимой для получения достоверных результатов) не позволяет продемонстрировать наличие статистически значимого эффекта [21].

Т. Гринхальх, автор известной книги «Основы доказательной медицины» [2], считает, что любой врач для получения необходимой достоверной информации должен делать следующее.

- Изучать независимые сведения, опубликованные в известных рецензируемых журналах.
- Не читать рекламных брошюр, которые часто содержат неопубликованные материалы, обманчивые схемы и выборочные цитаты.
- Игнорировать такие «доказательства», как, например, использование данного препарата или диагностической методики известным уважаемым специалистом.
- Искать обоснованные сведения о безопасности, переносимости, сравнительной эффективности, стоимости (прямой и непрямой) применения препарата.
- Строго оценивать научные сведения, обращая внимание на размер выборки, методологическое качество клинических испытаний.
- Не принимать новизну продукта как довод к его использованию. Новизна препарата не является залогом его качества и эффективности.



## Использование доказательной информации на конкретном примере

Некурящая женщина, 56 лет, при посещении врача предъявляет жалобы на кашель, который постоянно беспокоит ее на протяжении 20 лет при отсутствии эффекта от приема различных препаратов.

Врач, изучив PubMed (база данных MEDLINE), обнаружил, что существует три наиболее частых причины хронического кашля у взрослых:

- постназальный затек;
- кашлевой вариант бронхиальной астмы;
- хроническая обструктивная болезнь легких.

Врач решил, что кашель наиболее вероятно связан с астмой и назначил эмпирическую противоастматическую терапию. Но пациентка сообщила, что она уже применяла данные препараты без положительного результата.

Врач прочитал в PubMed, что гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — менее частая, но также возможная причина хронического кашля, о чем он не знал ранее. Доктор рекомендовал пациентке принимать антацидные препараты, и через 1 нед. после начала терапии кашель у пациентки исчез впервые за 20 лет.

Некоторые специалисты могут утверждать: каждый врач должен знать, что гастроэзофагеальный рефлюкс является возможной причиной кашля. Тем не менее это не так. Например, пульмонологи могут владеть этой информацией, а врачи общей практики часто не знают о ней.

**Вывод:** поиск по принципам ДМ поможет найти необходимую качественную информацию или дополнить ее даже в том случае, когда кажется, что вы уже ее знаете [16].

## Распространенные мифы, которые поддерживаются некоторыми аллергологами-иммунологами

**1. Дисбактериоз и пробиотики.** Нужно ли лечить дисбактериоз при аллергических заболеваниях? Значение изменения состава кишечной микрофлоры для развития аллергических заболеваний не установлено. Диагноз «дисбактериоз» («дисбиоз») в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) отсутствует, так же как и доказательные исследования по этому «заболеванию» [3].

Нужно ли применять про- и пребиотики для профилактики развития аллергических заболеваний у детей? Несмотря на многообещающие данные ранних исследований в Скандинавии, результаты недавних РКИ показывают, что применение пробиотиков во время беременности и кормления не может снизить риск возникновения или отсрочить развитие аллергических заболеваний у детей [22].

**2. Часто болеющие дети.** Нужно ли применять антибиотики и иммуномодуляторы во всех случаях при простудных заболеваниях у часто болеющих детей?

Большинство ринитов, фарингитов, ларингитов, ларинготрахеитов и бронхитов имеет вирусную природу и не лечится антибиотиками. Иммуномодуляторы и витамины не используются для лечения ОРВИ. Некоторым доказанным эффектом, по данным РКИ, характеризуются только так называемые

бактериальные вакцины (рибомунил, бронхомунал и др.), хотя вопрос о необходимости их применения у детей остается открытым. Единственное средство, которое должно применяться для профилактики ОРВИ, — это ежегодная прививка от гриппа.

Необходим подробный сбор анамнеза у часто болеющего ребенка и его родителей для исключения вероятности первичного или вторичного иммунодефицитного состояния и аллергопатологии.

**3. Применение иммуномодуляторов при аллергопатологии и заболеваниях, передающихся половым путем.** Эффективность и безопасность применения различных иммуномодуляторов, активно рекламируемых в РФ, для лечения и профилактики аллергопатологии и заболеваний, передающихся половым путем, не доказана. Использование критериев ДМ применительно к иммуотропным лекарственным средствам — это общая задача не только иммунологов, но и других специалистов, включая разработчиков лечебных средств. Следует проводить, как того требует ДМ, крупные плацебо-контролируемые многоцентровые рандомизированные исследования, только после чего могут быть обоснованы рекомендации к широкому применению препаратов из данной группы.

**4. Иммунограммы и определение интерферонового статуса.** Если придерживаться принципов ДМ, возникает вполне обоснованный вопрос: нужно ли определять иммунный статус у конкретного больного, поскольку это дорого, долго и недостаточно информативно, а если нужно, то когда и зачем, с какой целью? Ответ: в большинстве случаев не нужно. Показанием к определению иммунного статуса (иммунограммы) в некоторых случаях служит подозрение на первичный или вторичный иммунодефицит (например, на фоне ВИЧ-инфекции, онкологии, применения некоторых иммунодепрессантов).

Нет данных РКИ, подтверждающих необходимость назначения анализа под названием «интерфероновый статус» при каких-либо заболеваниях.

**5. Лечение биологически активными добавками, гидроколонтотерапия, иглорефлексотерапия, гирудотерапия и т. д.** Нет данных РКИ, подтверждающих эффективность и безопасность данных видов лечения в аллергологии-иммунологии.

**6. Проведение аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) только до сезона пыления (предсезонная схема с прекращением инъекций аллергенов во время поллинозиса) [4, 5].** В настоящее время стало очевидно, что короткие курсы АСИТ приводят только к краткосрочному улучшению. АСИТ не должна прекращаться на время цветения растений, иначе весь смысл лечения теряется. Следующий цикл начинается с нуля и малоэффективен. Успех АСИТ зависит от кумулятивной дозы введенного аллергена (а не от продолжительности лечения как такового), поэтому круглогодичная терапия позволяет с меньшим риском побочных эффектов добиться более высокой кумулятивной дозы и являет-

ся более эффективной. Механизм действия АСИТ — модификация Th2-типа иммунного ответа в Th1-тип и индукция Т-регуляторных клеток, которые могут быть эффективно достигнуты только при регулярной и длительной экспозиции антигена в адекватной дозе. Поэтому АСИТ должна начинаться с малых доз, повышаться до поддерживающей, которые затем продолжают с удлиненным интервалом между введениями (как правило, 1 раз в месяц). Лечение длится до купирования или значительного улучшения симптомов, которое сохраняется 1–2 года и более. Как правило, продолжительность лечения не менее 3–5 лет.

«Предсезонная АСИТ является необычным типом лечения, который может быть предложен пациентам, сенситизированным к пыльце, и проводится с октября по май или с сентября по июнь. Постоянная или круглогодичная АСИТ, являющаяся более распространенным типом иммунотерапии, требует большего согласия (врача и пациента), и это именно тот метод, который мы рекомендуем. Для каждого из этих двух типов есть как преимущества, так и недостатки, не считая возможностей персонализации АСИТ. При предсезонной терапии пациент более мотивирован, т.к. АСИТ начинается до периода цветения, когда нарушения в состоянии здоровья достигают своего пика, и заканчивается спустя относительно короткое время. При круглогодичном лечении общее число инъекций оказывается в конце концов значительно меньшим и имеется дополнительное преимущество больших промежутков между введениями. Но ни в наших исследованиях, ни в повседневной практике мы не рекомендуем предсезонную схему». — Выделено автором [5].

Более подробная информация изложена в разд. «Аллергенспецифическая иммунотерапия».

**7. Определение IgG (в т. ч. и подклассов), IgM, IgA при пищевой аллергии.** Эффективность определения специфических IgA, IgM, IgG и IgG<sub>4</sub> при пищевой аллергии не доказана, определение этих показателей для диагностики пищевой аллергии нецелесообразно. Более подробная информация изложена в разд. «Пищевая аллергия».

**8. Определение уровня общего IgE.** Уровень общего IgE может увеличиваться при многих заболеваниях (гипер-IgE-синдром — синдром Иова, селективный IgA-дефицит, синдром Вискотта—Олдрича, синдром Ди Джорджи, IgE-миелома), в т. ч. при аллергических реакциях и паразитарных инвазиях. Поэтому его измерение практически не используется в настоящее время для скрининга или подтверждения аллергии.

Около 30% больных с атопией имеют нормальный уровень IgE, некоторые

больные (особенно астмой) могут иметь моноенсибилизацию, которая не отражается на уровне общего IgE, границы нормы очень вариабельны.

Уровень общего IgE увеличивается у здоровых детей к 15 годам жизни и затем снижается с возрастом. Некоторые авторы рекомендуют определять уровень общего IgE у детей с отягощенным анамнезом в установлении предрасположенности к атопическим заболеваниям [5].

Определение уровня общего IgE используется при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе. Терапевтический ответ при этом заболевании оценивается с помощью нескольких измерений общего IgE. Уровень общего IgE необходим для определения показаний к терапии омализумабом (Ксолар) и подбора начальной дозы препарата.

Более подробная информация изложена в разд. «Аллергены и диагностика аллергии».

## Уровни доказательности данных

Для присвоения уровней доказательности (A<sup>-D</sup>) использовались единые критерии (табл. 1.3 и 1.4). Большинство положений и рекомендаций в данной книге соотносится с уровнями доказательств из международных клинических рекомендаций, представленных на сайте: [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov).

Таблица 1.3. Категории данных (по классификации ВОЗ) [20]

<b>Ia</b>	Данные, полученные при проведении метаанализа результатов рандомизированных контролируемых испытаний (заключения систематических обзоров)
<b>Ib</b>	Данные, полученные при проведении по меньшей мере одного РКИ
<b>IIa</b>	Данные, полученные при проведении по меньшей мере одного нерандомизированного контролируемого исследования
<b>IIb</b>	Данные, полученные при проведении какого-либо другого (по меньшей мере, одного) псевдоэкспериментального исследования
<b>III</b>	Данные, полученные при проведении неэкспериментальных описательных исследований, в частности сравнительного или корреляционного анализа и исследования типа «случай-контроль»
<b>IV</b>	Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют

Таблица 1.4. Уровни доказательности рекомендаций (по классификации ВОЗ) [20]

<b>A</b>	Высокая достоверность	Рекомендации, разработанные на основе данных I категории (обозначаются <sup>A</sup> )
<b>B</b>	Умеренная достоверность	Рекомендации, разработанные на основе данных II категории или полученные путем экстраполяции данных I категории (обозначаются <sup>B</sup> )
<b>C</b>	Ограниченная достоверность	Рекомендации, разработанные на основе данных III категории или полученные путем экстраполяции данных I или II категории (обозначаются <sup>C</sup> )
<b>D</b>	Неопределенная достоверность	Рекомендации, разработанные на основе данных IV категории или полученные путем экстраполяции данных I, II или III категории (обозначаются <sup>D</sup> )

## Литература

1. *Гайятт Г., Ренни Д.* Путеводитель читателя медицинской литературы. — М.: Медиа Сфера, 2003.
2. *Грингальх Т.* Основы доказательной медицины: Пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
3. *Самойленко В. В.* Дисбактериоз. <http://forums.rusmedserv.com/showthread.php?t=25687>.
4. *Eng P. A., Reinhold M., Gnehm H. P.* Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children // *Allergy*. — 2002. — Vol. 57. — P. 306–312.
5. *Cantani A.* Pediatric Allergy, Asthma and Immunology. — Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2008.
6. *Hunt D. L., Jaeschke R., McKibbon K. A.* Users' guides to the medical literature, XXI using electronic health information resources in evidence-based practice // *Evidence-Based Medicine Working Group JAMA*. — 2000. — Vol. 283. — P. 1875–1879.
7. *Guyatt G. H., Sackett D. L., Taylor D. W. et al.* Determining optimal therapy: randomized trials in individual patients // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — Vol. 314. — P. 889–892.
8. *Greenhalgh T.* Narrative based medicine: narrative based medicine in an evidence based world // *BMJ*. — 1999. — Vol. 318. — P. 323–325.
9. *Deville W. L., Bezemer P. D., Bouter L. M.* Publications on diagnostic test evaluation in family medicine journals: an optimal search strategy // *J. Clin. Epidemiol.* — 2000. — Vol. 53. — P. 65–69.
10. *Pauker S. G., Kassirer J. P.* The threshold approach to clinical decision making // *N. Engl. J. Med.* — 1980. — Vol. 302 (1). — P. 109–1117.
11. *Regehr G., Norman G. R.* Issues in cognitive psychology: implications for professional education // *Acad. Med.* — 1996. — Vol. 71. — P. 988–1001.
12. *Sackett D. L., Haynes R. B., Guyatt G. H., Tugwell P.* *Clinical Epidemiology Basic Science for Clinical Medicine*, 2nd edn. — Boston: Little, Brown and Company, 1991. — P. 53–57.
13. *Lohr K. N., Field M. J.* A provisional instrument for assessing clinical practice guidelines, 1991.
14. *Guyatt G. H., Jumper E. F., Walter S. D., Griffith L. E., Goldstein R. S.* Interpreting treatment effects in randomised trials // *BMJ*. — 1998. — Vol. 316. — P. 690–693.
15. *Glasziou P., Salisbury J.* *Evidence-based Practice workbook*, 2nd edn. — Blackwell Publishing, BMJ books, 2007.
16. *Glasziou P.* Evidence based case report: Twenty year cough in a non-smoker // *BMJ*. — 1998. — Vol. 316. — P. 1660–1661.
17. <http://www.andros.ru/about-medicine/evidence.html>.
18. Дискуссионный клуб Русского медицинского сервера. <http://forums.rusmedserv.com>.
19. <http://immuno.health-ua.com/article/7.html>.
20. Всемирная организация по аллергии: Руководство по профилактике аллергии и аллергической астмы / Под ред. *S. G. O. Johansson, T. Haahntela* // *Аллергол. и иммунол.* — 2005. — Т. 6. — № 1. — С. 81–91.
21. *Kocaptes B., Lotkova B., Babanov C.* Фармакотерапия, основанная на доказательствах // *Врач*. — 2006. — № 4. — С. 3–5.
22. *Muche-Borowski C., Kopp M., Reese I. et al.* *Allergy Prevention* // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2009. — Vol. 106(39). — P. 625–631.

Аллергены и  
диагностика аллергии

## Аллергены: характеристика и классификация

Аллергены — вещества, в основном белки, с молекулярной массой от 5 до 100 кДа, или низкомолекулярные соединения, гаптены, которые при первом поступлении в организм, предрасположенный к развитию аллергии, вызывают сенсibilизацию, т.е. образование специфических IgE-антител, а при последующих — развитие аллергических реакций [1, 2, 72].

Часто синонимом аллергена выступает термин «антиген», хотя это понятие используется для описания вещества, способного вызвать клеточный или Ig-ответ любого класса антител (необязательно IgE).

Аллергены обозначаются следующим образом: вначале первые три буквы латинского названия рода, затем первая буква вида и арабская цифра — номер аллергена (номер зависит от порядка выделения и/или клинической важности). Например: *Dermatophagoides pteronyssinus* (клещ домашней пыли) — Der p 1; *Arachis hypogaea* (арахис) — Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3; *Secale cereale* (рожь) — Sec c 1; *Malus domestica* (яблоко) — Mal d 1; *Betula verrucosa* (береза) — Bet v 1, Bet v 2 и т.д. Варианты аллергенов (изоформы) обозначаются дополнительными цифрами, например Amb a 1.01, Amb a 1.02 [1, 2].

Выделяют главный (мажорный), средний (промежуточный) и малый

(минорный) аллергены. Главным считается аллерген, обладающий способностью связывать около 50% антител (IgE) в сыворотке крови больного, имеющего сенсibilизацию к данному аллергену. Минорным аллергеном называют аллерген, связывающий около 10% антител в сыворотке крови больного, имеющего сенсibilизацию к данному аллергену. Средний аллерген обладает промежуточными свойствами между главным и минорным аллергеном [1].

Выделяют ингаляционные, пищевые, инсектные и лекарственные аллергены, а также профессиональные и другие агенты.

С характеристикой каждого аллергена можно ознакомиться на сайте субкомитета по номенклатуре аллергенов Международного союза иммунологических сообществ (Allergen Nomenclature Subcommittee of the International Union of Immunological Societies, IUIS, <http://www.allergen.org>) и на сайте Allergome (<http://www.allergome.org>).

Аллергены могут попадать в организм человека различными путями: обычно ингаляционно или перорально, а также парентерально при инъекциях лекарственных средств или с ядом и слюной при ужалениях и укусах насекомых. Наиболее клинически важным является ингаляционный путь поступления аллергенов.



## 2.1.1. Ингаляционные аллергены

Аэроаллергены обычно классифицируются как «*indoor*» — внутренние (клещи домашней пыли, животные, насекомые, грибы), «*outdoor*» — внешние (пыльца и плесневые грибы) и профессиональные агенты (сенсibilизаторы).

Внешние аллергены представляют высокий риск для возникновения сезонного аллергического ринита [73], а внутренние — для астмы и круглогодичного ринита [74].

Маленький размер позволяет частицам аллергенов переноситься ветром, проникать глубоко в респираторный тракт, оседать на слизистых оболочках. Диаметр большинства ингаляционных аллергенов составляет для пыльцы деревьев и трав около 20–60 мкм, грибковых спор — 3–30 мкм и частиц клещей — 1–10 мкм. В верхних отделах респираторного тракта оседают большие частицы, в то время как более мелкие (обычно менее 7 мкм в диаметре) проникают в нижние отделы, а некоторые, диаметром менее 3 мкм, попадают даже в дистальные альвеолы [147–149].

Каждый аэроаллерген может содержать один или несколько аллергенных белков, которые могут вызывать аллергический иммунный ответ у сенсibilизированных пациентов, проявляющийся в виде респираторной (например, астмы), кожной (например, крапивницы) и конъюнктивальной аллергии.

Концентрация пыльцы и спор грибов в воздухе различается в каждом географическом регионе, изменяется год от года, от сезона к сезону, каждый день и даже час. Она может быть измерена. Этот метод называется пылевым мониторингом («*pollen count*»). Погода также влияет на концентрацию ингаляционных аллергенов в воздухе: в сухую ветреную погоду она может увеличиваться, а, например, через некоторое время после дождя — выражено снижаться.

Изменение влажности в помещении влияет на концентрацию внутренних аллергенов: при низкой влажности и высокой сухости в доме концентрация грибковых и клещевых аллергенов будет уменьшаться.

Важное значение имеет скорость движения воздуха в помещении. Если воздух находится в спокойном (неподвижном) состоянии, то частицы более 10 мкм в диаметре будут оседать. Этот факт объясняет, почему внутренние аллергены в отличие от наружных (например, пыльцы) не являются главной причиной конъюнктивита.

### 2.1.1.1. Бытовые аллергены

#### Домашняя пыль

Для бытовых аллергенов характерны круглогодичные проявления. Наиболее частая причина развития аллергических реакций — домашняя пыль.

Важность домашней пыли как аллергена впервые описана Kern в 1921 г., когда у многих пациентов с астмой или ринитом появлялись положительные ответы при проведении кожного тестирования с экстрактами пыли из их собственного дома (аутологичная пыль) [156].

В 1960 г. было выделено несколько важных аллергенов, входящих в состав домашней пыли: перхоть животных, насекомые, грибы и шерсть лошади [157].

Также в состав домашней пыли обычно входят (табл. 2.1): клещи домашней пыли и продукты их жизнедеятельности, споры плесневых грибов, растительные и неорганические частицы, бактерии, выделения домашних животных, аллергены тараканов, а также органические соединения из синтетических напольных покрытий, линолеума, мебели.

Таблица 2.1. Главные внутренние аэроаллергены

Название	Вид	Область высокой концентрации	Источник
Клещи домашней пыли	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (Der p 1), <i>Dermatophagoides farinae</i> (Der f 1)	Под кроватью, матрасы, подушки, ковры, мягкие игрушки и др.	Тела и фекалии
Кошка, собака	<i>Felis domesticus</i> (Fel d 1), <i>Canis familiaris</i> (Can f 1)	То же	Сальные и слюнные железы
Тараканы	<i>Blattella germanica</i> (Bla g 1), <i>Periplaneta Americana</i> (Per a 1)	Кухня	Слюна, фекалии, выделения, в телах мертвых насекомых
Грибы	<i>Alternaria alternata</i> (Alt a 1), <i>Cladosporium herbarium</i> (Cla h 1), <i>Aspergillus fumigatus</i> (Asp f 1)	Различные	Споры

2.1

### Клещи домашней пыли

Клещи домашней пыли («dust mites») составляют большую часть домашней пыли и принадлежат к семейству *Pyroglyphidae*, подкласс *Acari*, класс *Arachnid*, тип *Arthropods* [75, 88, 89]. Это членистоногие размером около 0,3 мм и невидимые невооруженным глазом.

Наиболее важные с точки зрения развития аллергических реакций виды клещей (табл. 2.2): это *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p), *Dermatophagoides farinae* (Der f), *Euroglyphus maynei* (Eur m), *Lepidoglyphus destructor* (Lep d) и *Blomia tropicalis* (Blo t)<sup>A</sup> [159, 162].

Таблица 2.2. Характеристика главных аллергенов клещей [145, 146, 149]

Название (вид)	Аллерген	Молекулярная масса, кДа	Функция, описание и ссылки
<i>Acarus siro</i>	Aca s 13	14	Кислотосвязывающий белок
<i>Dermatophagoides microceras</i>	Der m 1	25	Цистеиновая протеаза
	Der p 1	25	Цистеиновая протеаза, гомолог Der f 1, Eur m 1, паланина, катепсинов В и Н
	Der p 2	14	Холестеролсвязывающий белок
	Der p 3	28/30	Трипсин, гомолог Der p 6, Der f 3, Der f 6 и других химотрипсинов и протеаз
	Der p 4	60	Амилаза
	Der p 5	14	—
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Der p 6	25	Химотрипсин, гомолог Der p 3, Der f 3, Der f 6 и других химотрипсинов и протеаз
	Der p 7	22–28	88%-я гомология и перекрестная реактивность с Der f 7 [144]
	Der p 8	26	Глутатионтрансфераза
	Der p 9	28	Сериновая протеаза
	Der p 10	36	Тропомозин
	Der p 14	—	Аполипофорин

Аллергены и диагностика аллергии

Название (вид)	Аллерген	Молекулярная масса, кДа	Функция, описание и ссылки
<i>Dermatophagoides farinae</i>	Der f 1	25	Цистеиновая протеаза, гомолог Der p 1, Eur m 1, папанина, катепсинов В и Н
	Der f 2	14	Холестеродексилаза/белок
	Der f 3	34	Трипсин, гомолог Der p 3, Der p 6, Der f 6 и других химотрипсинов и протеаз
	Der f 6	30	Химотрипсин, гомолог Der p 3, Der p 6, Der f 3 и других химотрипсинов и протеаз
	Der f 7	22	88%-я гомология и перекрестная реактивность с Der p 7 [144]
	Der f 9	—	[143]
	Der f 10	39	Тропомиозин
	Der f 11	98	Параммиозин
	Der f 14	190	Аполипофорин
	Der f 15	98	Хитиназа
	Der f 16	53	Гелсолин/виллин
Der f 17	53	Кальций-связывающий белок	
Der f 18w	60	Хитиназа	
<i>Euroglyphus maynei</i>	Eur m 1	24	Цистеиновая протеаза, гомолог Der p 1, Der f 1, папанина, катепсинов В и Н
	Eur m 2	—	—
	Eur m 14	177	Аполипофорин
<i>Blomia tropicalis</i>	Blo t 1	11–13	Цистеиновая протеаза
	Blo t 3	24	—
	Blo t 4	56	—
	Blo t 5	14	Гомология с другими аллергенами клещей
	Blo t 6	25	Химотрипсин
	Blo t 10	33	Тропомиозин
	Blo t 11	110	Параммиозин
	Blo t 12	16	Хитиназа, гомолог Der f 15
	Blo t 13	—	Кислотосвязывающий белок
Blo t 19	7,2	Гомолог антимикробного пепсина	
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	Lep d 1	14–16	Гомология с другими аллергенами клещей
	Lep d 10	—	Тропомиозин

Первый аллерген клеща домашней пыли Der p 1 был выделен в 1980 г. [159].

Главными источниками клещевых аллергенов являются как тело клеща, так и фекальные шарики (размер 10–35 мкм в диаметре), которые могут при-

сутствовать и в воздухе, например, при уборке комнаты [89].

*Dermatophagoides* и *Euroglyphus* питаются перхотью человека, которая скапливается обычно в матрасах, на полу под кроватью, в подушках, коврах, мягких игрушках, мягкой мебе-

ли. Количество клещей максимально при температуре выше 20 °С и высокой влажности (80%-й относительной влажности). Если влажность снижается до менее 50%, то клещи высыхают и умирают [161].

Выявлена перекрестная реактивность между гомологичными клещевыми аллергенами внутри каждой группы: I группа (Der p 1 и Der f 1), II группа (Der p 2 и Der f 2) [163–165].

### Складские клещи

Разновидности складских клещей: *Glyciphagus domesticus*, *Glyciphagus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Dermatophagoides microceras*, *Euroglyphus maynei*, *Acarus siro*. Они присутствуют в хранилищах зерна и муки [76].

### Инсектные аэроаллергены: тараканы

Различные насекомые были идентифицированы как источники аллер-

генов: моль, сверчки, саранча, жуки, мухи и др., но наиболее важными из них являются тараканы [172–174].

Ингаляция частичек насекомых может вызывать IgE-связанный иммунный ответ и респираторные проявления аллергии.

Инсектные аллергены могут быть обнаружены внутри помещений (например, тараканы) или вызывать сенсибилизацию после профессионального контакта (например, экспериментальная работа со сверчками).

Среди 3500 разновидностей тараканов во всем мире только пять имеют значение как важные источники внутренних аэроаллергенов. Две наиболее часто встречающихся разновидности в мире — немецкие (*Blattella germanica*) и американские (*Periplaneta americana*) тараканы (табл. 2.3). Аллергены обнаруживаются в слюне, фекальном материале, выделениях и мертвых телах насекомых [175].

Таблица 2.3. Характеристика инсектных аэроаллергенов [146]

Название (вид)	Аллерген	Молекулярная масса, кДа	Функция, описание и ссылки
<b>Семейство Blattidae</b>			
Американский таракан ( <i>Periplaneta americana</i> )	Per a 1	20–25	Перекрестно реагирует с Bla g 1 [140]
	Per a 2	72–78	Один из главных аллергенов [141]
	Per a 3	37	Тропомиозин
	Per a 6	17	Тропомин С
	Per a 7	33	Тропомиозин
	—	41	Аргининкиназа
Немецкий таракан ( <i>Blattella germanica</i> )	Bla g 1	20–25	30–50%-е связывание с IgE, гомолог Per a 1
	Bla g 2	36	Аспартазная протеаза
	Bla g 4	21	Липокалин
	Bla g 5	22	Глутатионтрансфераза
	Bla g 6	27	Тропомин С
	Bla g 7	31	Тропомиозин С
	Bla g 8	—	Миозин
	Bla g Bd	90	77%-е связывание с IgE [142]

Инсектные аллергены, содержащиеся в яде и слюне насекомых, описаны в соответствующем разделе.

### 2.1.1.2. Пыльцевые аллергены

Пыльцевые аллергены вызывают у предрасположенных пациентов сезонные проявления — поллиноз (аллергический ринит, конъюнктивит и/или астму). Весной цветут деревья, в июне и июле — луговые (злаковые) травы, с июля по октябрь — сорные травы. В зависимости от местности проживания различается время начала/окончания пыления и концентрация пыльцы разного рода растений<sup>А</sup> (см. календарь пыления в разд. «Приложения»).

Размер пыльцы растений может быть от 5 до 200 мкм в диаметре, но в среднем составляет около 20–60 мкм [149].

Пыльца может переноситься с ветром на длинные расстояния в большом количестве и воздействовать на пациентов, которые находятся далеко от источника полликации. Те из пациентов, кто находится ближе всего

к источнику, страдают от более тяжелых симптомов поллиноза.

У большинства пациентов с аллергией на пыльцу растений болезнь проявляется симптомами риноконъюнктивита.

### Пыльца деревьев

Были описаны перекрестные реакции между пыльцой различных деревьев. Вероятность таких реакций повышается, если оба дерева относятся к одному семейству или классу (табл. 2.4).

Концентрация пыльцы деревьев повышается весной и является предвестником «аллергического сезона». Начало пыления деревьев обычно зависит от количества теплых дней весной, предшествующих полликации.

Идентификация аллергенов фруктов и овощей позволила установить перекрестные реакции с важнейшими аллергенами пыльцы березы Bet v 1 и Bet v 2 (профилин березы) [83].

Таблица 2.4. Характеристика главных пыльцевых аллергенов деревьев [145, 146, 149]

Название (вид)	Аллерген	Молекулярная масса, кДа	Группа, описание и ссылки
<b>Деревья, семейство Betulaceae (березовые)</b>			
Ольха ( <i>Alnus glutinosa</i> )	Aln g 1	1	Гомолог Bet v 1 [113]
	Bet v 1	17	PR-10, рибонуклеаза
	Bet v 2	15	Профилин [113]
Береза ( <i>Betula verrucosa</i> )	Bet v 3	20	Кальций-связывающий белок
	Bet v 4	8	Кальций-связывающий белок
	Bet v 5	33,5	Изофлавоновая редуктаза
	Bet v 7	18	Циклофилин
Ясень ( <i>Fraxinus excelsior</i> )	Fra e 1	20	—
Дуб ( <i>Quercus alba</i> )	Que a 1	17	Гомолог Bet v 1 [113]

Название (вид)	Аллерген	Молекулярная масса, кДа	Группа, описание и ссылки
<b>Деревья, семейство <i>Oleaceae</i> (маслинные)</b>			
Оливковое дерево ( <i>Olea europaea</i> )	Ole e 1	16	Гомолог ингибитора трипсина сои, Fra e 1, Lig v 1, Syr v 1, Lol p 11 [138]
	Ole e 2	15–18	Профилин
	Ole e 3	9,2	Кальций-связывающий белок
	Ole e 4	32	Гомолог Ole e 1
	Ole e 5	16	Супероксиддисмутаза
	Ole e 6	10	Цистеинсодержащий белок
	Ole e 7	10	LTP (липидтранспортирующие белки)
	Ole e 8	21	Кальций-связывающий белок
	Ole e 9	46	$\beta$ -1,3-глюконаза
	Ole e 10	11	Гомолог гликозилгидролазы, Aed a 3, Asc s 1, Ole e 9

### Пыльца трав

В отличие от пыльцы деревьев среди аллергенов трав имеется выраженная перекрестная реактивность.

К настоящему времени описано большое количество перекрестных ре-

акций между пыльцевыми аллергенами и между пыльцевыми и другими видами аллергенов [34] (табл. 2.5 и 2.6; см. табл. 2.24, разд. «Перекрестные реакции»).

Таблица 2.5. Характеристика главных аллергенов луговых трав [145, 146, 149]

Название (вид)	Аллерген	Молекулярная масса, кДа	Группа, описание и ссылки
<b>Семейство <i>Gramineae</i> (мятликовые)</b>			
Овеница луговая ( <i>Festuca pratensis</i> )	Fes p 4w	60	—
	Lol p 1	27–30	$\beta$ -экспансин
Рожь ( <i>Lolium perenne</i> )	Lol p 2	11	—
	Lol p 3	11	—
	Lol p 4	57	Пектацелиаза
	Lol p 5	11	Рибонуклеаза
	Lol p 9	—	—
	Lol p 10	12	Цитохром С
	Lol p 11	18	Гомолог ингибитора трипсина, Che e 1, 44%-я гомология с Ole e 1 [137]

Название (вид)	Аллерген	Молекулярная масса, кДа	Группа, описание и ссылки
Тимофеевка луговая ( <i>Phleum pratense</i> )	Phl p 1	27	—
	Phl p 2	10, 12	—
	Phl p 3	10, 12	—
	Phl p 4	50, 60	Важный гомолог Amb a 1/2
	Phl p 5	32	Рибонуклеаза [113]
	Phl p 6	11	—
	Phl p 7	—	—
	Phl p 11	—	Гомолог ингибитора трипсина
	Phl p 12	12	Профилин
Phl p 13	55–60	Полигалактуроназа	

Таблица 2.6. Характеристика главных пылевых аллергенов семейства сложноцветных [145, 146, 149]

Название (вид)	Аллерген	Молекулярная масса, кДа	Группа и описание
Травы, семейство <i>Asteraceae</i> (сложноцветные)			
Амброзия ( <i>Ambrosia artemisiifolia</i> )	Amb a 1	38	Пектатлиаза, гомолог Amb a 2, Cry j 1, аллергенов томата и кукурузы
	Amb a 2	38	Пектатлиаза, гомолог Amb a 1, Cry j 1, аллергенов томата и кукурузы
	Amb a 3	11	Пластоцианин, гомология с электрон-транспортными белками
	Amb a 4	23	—
	Amb a 5	5	—
	Amb a 6	10	LTP
	Amb a 7	12	Гомология с электрон-транспортными белками
	Amb a 8	14	Профилин
	Amb a 10	12	Цитохром С
Полынь обыкновенная ( <i>Artemisia vulgaris</i> )	Art v 1	27–29	—
	Art v 2	35	Гомолог аллергенов томата, картофеля, Ves v 5
	Art v 3	12	LTP
	Art v 4	14	Профилин
	Arv v 5	10	Поликальцин
	Arv v 6	44	Пектатлиаза
Подсолнечник ( <i>Helianthus annuus</i> )	Hel a 1	34	—
	Hel a 2	14	Профилин
	Hel a 3	9	LTP
	Hel a 5	—	—

### 2.1.1.3. Аллергены латекса

Натуральный каучуковый латекс — это сложный биологический материал, содержащий более 200 полипептидов. К настоящему времени выделено 17 аллергенов латекса (включая изоформы) с молекулярной массой от 2 до 100 кДа, некоторые из которых (Hev b 1, Hev b 2,

Hev b 5, Hev b 12) являются важными перекрестно реагирующими паналлергенами — белками, отвечающими за обширную перекрестную реактивность между различными аллергенами за счет структурной гомологии с аллергенами фруктов, пыльцы и грибов [184, 185] (табл. 2.7).

Таблица 2.7. Аллергены латекса [186, 187]

Название (вид)	Аллерген	Молекулярная масса, кДа	Группа и описание
<b>Семейство <i>Euphorbiaceae</i> (молочайные)</b>			
	Hev b 1	14,6	Главный аллерген, фактор элонгации каучука.
	Hev b 2	34/36	Главный аллерген, $\beta$ -1,3-глюконаза, участвует в «латекс-фрукт» синдроме
	Hev b 3	24	Пренилтрансфераза
	Hev b 4	100–115	Компонент микроспирального комплекса (глюкозидаза)
	Hev b 5	16	Главный аллерген, участвует в «латекс-фрукт» синдроме
	Hev b 6.01	20	Предшественник гевейна
	Hev b 6.02	5	Гевейн
	Hev b 6.03	14	C-терминальный фрагмент прогевейна
Гевей бразильская ( <i>Hevea brasiliensis</i> )	Hev b 7.01	42	Гомолог пататина, участвует в «латекс-фрукт» синдроме
	Hev b 7.02	44	Гомолог пататина, участвует в «латекс-фрукт» синдроме
	Hev b 7.03	—	Ингибитор биосинтеза каучука
	Hev b 8	14	Латексный профилин
	Hev b 9	51	Латексная энолаза, участвует в «латекс-гриб» синдроме
	Hev b 10	26	Супероксиддисмутаза, гомолог Asp f 6, участвует в «латекс-гриб» синдроме
	Hev b 11	33	Эндохитиназа I класса
	Hev b 12	9,3	LTP
	Hev b 13	42	Эстераза

В зависимости от пути поступления (ингаляционно или при контакте) аллергены латекса могут вызывать у предрасположенных лиц респираторные или кожно-слизистые проявления заболевания (см. разд. «Аллергия на латекс»).

Приблизительно 30–50% больных, которые имеют аллергию на латекс, также гиперчувствительны к некоторым растительным пищевым продуктам, особенно свежим фруктам. Эту связь латексной аллергии и аллергии к растительным пищевым продуктам называют синдромом «латекс-фрукт» [296].



В исследованиях доказали, что аллергенные белки латекса участвуют в обширных перекрестных реакциях с некоторыми белками авокадо, картофеля [277], банана, помидора, каштана и киви [257–259]. В исследовании, которое проводилось у больных с пищевой аллергией и сенсибилизацией к латексу, у 18,4% (93 из 505) пациентов были положительные кожные пробы на томат, у 69,9% — специфические IgE-антитела к латексу, а также к картофелю, томату, перцу и авокадо. У 29 (21,1%) из 137 пациентов с аллергией к латексу выявили 49 потенциальных аллергических реакций на пищевые продукты [260].

Растительный защитный белок (хитиназа I класса), который перекрестно реагирует с гевейном (Hев b 6.02), является главным IgE-связывающим аллергеном у больных с аллергией на латекс, и, вероятно, это самый важный аллерген, ответственный за перекрестные реакции между киви и латексом [297]. Но и другие паналлергены, напри-

мер пататин (Hев b 7.01/7.02) и Hев b 5, могут также принимать участие в этих реакциях [298]. Hев b 5 — это латексный белок, ответственный за анафилаксию у больных с сенсибилизацией к латексу; он гомологичен аллергенам киви и картофеля [259].

Примерно 45% больных с аллергией к латексу также имеют гиперчувствительность к аллергенам банана [307].

#### 2.1.1.4. Аллергены животных

Сенсибилизация к аллергенам животных наиболее часто связана с домашними (кошки, собаки) и лабораторными (грызуны, кролики) животными. Выявление реакции осуществляется путем изучения анамнеза и с помощью специфического аллергологического тестирования (прик-тесты и радиоаллергосорбентный тест — РАСТ)<sup>А</sup> [188].

Наиболее сильные аллергены (табл. 2.8) содержатся в перхоти и секретах животных [77].

Таблица 2.8. Характеристика главных аллергенов животных [146]

Название (вид)	Аллерген	Молекулярная масса, кДа	Функция, описание и ссылки
Кошка ( <i>Felis domesticus</i> )	Fel d 1	38	Аллерген в слюнных железах и слюне, перекрестные реакции со свиной [139]
	Fel d 2	69	Альбумин
	Fel d 3	11	Цистатин
	Fel d 4	22	Липокалин
	Fel d 5w	400	IgA
	Fel d 6w	800–1000	IgM
	Fel d 7w	150	IgG
Собака ( <i>Canis domesticus</i> , <i>Canis familiaris</i> )	Can f 1	25	Липокалин, аллерген в эпителии (перхоти), слюне, миндалинах
	Can f 2	27	Липокалин
	Can f 3	69	Альбумин
	Can f 4	18	—
Лошадь ( <i>Equus caballus</i> )	Equ c 1	25	Липокалин, аллерген в грибе
	Equ c 2	18.5	Липокалин
	Equ c 3	67	Альбумин
	Equ c 4	17	—
	Equ c 5	17	14 и 39 кДа белки

Название (вид)	Аллерген	Молекулярная масса, кДа	Функция, описание и ссылки
Корова ( <i>Bos domesticus</i> )	Bos d 2	18	—
	Bos d 3	11	S100 кальций-связывающий белок
	AS1	21	—
	BDA 11	12	—
Мышь ( <i>Mus musculus</i> )	Mus m 1	19	Преальбумин, аллерген в моче, печени
	Mus m 2	16	Реципрокная гомология [136]
Крыса ( <i>Rattus norvegicus</i> )	Rat n 1	21	Аллерген — в слюне, моче; липокалин
	Rat n 2	16	—
	Rat n 3	> 200	—

\* См. также аллергены коровьего молока в табл. 2.13 и 2.14.

Необходимо помнить, что «безаллергенных» животных не существует!

### Аллергены кошек и собак

Основные источники аллергенов кошки: сальные железы, слюна, перианальные железы, шерсть [166, 167]. Согласно исследованиям, продукция аллергенов кошки находится под контролем гормонов и кастрация самцов может приводить к снижению уровня главных аллергенов [90]. Главные аллергены кошки *Felis domesticus* (Fel d 1 и Fel d 2, диаметр 1–10 мкм) могут оставаться в помещении длительное время (иногда недели и месяцы) после удаления животного [158]. Также аллергены могут пассивно переноситься на одежде в места, где животных нет [91].

Главный аллерген собаки (Can f 1) присутствует в больших количествах в домашней пыли, матрасах, кровати, а также там, где животные не живут: в торговых центрах, школах, общественном транспорте и квартирах без собак [160, 168]. Основные источники аллергенов: шерсть собаки, слюна, моча, эпителий (перхоть).

У пациентов с аллергией на кошек и собак часто обнаруживается IgE-реактивность на аллергены других животных [78].

### Аллергены грызунов

Основные представители грызунов: хомяки, кролики, мыши, крысы и др. [169, 170]. Источники аллергенов: шерсть, моча, слюна [171].

Наблюдается перекрестная реактивность между аллергенами грызунов.

Профессиональную аллергию отмечают иногда у лабораторного персонала, также сенсibilизация к аллергенам грызунов встречается при домашнем содержании или высокой контаминации мышинной мочой в некоторых помещениях.

### Аллергены других животных

Описана частая сенсibilизация к аллергенам лошади (Equ e 1). Источники аллергенов: грива, моча, пот.

Наблюдались перекрестные реакции между аллергенами лошади и альбуминами кошки, собаки, мула, осла, зебры, пони [188].

Частота встречаемости аллергии к корове (Bos d) снижается из-за автоматизации процесса разведения и доения.

#### 2.1.1.5. Грибковые аллергены

Грибы — эукариотические, одно- или многоклеточные подобные растениям организмы, не содержащие хлорофилл и существующие как сапрофиты или

паразиты растений и животных. Строение грибковых спор отличается от такового пыльцы, т.к. ингаляционные частицы грибов состоят из живых клеток, способных к росту и секреции аллергенов *in vivo*.

Выделяют две основные группы грибов:

- плесневые («fungi», «molds») — грибы, которые являются многоклеточными организмами и характеризуются наличием мицелия, размножаются спорами и фрагментацией гиф;
- дрожжевые («yeasts») — грибы, состоящие из отдельных клеток, размножающиеся делением и почкованием.

Термин «molds» в зарубежной литературе часто служит синонимом «fungi», хотя, если быть точнее, понятие «molds» включает в себя тип грибов с

отсутствующей макроскопической репродуктивной системой, но способный к росту и производству видимых колоний [149].

К настоящему времени номенклатура грибов, включая дрожжевые формы, определяется Международным кодексом ботанической номенклатуры (International Code of Botanical Nomenclature, ICBN) [153].

Главные таксономические группы (классы) грибов: *Ascomycetes*, *Basidiomycetes*, *Zygomycetes*, *Oomycetes* и *Fungi imperfecti (Deuteromycetes)*. Для практического использования более полезна экологическая классификация главных аллергенных грибов (табл. 2.9). Она объединяет группы грибов, которые спорносятся при одинаковых внешних условиях (например, увеличение концентрации спор в один и тот же сезон).

Таблица 2.9. Экологическая классификация главных аллергенных грибов [145]

Вид	Место обитания	Концентрация спор
<b>Phyllophana, Ascomycetes</b>		
<i>Alternaria, Cladosporium, Epicoccum, Curvularia</i>	На поверхности листьев, ванная	Преимущественно «outdoor». Увеличение концентрации при сухой ветреной погоде
<b>Basidiomycetes</b>		
<i>Pleurotus, Ganoderma, Calvatia, Coprinus</i>	На гниющих деревьях, в темных местах в парках	Преимущественно «outdoor». Возможна высокая концентрация в воздухе, не зависящая от внешних условий
<b>Deuteromycetes</b>		
<i>Penicillium, Aspergillus, Fusarium</i>	Почва, мусор, сырые листья, склады, подвалы	Преимущественно «indoor». Увеличение концентрации при высокой влажности, сырости

Грибы могут проникать в организм человека ингаляционно, энтерально (вместе с пищей, например, на основе дрожжевого брожения) и вызывать контактную реакцию.

Аллергены содержатся в спорах и мицелии грибов. Споры грибов очень

малы (3–30 мкм в диаметре) и проникают глубоко в респираторный тракт. Они могут приводить к возникновению ринита, синусита, астмы, аллергического бронхолегочного аспергиллеза или гиперсенситивного пневмонита [150–152].

К развитию кожных грибковых инфекций по замедленному механизму может приводить поражение *A. fumigatus*, *C. albicans*, *M. furfur* и некоторыми видами *Trichophyton*.

В атмосферном воздухе и воздухе помещений, подвалов определяется более 100 видов плесневых грибов.

Условия обитания: умеренно влажные, умеренно закисленные (рН < 7,0) и умеренно освещенные. Оптимальная температура для роста грибов — от 18 до 32°C, но некоторые виды грибов выживают и сохраняют способность к воспроизводству спор даже при менее 0°C.

Грибы являются как наружными («outdoor»), так и внутренними («indoor») источниками аллергенов. Некоторые виды грибов прекрасно размножаются в лесных почвах, заплесневевшем сене и зерне, городских дворах и свалках, ванных комнатах, библиотеках, плохо проветриваемых жилых помещениях.

Обострение при грибковой аллергии чаще возникает весной и осенью (для средней полосы России — время наиболее активного спорообразования грибковых микроорганизмов). Симптомы могут сохраняться весь теплый сезон.

Наиболее важные аэроаллергены — *Cladosporium*, *Alternaria*, *Aspergillus* и *Penicillium*, некоторые из которых могут быть как внешними, так и внутренними аллергенами<sup>В</sup> [149] (табл. 2.10). Внутренние грибы наиболее активно приживаются в ванных и кухнях. Они также могут расти и размножаться в земле в цветочных горшках (особенно при частом поливе).

Смеси белых мягких сыров («Камамбер» и «Бри», «Горгонзола» и «Рокфор») содержат плесени, принадлежащие роду *Penicillium*. Пациенты с аллергией на вдыхание спор плесени (*Aspergillus*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*) обычно не имеют аллергию на плесневый сыр [17, 32, 36].

Таблица 2.10. Характеристика главных грибковых аллергенов [146]

Название (вид)	Аллерген	Молекулярная масса, кДа	Функция, описание и ссылки
<b>Ascomycetes и Deuteromycetes</b>			
	Alt a 1	28	70 кДа гликопротеид (GD70)
	Alt a 2	25	Альдегиддегидрогеназа [113]
	Alt a 3	70	Белок теплового шока
	Alt a 4	57	Изомераза
<i>Alternaria alternata</i>	Alt a 5	11	Рибосомный белок [113]
	Alt a 6	45	Энолаза
	Alt a 7	22	Флаводоксин
	Alt a 8	29	Маннитолдегидрогеназа [130]
	Alt a 10	53	Энолаза
	Alt a 11	45	Рибосомный белок
	Alt a 12	11	Глутатионтрансфераза

Название (вид)	Аллерген	Молекулярная масса, кДа	Функция, описание и ссылки
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Asp f 1	18	Рибонуклеаза [113]
	Asp f 2	37	Гомолог фибриногенсвязывающего белка <i>S. albicans</i>
	Asp f 3	19	Пероксисомный мембранный белок
	Asp f 4	30	—
	Asp f 5	40	Металлопротеиназа
	Asp f 6	26,5	Супероксиддисмутаза, гомолог Nev b 10
	Asp f 7	12	Гомолог грибкового рибофлавина
	Asp f 8	11	Рибосомный белок
	Asp f 9	34	Гомолог растительной и бактериальной эндо- $\beta$ -1,3-1,4-глюкоказы
	Asp f 10	34	Аспартатная протеаза
	Asp f 11	24	Пептидилпролил изомераза
	Asp f 12	90	Белок теплового шока
	Asp f 13	34	Алкалин-сериновая протеаза
	Asp f 15	16	Гомолог сериновой протеазы
	Asp f 16	43	Гомолог Asp f 9
	Asp f 17	—	—
	Asp f 18	34	Вакуольная сериновая протеаза
	Asp f 22w	46	Энолаза
Asp f 23	44	1,3-рибосомный белок	
<i>Aspergillus flavus</i>	Asp fl 13	—	Алкалин-сериновая протеаза
<i>Aspergillus niger</i>	Asp n 14	105	$\beta$ -ксилозидаза
	Asp n 18	34	Вакуольная сериновая протеаза
<i>Aspergillus oryzae</i>	Asp n 25	66-100	3-фиттаза
	Asp o 2	—	—
	Asp o 13	34	Алкалин-сериновая протеаза
<i>Candida albicans</i>	Asp o 21	53	ТАКА-амилаза А
	Cand a 1	40	[136]
	Cand a 3	20	Пероксисомный белок
	—	37	Альдолаза (главный аллерген)
	—	43	Фосфолипидкиназа (главный аллерген)
<i>Candida albicans</i>	—	46	Энолаза (главный аллерген)
	Кислотная протеаза	35	Аспартатная протеаза

Название (вид)	Аллерген	Молекулярная масса, кДа	Функция, описание и ссылки
<i>Cladosporium herbarum</i>	Cla h 1	13	Главный аллерген
	Cla h 2	23	Энолаза [113]
	Cla h 3	53	Альдегиддегидрогеназа [113]
	Cla h 4	11	Рибосомный белок P2 [113]
	Cla h 5	22	
	Cla h 6	46	Энолаза [136]
	Cla h 8	28	Маннитолдегидрогеназа
	Cla h 9	55	Вакуольная сериновая протеаза
	Cla h 12	11	Рибосомный белок P1
<i>Penicillium brevicompactum</i>	Pen b 13	33	Алкалин-сериновая протеаза
<i>Penicillium chrysogenum</i>	Pen ch 1	33	Два аллергена 62 и 64 кДа [136]
	Pen ch 13	34	Алкалин-сериновая протеаза
	Pen ch 18	32	Вакуольная сериновая протеаза
	Pen ch 20	68	N-ацетил глюкозамин
<i>Penicillium citrinum</i>	Pen c 3	18	Пероксисомный мембранный белок
	Pen c 13	33	Алкалин-сериновая протеаза
	Pen c 19	70	Белок теплового шока
	Pen c 22w	46	Энолаза
	Pen c 24	25	Фактор элонгации 1 $\beta$
<i>Penicillium oxalicum</i>	Pen o 18	34	Вакуольная сериновая протеаза
<i>Saccaromyces cerevisiae</i>	—	—	Два аллергена 40 и 48 кДа [136]
<b>Basidiomycetes</b>			
<i>Malassezia furfur</i>	Mala f 1	36	—
	Mala f 2	21	Пероксисомный мембранный белок
	Mala f 3	20	Пероксисомный мембранный белок
	Mala f 4	35	Митохондриальная малатдегидрогеназа
	Mala f 5	18	Пероксисомный мембранный белок
	Mala f 6	17	Пептидилпролил-изомераза
	Mala f 7	—	—
	Mala f 8	19	Маннопротеин
	Mala f 9	37	—

### *Alternaria alternata*

*Alternaria alternata* принадлежит к *Ascomycetes* и является одним из важных аллергенных грибов. Выявлена связь между сенсibilизацией к *Alternaria* и угрожающей жизни астмой [145].

Споры *Alternaria* обнаруживаются в воздухе круглогодично с пиковыми уровнями в августе и осенью.

Был выделен главный аллерген Alt a 1, но его биологическая фун-

кция все еще остается неясной. Минорные аллергены *A. alternata* также были выделены и охарактеризованы (см. табл. 2.10). Отмечена некоторая перекрестная реактивность между *Alternaria*, *Stemphylium* и *Curvularia* [149].

### *Aspergillus fumigatus*

*Aspergillus fumigatus* относится к *Deuteromycetes*, его иногда называют «кладской гриб» («storage fungus»), т.к.

он часто обнаруживается в хранилищах зерна, фруктов и овощей; предпочитает влажный, теплый климат.

У некоторых пациентов с астмой *Aspergillus fumigatus* является главным фактором, вызывающим аллергический бронхолегочный аспергиллез. Заболевание проявляется гиперсенситивным ответом на *Aspergillus*, сопровождающимся выработкой IgE и IgG, а также выраженным увеличением уровня общего IgE, эозинофилией и бронхоэктазами (см. разд. «Аллергический бронхолегочный аспергиллез»). В некоторых случаях *A. fumigatus* приводит к аллергическому грибковому синуситу. В сочетании с Asp f 3 и Asp f 5 главный аллерген Asp f 1 имеет чувствительность 97% для диагностики сенсибилизации к *Aspergillus* [145].

### *Cladosporium herbarum*

*Cladosporium herbarum* принадлежит к *Deuteromycetes* и обнаруживается преимущественно вне помещений и, в отличие от *Aspergillus*, в холодном климате, например в Скандинавии.

Концентрация спор *Cladosporium* достигает пика в весенне-летне-осенний период и уменьшается с первыми заморозками. Было выделено три главных аллергена: Cla h 1, Cla h 2 и Cla h 4. *Cladosporium* содержит эналазу — главный аллерген в большинстве грибов.

### *Penicillium citrinum*

*Penicillium citrinum* принадлежит к *Deuteromycetes* и является важным внутренним («indoor») аллергеном. Так же как и *Aspergillus*, относится к «складским грибам» и присутствует в хранилищах зерна, фруктов и овощей, используется в производстве сыров.

Было выделено около 20 аллергенов из различных видов *Penicillium* [154]. Аллерген Pen c 3 имеет сходную структуру с Asp f 3 (*Aspergillus*), а Pen c 22 — с Asp f 22 [155].

Антитела IgE к антигенам *Penicillium* обнаруживаются у 16–26% пациентов с астмой [145].

### Дрожжевые грибы

Дрожжи, большинство из которых одноклеточные, — морфологическая форма грибов. Они могут находиться как в пище, так и в воздухе. Различные виды грибов, принадлежащие к классам *Ascomycetes*, *Basidiomycetes* и *Fungi imperfecti*, имеют дрожжевые формы [132] и используются в хлебопечении и пивоваренной промышленности. Аллергенных различий между дрожжами пекаря и пивными дрожжами не отмечалось.

Наиболее распространенные дрожжевые грибы (см. табл. 2.10): *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces minor* и *Pityrosporum*.

Была показана IgE-связанная сенсибилизация к дрожжевым грибам, особенно у пациентов с атопическим дерматитом (АтД) [79].

Большинство грибов имеет перекрестно-реактивные антигены [80].

### *Saccharomyces cerevisiae*

*Saccharomyces cerevisiae* (дрожжи пекаря, «baker's yeast») принадлежат к *Ascomycetes*. При изучении данных 47 больных с предполагаемой ингаляционной аллергией на грибы сообщалось о важных положительных кожных тестах (у 35 из 47 пациентов) и РАСТ (у 32 из 47 пациентов) к аллергенам *Saccharomyces cerevisiae*. Из экстракта *Saccharomyces cerevisiae* был выделен аллерген 51 кДа (очищенная эналаза) [133].

В другом исследовании были проанализированы образцы пива, красного, белого и игристого вина, а также экстракты пшеничного и высушенного ржаного хлеба для определения содержания в них аллергенов *Saccharomyces cerevisiae*. С экстрактами пива,

хлеба, красного и игристого вина выявили положительные кожные пробы у нескольких пациентов. Экстракт белого вина вызвал реакции у 4 из 6 пациентов с симптомами АтД, у 5 из 7 — без признаков дерматита, у 2 из 24 пациентов в группе контроля [134].

При иммуноблоттинге выявлено, что 46 и 48 кДа белки *Candida albicans* содержат некоторые общие эпитопы с белками близкой молекулярной массы *Saccharomyces cerevisiae*, что может иметь значение в формировании перекрестной реактивности [135].

Роль *Saccharomyces cerevisiae* как аэроаллергена противоречива, хотя в некоторых исследованиях предполагается, что *S. cerevisiae* может быть про-

фессиональным ингаляционным сенсибилизатором и способен перекрестно реагировать с *Candida albicans* [133].

### Другие грибы классов *Basidiomycetes* и *Ascomycetes*

Споры других видов грибов из классов *Basidiomycetes* и *Ascomycetes* присутствуют в атмосфере и могут вызывать аллергические реакции у предрасположенных лиц [81]. Однако их роль как ингаляционных аллергенов все еще выясняется.

### Другие ингаляционные аллергены

Роль бактериальных аллергенов изучается [149].

## 2.1.2. Инсектные аллергены, содержащиеся в яде и слюне насекомых

Важным источником инсектных аллергенов (табл. 2.11) является яд, который попадает в организм человека при ужалении перепончатокрылых насекомых: пчел, ос, шмелей, шершней. Иногда реакции развива-

ются на укусы комаров, мошек, слепней, оводов (основной аллерген содержится в слюне).

Инсектные аэроаллергены (аллергены тараканов) описаны в соответствующем разделе.

Таблица 2.11. Характеристика главных инсектных аллергенов [146, 149]

Название (вид)	Аллерген	Молекулярная масса, кДа	Функция и описание
<b>Семейство <i>Culicidae</i></b>			
Комар ( <i>Aedes aegyptii</i> )	Aed a 1	68	Антираза
	Aed a 2	37	Белок слюны
	Aed a 3	30	Гомолог Ole e 10
<b>Отряд <i>Hymenoptera</i> (перепончатокрылые)</b>			
Шмели ( <i>Bombus pennsylvanicus</i> , <i>Bombus terrestris</i> )	Bom p 1	16	Фосфолипаза
	Bom p 4	27	Протеаза
	Bom t 1	49	Фосфатаза
	Api m 1	16	Фосфолипаза A <sub>2</sub>
	Api m 2	41	Гиалуронидаза
Пчела медоносная ( <i>Apis mellifera</i> )	Api m 3	49	Фосфатаза
	Api m 4	3	Мелитин
	Api m 6	7–8	—
	Api m 7	39	Серпицная протеаза



Название (вид)	Аллерген	Молекулярная масса, кДа	Функция и описание
Складчатокрылые осы ( <i>Vespula vi- dua</i> , <i>Vespula flavopilosa</i> )	Ves vi 5	23	Антиген 5
	Ves vi 1	35	Фосфолипаза A <sub>2</sub>
Длинная оса ( <i>Dolichovespula arenaria</i> )	Dol a 5	23	Антиген 5
	Vesp c 1	34	Фосфолипаза
Шершень ( <i>Vespa crabro</i> )	Vesp c 5	23	Антиген 5
	Sol i 1	18	Фосфолипаза A <sub>2</sub>
Огненный муравей ( <i>Solenopsis in- victa</i> )	Sol i 2	13	—
	Sol i 3	24	—
	Sol i 4	13	Гомолог Sol i 2

### 2.1.3. Пищевые аллергены

Пищевыми аллергенами называют гликопротеиды с молекулярной массой 10–70 кДа, содержащиеся в пищевых продуктах, реже — полипептиды, гаптены, которые соединяются с белками пищи. Выделяют животные и растительные пищевые аллергены [1, 2].

Пищевые аллергены имеют трехмерную структуру, хорошо растворимы в воде, некоторые термостабильны, устойчивы к воздействию протеолитических ферментов.

Аллергенность пищевых белков зависит от множества эпитопов, а также от пространственной конфигурации молекулы, представляющей эти эпитопы. Эпитопы — это части белковой молекулы (антигены), которые связываются со специфическими антителами. Они определяют состояние иммунореактивности.

К особенностям пищевых аллергенов относится способность изменять антигенные свойства в процессе кулинарной обработки продуктов. Так, нагревание приводит к денатурации белка. При этом одни пищевые продукты теряют аллергенность, а другие, напротив, становятся более аллергенными. Хотя термическая денатурация может вызывать потерю родной белковой конформации, IgE-антитела пациентов

могут все еще реагировать с этими денатурированными пищевыми белками [4, 5].

Пищевая аллергия (ПА) редка у пациентов с аллергическим ринитом, но без других симптомов. С другой стороны, ринит — частый симптом ПА у пациентов с системными реакциями [1, 2].

Многие пищевые продукты содержат перекрестно реагирующие аллергены, например, с аллергенами из пыльцы растений (см. разд. «Перекрестные реакции» и «Пищевая аллергия»).

Важнейшие пищевые аллергены, вызывающие реакции у детей и взрослых, перечислены в табл. 2.12.

Таблица 2.12. Важнейшие пищевые аллергены [1, 2]

Пищевой продукт	Частота аллергии, %	
	Взрослые	Дети
Молоко коровье	23	70
Яйцо куриное	19	40
Рыба	10	22
Овощи	10	50
Фрукты	5–10	25
Орехи	5	22
Зерновые	5–10	40
Мясо	7	9
Пряности	1–3	8
Дрожжи	15	20

### 2.1.3.1. Пищевые аллергены животного происхождения

ПА у взрослых обычно вызывают рыба, моллюски и ракообразные, в то

время как аллергию к коровьему молоку и куриному яйцу чаще отмечают у детей [189, 190] (табл. 2.13).

Таблица 2.13. Характеристика главных аллергенов животного происхождения [7–9, 149, 203, 204]

Пищевой продукт	Аллерген	Частота реакций, %	Молекулярная масса, кДа	Комментарий
Коровье молоко ( <i>Bos Taurus</i> )	Bos d 4	6	14	$\alpha$ -лактальбумин, лактозная сингтаза
	Bos d 5	13	18, 36	$\beta$ -лактоглобулин, липокалин
	Bos d 6	29	67	Альбумин
	Bos d 7	83	160	Имуноглобулин
	Bos d 8	100	20–30	Казеин
	74 кДа аллерген		16	74–75
Куриное яйцо ( <i>Gallus domesticus</i> )	<b>Яичный белок</b>			
	Gal d 1	34–38	22,6	Овомукоид, ингибитор протеазы
	Gal d 2	32	42,8	Овальбумин
	Gal d 3	47–53	77,8	Овотрансферрин, кональбумин
	Gal d 4	15	16,2	Лизоцим
	<b>Яичный желток</b>			
	Gal d 5	> 50	65–70	Альбумин ( $\alpha$ -ливетин)
<b>Рыба</b>				
Треска ( <i>Gadus callarias</i> )	Gad c 1	100	12,1	Парвальбумин- $\beta$ (аллерген М)
Лосось ( <i>Salmo salar</i> )	Sal s 1	100	12,0	Парвальбумин
<b>Моллюски</b>				
Кальмар ( <i>Todarodes pacificus</i> )	Tod p 1	> 50	38	Тропомозин
Коричневая садовая улитка ( <i>Helix aspersa</i> )	Hel as 1	> 50	36	Тропомозин
Морское ушко ( <i>Haliotis midae</i> )	Hal m 1	> 50	49	Нет данных
<b>Ракообразные</b>				
Креветка ( <i>Metapenaeus ensis</i> )	Met e 1	> 50	34,0	Тропомозин [130, 131]
Коричневая креветка ( <i>Penaeus aztecus</i> )	Pen a 1	> 50	36,0	Тропомозин [130]
Индийская креветка ( <i>Penaeus indicus</i> )	Pen i 1	> 50	34,0	Тропомозин [130]
Американский лобстер ( <i>Homarus americanus</i> )	Hom a 1	> 50	32,8	Тропомозин
Лангуст ( <i>Panulirus stimpsoni</i> )	Pan s 1	> 50	32,8	Тропомозин
Краб ( <i>Charybdis feriatus</i> )	Cha f 1	> 50	32,8	Тропомозин

2.1

Аллергены и диагностика аллергии

## Коровье молоко

Аллергия к коровьему молоку (*Bos Taurus*) обычно развивается у детей первого года жизни, как правило, после перевода ребенка на искусственное вскармливание молочными смесями [190].

Аллергены содержатся в молоке, сыре и других молочных продуктах, а также в хлебе, печенье, блинах, супах, обработанном мясе, таком как ветчина, колбаса и т.п. Молоко и продукты его переработки широко используются в кондитерской промышленности. Так, казеин усиливает задержание влаги в конфетах и леденцах, гидролизованные молочные белки служат взбитой основой зефиром, в печеных продуктах молоко улучшает цвет корки; прочность печенья и пирожных [10, 19, 20, 30].

У детей грудного возраста ПА при употреблении молока обычно проявляется со стороны ЖКТ (диарея, рвота и боль в животе) и кожи (зуд, сыпь). У грудных детей может быть кровотечение из прямой кишки<sup>8</sup>. Более 50% детей с аллергией на коровье молоко страдают от ринита [82].

Коровье молоко состоит из двух фракций: казеина и сыворотки (табл. 2.14). Казеин включает четыре основных белка:  $\alpha$ s1-,  $\alpha$ s2-,  $\beta$ - и  $\kappa$ -казеин. Он видонеспецифичен, термостабилен, устойчив к кислому pH и при окислении выпадает в осадок (много в сырах, твороге). Фракция казеина представляет 80% всех молочных белков. Казеин присутствует в молоке как коллоидальный комплекс с фосфатом кальция.

Таблица 2.14. Аллергены коровьего молока [99, 100]

Аллерген	Молекулярная масса, кДа	Частота реакций, %	Устойчивость при нагревании до 100 °С	Аллергенность
Казеины (Bos d 8)		80	+++	++
$\alpha$ s1	23–27	42		
$\alpha$ s2	23	—		
$\beta$	24	25		
$\kappa$	19	9		
$\gamma$ <sub>1-3</sub>	12–21	4		
Белки сыворотки		20		
$\beta$ -лактоглобулин (Bos d 5)	36	9	++	+++
$\alpha$ -лактальбумин (Bos d 4)	14,4	4	+	++
Сывороточный альбумин (Bos d 6)	66–69	1	±	+
Иммуноглобулины (Bos d 7)	0,6–1	—	+	

Gern и соавт. [19] сообщили, что казеин является причиной аллергических реакций у больных, потребляющих так называемые немолочные продукты. Казеин и казеинаты применяются как наполнители и специи в сосисках, супах и тушеном мясе. Также казеин часто используется как усиливающее питательные свойства вещество из-за высокого содержания

и качества белка, низкого уровня лактозы и мягкого аромата; применяется в соусах, мороженом, как приправа для салатов и др.

Host [22] указывал, что даже кипячение (120 °С в течение 20 мин) только уменьшает, но не элиминирует аллергенность казеина.

Главные аллергенные белки, содержащиеся в сыворотке, — это  $\beta$ -лакто-

глобулин,  $\alpha$ -лактальбумин и бычий сывороточный альбумин.

$\alpha$ -лактальбумин — один из наиболее важных аллергенов молока коровы, может встречаться в безмолочных продуктах как нераспавшиеся молочные белки или остаток от предыдущих продуктов, содержащих молоко. Он видоспецифичен, термолабилен и при нагревании до 56 °С теряет сенсibiliзирующие свойства. Имеет перекрестно связывающие детерминанты с белком яйца (овальбумином) [191].

Hoffman и соавт. [21] обнаружили у 12 (48%) из 25 пациентов с экземой IgE-антитела к  $\alpha$ -лактальбумину. У других 25 пациентов с аллергией на молоко и рядом аллергических симптомов выявлено наличие специфических IgE-антител к  $\alpha$ -лактальбумину в 67% сывороток.

$\beta$ -лактоглобулин — белок молочной сыворотки, который вместе с  $\alpha$ -лактальбумином расценивается как главный аллерген в коровьем молоке.  $\beta$ -лактоглобулин видоспецифичен, отсутствует у человека, термостабилен, устойчив к действию кислоты и пастеризации. Теряет аллергенные свойства только при нагревании до 130 °С [191].

### Яйцо куриное

Аллергия на яйцо — одна из самых частых причин ПА в грудном возрасте и у детей раннего возраста. Rowntree и соавт. [31], изучая гиперчувствительность к яйцу у детей, обнаружили специфические IgE более чем у 65% детей с атопической экземой и поражением органов дыхания.

Пищевые продукты, при приготовлении которых используется куриное яйцо (*Gallus domesticus*): приправы к салату, хлеб, сдобы, блины, вафли, зефиры, супы, напитки, мороженое, шербеты, пироги, сосиски, майонез, соусы; иногда используется для создания пены у пива, для осветления вин и при

приготовлении мяса (яйцо как связующее вещество) и др. [23].

Основные аллергены куриного яйца перечислены в табл. 2.13.

### Рыба

К наиболее распространенным и сильным аллергенам относят белки рыб (см. табл. 2.13).

Распространенность аллергии к рыбе находится в пределах от 10 до 40% среди всех больных с аллергией. В Норвегии аллергия к рыбе была обнаружена у 1 из 1000 человек. Морская рыба оказалась более аллергенна, чем речная [1, 2].

Атлантическая треска (*Gadus callarias*) — одна из наиболее важных промысловых рыб в мире. Треска продается свежей, замороженной, копченной, засоленной или консервированной. Сенсibilизация к аллергену трески широко распространена. В нескольких исследованиях ученые сообщили о системных реакциях, развившихся у сенсibilизированных пациентов после употребления трески, а также после ингаляции пара или аэрозоля при приготовлении или обработке рыбы и после контакта с кожей [193].

У пациентов с высоким уровнем сенсibilизации возможно развитие тяжелых реакций вплоть до анафилактических после употребления пищевых продуктов, приготовленных в многократно используемом кулинарном жире, или когда посуда и контейнеры использовались ранее для обработки рыбы [1, 2]. Был отмечен случай летальной анафилактической реакции у пациента с аллергией к рыбе, который съел жареный картофель, приготовленный на масле, ранее использовавшемся для обработки рыбы [193].

Особенностью аллергенных белков рыб является то, что большинство из них термостабильно и не разрушается при кулинарной обработке. Среди анти-

генов рыбы наивысшей сенсibilизирующей активностью обладают протеины саркоплазмы, особенно белок M [192].

Белки трески составляют почти 19% тела рыбы и содержат в значительном количестве три незаменимые аминокислоты — лизин, метионин и триптофан — важнейшие составные части белков. Они входят в так называемый аллерген M (*Gad s 1*), молекулярная масса которого 12 кДа.

Аллерген *Gad s 1* (аллерген M) трески — первый аллерген, который был выделен как чистая фракция [194]. Его настоящее название произошло от старого наименования трески — *Gadus morhua*. Это кальций-связывающий белок, принадлежащий к парвальбуминам, найденный только в мышечной ткани рыб и амфибий (см. табл. 2.13). М-протеин трески термостабилен, переходит в паровой дистиллят, сохраняется в запахах и парах. В дополнение к *Gad s 1* треска содержит широкий диапазон IgE-реактивных белков с молекулярной массой 12–130 кДа [195].

Некоторые лица, чувствительные к треске, имеют IgE-антитела, способные связываться со сходными белками других рыб [196]. Подобный IgE-связывающий белок был найден в зубатке [197], хотя в тунце обнаружить его не удалось.

Лосось (*Salmo salar*) относится к семейству *Salmonidae*. Эта группа рыб включает также хариус, форель и белугу. Молекулярная масса сывороточного альбумина лосося 65–68 кДа, других белков — 14–170 кДа. Главный аллерген лосося — парвальбумин (*Sal s 1*) 12 кДа [192, 200, 201].

De Martino и соавт. [202] открыли, что около 20% детей с аллергией к треске имеют гиперчувствительность и к лосою.

Поскольку многие пациенты реагируют и на сырую и на обработанную рыбу, ученые предположили, что ал-

лергены термостабильны. Однако данные исследований указывают, что пациенты могут по-разному реагировать на обработанную рыбу [198] и что аллергические реакции могут быть видоспецифичными [193, 199]. Bernhisel-Broadbent и соавт. [200] установили, что консервированный лосось теряет определенные белковые зоны по сравнению с сырыми и вареными экстрактами, а это позволяет предположить, что его аллергены менее устойчивы, чем считали ранее.

В исследованиях американских ученых с использованием аллергенов из полосатой зубатки, окуня, макрели, тунца, лосося, форели, трески, камбалы и сардины было выявлено, что некоторые пациенты с аллергией на один вид рыбы не чувствительны к аллергенам других видов [199]. Этот вывод подтвердили результаты исследования итальянских ученых у детей с сенсibilизацией к треске, но с отсутствием реакций при употреблении других видов рыб [194]. В одном исследовании только 35% из группы чувствительных к треске детей оказались сенсibilизированы к анчоусу [202].

Поэтому необходимо иметь в виду, что хотя аллергия на белок рыб отмечается достаточно часто, большинство больных этим видом аллергии сенсibilизированы только к определенным видам рыб (чаще к треске) [192].

### Моллюски

Основные аллергены моллюсков перечислены в табл. 2.13.

Кальмар (*Todarodes pacificus*, семейство *Loliginidae*) используется для приготовления многих блюд, а также как приманка для рыбы.

В исследованиях ученые сообщили об обострении АтД и случае анафилаксии при употреблении кальмара у сенсibilизированных пациентов [205–207].

Появились сведения об IgE-опосредованной аллергии к обработанному кальмару и парам от кулинарной обработки с учетом результатов кожных проб. Была высказана гипотеза, что кальмар вследствие кулинарной обработки может содержать новые аллергены, в то время как белки в исходном материале денатурируются, что может объяснить более высокую реакционную способность обработанного кальмара [208].

В одном исследовании в группе пациентов с ПА 33 из 50 реакций, связанных с употреблением моллюсков, были вызваны кальмаром [209].

Осьминог (*Octopus vulgaris*) — моллюск семейства *Octopodidae* с восемью щупальцами и круглым ртом. Сенсибилизация к осьминогу часто встречается в Южной Европе [210].

### Ракообразные

Краб (*Cancer pagurus*, семейство *Cancriidae*) содержит сильные аллергены, иногда вызывающие тяжелые реакции вплоть до анафилактических. Yunginger и соавт. [211] сообщили о летальной IgE-опосредованной анафилаксии у сенсибилизированного пациента после употребления крабового мяса.

Можно также полагать, что аллерген краба — профессиональный аллерген для рабочих в пищевой промышленности, которые вдыхают пыль от морепродуктов и контактируют с водой, в которой готовится крабовое мясо [212, 213]. Изучение ПА во Франции выявило аллергию к крабу в 34 % случаев всех зарегистрированных реакций [214].

Лангуст (*Panulirus spp.*, семейство *Palinuridae*) имеет главный аллерген 36 кДа, сходный по структуре с аллергенами креветки, рака и краба. Этим может объясняться возникновение перекрестных реакций у пациентов с ПА при употреблении морепродуктов [215, 216].

В нескольких исследованиях ученые сообщили о развитии гиперчувствительных реакций у сенсибилизированных пациентов при употреблении лобстеров (*Homarus gammarus*, семейство *Homaridae*) [217, 218].

Креветка (*Pandalus borealis*, семейство *Crangonidae*) традиционно рассматривается как высокоаллергенный пищевой продукт. Более 80 % пациентов с аллергией к креветке реагируют на тропомиозин (Pen a 1, Pen i 1, Met e 1), ее термостабильный мышечный белок и главный аллерген [222, 223].

Идентифицированы специфические аллергены разных видов креветок (белой *Penaeus setiferus* и коричневой *P. aztecus*) [224]. Был открыт белок креветки с молекулярной массой 36 кДа, который имеет сходную структуру с аллергенами краба, лангуста и рака и отвечает за перекрестную реактивность [202].

Известно о случаях анафилактической реакции после употребления креветки [219]. К частым симптомам ПА при употреблении креветок относятся крапивница и ангионевротический отек (АО), а также гастроинтестинальные и легочные нарушения. Креветка часто является профессиональным аллергеном для людей, участвующих в обработке морепродуктов [220].

Daul и соавт. [221] открыли, что тесты *in vitro* с аллергенами креветки лучше коррелируют с клиническими симптомами, чем кожные прик-тесты.

### Мясо

Несмотря на высокое содержание белка, мясо вызывает аллергию значительно реже, чем яйца, молоко и морепродукты. Чаще мясо является гистаминолибератором, и его употребление в достаточном количестве приводит к развитию псевдоаллергических реакций за счет воздействия на тучные клетки по неспецифическому меха-

низму. Антигенный состав мяса различен, поэтому больные, страдающие аллергией, например, на говядину, могут употреблять в пищу свинину, баранину или куриное мясо [1, 2].

В практической медицине имеет значение возможность и выраженность развития перекрестных аллергических реакций на сывороточные препараты, полученные из животных, на мясо которых имеется аллергия (например, противодифтерийная сыворотка на основе лошадиной при аллергии к конине; ферментные препараты, полученные из поджелудочной железы и слизистых оболочек кишечника крупного рогатого скота, свиней, при аллергии к говядине или свинине и т.д.) [228].

Аллергия на **говядину** (*Bos spp.*) не очень распространена, и употребление говядины обычно не вызывает аллергические реакции у сенсibilизированных к молоку пациентов [1]. В 15 из 132 случаев АтД у детей отмечалась положительная клиническая и иммунная реакция на молоко, из них только в двух случаях — к говядине [225].

Говядина содержит бычий сывороточный альбумин (BSA) 66 кДа и  $\gamma$ -глобулин 158 кДа, которые известны как термолабильные фракции в коровьем молоке (см. табл. 2.8, 2.13 и 2.14). Несколько аллергенов, присутствующих в коровьей перхоти и волосах, также найдено в говядине и молоке [229].

IgE-антитела к BSA были обнаружены у больного с эозинофилией, гастроэнтеритом и положительными прик-тестами с сыворотками теленка, свиньи и ягненка [226]. Другое исследование показало, что 4 из 6 детей, сенсibilизированных к говядине, имели специфические IgE-антитела к коровьему альбумину [227].

При наблюдении 12 детей, у которых появлялись клинические реакции после употребления мяса быка, Restani и соавт. [238] установили, что альбумин

сыворотки — главный или один из самых важных антигенов бычьего мяса.

**Мясо свиньи** (*Sus spp.*) составляет приблизительно 43% всемирного производства мяса. 30% мяса продаются без обработки, остальное — копченым, замороженным, высушенным или засоленным. Исследования у пациентов с ПА показали, что распространенность аллергии на свинину находится между 1,5 и 20% [225, 230–232].

Аллерген (сывороточный альбумин) содержится в мясе свиньи, а также в обработанном мясе, например в сосисках.

В одном исследовании у 20% детей и 8,6% взрослых с астмой была обнаружена сопутствующая IgE-опосредованная аллергия на свинину [231].

Аллерген свинины является гомологом сывороточного альбумина и аллергена эпителия кошки, что приводит к возникновению перекрестных реакций между данными аллергенами и возникновению синдрома «свинина-кошка» («pork-cat» синдром) у сенсibilизированных пациентов [233, 234].

Высокая степень структурного сходства между альбуминами различных животных предполагает, что пациенты, у которых есть гиперчувствительность к альбумину одной разновидности животного, вероятно, будут реагировать на мясо и эпителий других животных. Вместе с тем бывают и исключения. В случае орального аллергосиндрома, вызванного свининой, имелись IgE-антитела к нескольким свиным белкам, включая альбумин сыворотки, наблюдалась аллергия на лошадиную перхоть, но не было никакого намека на клинический и иммунный ответ на эпителий кошки [235].

Есть данные о возникновении профессионального дерматита после контакта со свининой [236].

**Баранина** (*Ovis spp.*) рассматривается как слабый аллерген, хотя нель-

зя исключить, что баранина имеет некоторые общие аллергены с говядиной и с шерстью овец. Аллергенность мяса уменьшается при нагревании и действии пепсина [237, 238].

Относительно редко встречающаяся аллергия к мясу кролика (*Oryctolagus spp.*) может быть серьезной проблемой для детей, т.к. она связана с непереносимостью белков мяса других животных, а также из-за необходимости употребления мяса с целью стимулировать желудочно-кишечное развитие после прекращения грудного вскармливания [239]. Тем не менее в большинстве случаев при аллергии к говядине или свинине можно рекомендовать, чтобы употребление мяса других разновидностей животных, таких как кроликов, включалось в рацион детей с атопией.

Watt и соавт. [240] сообщили о случае анафилаксии к белку сыворотки кролика. Исследователь случайно укололся об иглу, которая предварительно использовалась для инъекций кролику, и в течение 15 мин началась тяжелая анафилактическая реакция. Авторы утверждают, что эта анафилактическая реакция произошла из-за связи IgE со следовым количеством белка сыворотки кролика, случайно введенного в поверхностные слои кожи.

При обследовании 25 взрослых с бронхиальной астмой и риноконъюнктивитом, связанными с сенсibilизацией к аллергенам перьев птиц, у  $1/2$  из них оказалась сопутствующая сенсibilизация к белкам яйца (синдром «птица-яйцо», «bird-egg»), у нескольких пациентов выявили специфические IgE-антитела и к яйцу, и к мясу курицы и цыпленка (*Gallus domesticus*) [241].

Доказано, что пациенты, имеющие гиперчувствительность к мясу курицы, могут реагировать также на мясо индейки [242].

### 2.1.3.2. Пищевые аллергены растительного происхождения

В настоящее время выделены и изучены группы растительных аллергенов, играющих важную роль в формировании перекрестных реакций [13]:

- PR-белки (pathogen-response, pathogen-related proteins, PR) — патогенетические белки, или «белки защиты»;
- белки хранения (запасные, резервные белки);
- 2S-альбумины;
- тиоловые протеазы;
- ингибиторы протеаз.

PR-белки — это белки с низкой молекулярной массой. Для них характерна стабильность при низких значениях pH и устойчивость к действию протеаз, структурная схожесть.

PR-белки синтезируются в растениях под воздействием стрессовых ситуаций, таких как инфекция, ультрафиолетовое облучение (УФО), неблагоприятные метеорологические условия, некоторые химические вещества, механические повреждения.

В некоторых тканях и органах растений, например в пыльце или плодах, кумуляция этих белков особенно высока. PR-белки можно сравнить с белками острой фазы у млекопитающих; они обеспечивают первую фазу защиты растений от инфекций и других раздражителей [101].

Согласно классификации PR-белков, в основу которой положена их аминокислотная последовательность или ферментная и биологическая активность, можно выделить 14 различных групп [102, 103]. Установлено, что 8 из этих групп белков обладают аллергенной активностью. В процессе формирования перекрестных реакций наиболее значимы PR-белки 2, 3, 4, 5, 8, 10, 11 и 14-й групп (табл. 2.15).



Таблица 2.15. Аллергены, относящиеся к патогенетическим белкам (PR) и обладающие перекрестной реактивностью [101, 104–111, 149]

Группа	Функция, описание	Источник	Аллерген
PR-2	Класс I, II и III эндо- $\beta$ -1,3-глюконазы, 25–35 кДа	Латекс, банан, томат, картофель, киви, авокадо	Hev b 2, Ole e 4/9
PR-3	Класс I, II, IV, V, VI и VII эндохитиназы, около 30 кДа	Авокадо, латекс, каштан, банан	Pers a 1, Hev b 6.01, Hev b 6.02, Hev b 11, Cas s 5, Mus a 1
PR-4	Хитиназы, «раневые» белки	Латекс, репа, картофель, томат	Hev b 6.03, прогевейн репы, win 1/2
PR-5	Тауматиноподобные противогрибковые белки, осмотины, зеаматины, пермеатины	Вишня, яблоко, перец горошком, горный кедр, киви	Pru av 2, Mal d 2, Car p 1, Jun a 3, Act c 2
PR-8	Класс III хитиназа	Латекс, огурец	Hevamine (ревамин)
PR-10	Рибонуклеазы, Bet v 1 гомологи, 14–17 кДа	Береза, орешник, ольха, граб, каштан, яблоко, сельдерей, вишня, персик, абрикос, груша, морковь, томат, петрушка	Bet v 1, Cor a 1, Aln g 1, Car b 1, Cas s 1, Mal d 1, Api g 1, Pru av 1, Pru p 1, Pru ar 1, Pyr c 1, Dau c 1, STH-2, PcPR-1/2
PR-11	Хитиназы	Вишня, груша, сельдерей	Pru av 1, Pyr c 1, Api g 1
PR-14	LTP, 9 кДа	Персик, яблоко, соевый боб, абрикос, слива, вишня, латекс, каштан, лесной орех, грецкий орех, спаржа, виноград, кукуруза, олива, амброзия, полынь	Pru p 3, Mal d 3, Gly m 1, Pru ar 3, Pru d 3, Pru av 3, Hev b 12, Cas s 8, Cor a 8, Jug r 3, Aspa o 1, Vit v 1, Zea m 3, Ole e 7, Amb a 6, Art v 3

К PR 2-го типа относятся  $\beta$ -1,3-глюконазы — гидролитические ферменты с молекулярной массой 25–35 кДа, действие которых направлено на разрушение клеточной стенки грибов (защита растений от грибковой инфекции). Аллергены, гомологичные PR-2  $\beta$ -1,3-глюконазам, ответственны за развитие синдрома «латекс-фрукт».

PR 3-го и 11-го типов — преимущественно эндохитиназы I класса, обладают способностью расщеплять хитин, представляющий собой основной структурный элемент экзоскелета насекомых и клеточной стенки большинства грибов (противогрибковая защита). Обычно хитиназы существуют в виде мономеров с молекулярной массой от 25 до 35 кДа. N-концевая часть хитиназ носит название гевеиновой области

и, предположительно, имеет хитинсвязывающую функцию [112]. К хитинсвязывающим протеинам относятся главный аллерген авокадо (Pres a 1), аллергены банана, каштана и аллергены латекса — прогевейн (Hev b 6.01) и гевейн (Hev b 6.02), которые также приводят к развитию синдрома «латекс-фрукт» у sensibilizированных пациентов [106]. PR-3 авокадо и банана идентифицированы как перекрестно реагирующие пищевые аллергены.

К PR 4-го типа относятся хитиназы, содержащиеся в латексе (Hev b 6.03, не вызывает синдрома «латекс-фрукт»), картофеле, томате (50% гомологии с win-белками, которые появляются при ранении), репе. Основные функции этих хитиназ: гидролиз хитина и защита растений от раневых повреждений.

PR 5-го типа — тауматиноподобные белки (тауматин — сладкий белок, в 100 раз слаще сахара, получен из фруктов кустарника *Thaumatococcus daniellii*). Впервые белок этой группы выделен из яблока (Mal d 2). Основные функции PR-5: противогрибковая защита растений, защита от засухи, заморозков.

PR 8-го типа — это хитиназы III класса. Содержат латексный минорный аллерген — гевамин, являющийся гомологом лизоцим/хитиназы огурца.

К PR 10-го типа относятся гомологи аллергена березы Bet v 1, что обуславливает возникновение перекрестных реакций и ПА к фруктам, овощам и орехам у пациентов с сенсибилизацией к пыльце березы.

PR 14-го типа — полипептиды с молекулярной массой 9 кДа, состоящие из 90–95 аминокислотных остатков, устойчивые к действию протеаз. Они относятся к липидтранспортующим белкам (lipid transfer proteins, LTP), и их биологическая функция состоит в переносе фосфолипидов из липосом в митохондрии. Также они защищают растения от плесневых грибов и обладают антибактериальной активностью.

LTP — важные аллергены, участвующие в оральном аллергическом синдроме и перекрестных реакциях с аллергенами фруктов [176]. Аллергены плодов розоцветных растений (Pru p 3 персика, Pru ag 3 абрикоса и Mal d 3 яблока) представляют собой LTP. IgE-антитела к LTP обнаружены у больных, имеющих аллергические реакции на названные фрукты, но не сенсибилизированных к пыльцевым аллергенам [107–109].

Аллерген, принадлежащий к семейству LTP, является потенциально сильным пищевым аллергеном, особенно вследствие его чрезвычайного сопротивления действию пепсина. Развитие перекрестных реакций между пищевыми продуктами, содержащими LTP, часто приводит к тяжелым системным проявлениям ПА [253].

Белки хранения (запаса) имеют большое значение как для самого растения в период прорастания, так и для питания человека и животного. Органами хранения семян служат зародыш и семядоля, у зерновых — эндосперм.

Запасные белки злаков и бобовых обладают выраженными аллергенными свойствами (табл. 2.16).

Таблица 2.16. Запасные белки злаковых [1, 2]

Вид	Альбумины	Глобулины	Проламины	Глютелины
Пшеница	5–12%	6–10%	Глиадины 40–45%	Глютелины 35–40%
Рожь	5–10%	5–10%	Секалины 30–50%	30–50%
Ячмень	3–5%	10–20%	Гордеины 35–45%	35–45%
Овес	1%	80%	Авенины 10–15%	5%
Кукуруза	1%	5–6%	Зенны 50–55%	30–45%

Белки злаков подразделяются на четыре класса, каждый из этих классов может быть более или менее важным у конкретных видов зерновых. Фракции альбуминов и глобулинов представлены в основном ферментами. Основные запасные белки злаков — проламины. Глютелины относятся не только к запасным, но и к биологически активным

или структурным белкам. Глиадины и глютелины — основные компоненты клейковины (собственно клейковина).

По сравнению со злаковыми бобовые культуры содержат в 2–3 раза больше запасных белков. В отличие от злаковых в бобовых преобладают глобулины (60–90%) и альбумины (10–20%). Некоторые бобовые содержат фракцию

глутелина. Основные запасные белки бобовых — это глобулины. Глобулины бобовых состоят преимущественно из двух фракций с константами седиментации (осаждения) 11S и 7S. Их называют также 11S- и 7S-глобулинами. Основными запасными белками гороха являются легумин (11S-глобулин) и вицилин (7S-глобулин). У других бобовых имеются сходные с ними легуминоподобные и вицилиноподобные белки: у арахиса — глицинин (11S-глобулин) и вицилин (7S-глобулин); у сои — глицинин (11S-глобулин) и конглицин ( $\beta$ - и  $\gamma$ -фракции; 7S-глобулин).  $\beta$ -фракция конглицина обладает выраженной аллергенной активностью.

7S- и 11S-глобулины содержатся в семенах так называемых масличных культур — подсолнечника, рапса, льна, хлопчатобумажника, кунжута, а также в орехах — кешью, фундуке, грецких орехах, миндале.

2S-альбумины содержатся в органах хранения семян, обладают выраженными аллергенными свойствами и являются причиной тяжелых анафилактических реакций у сенсibilизированных пациентов из-за перекрестных реакций на белки этой группы. Они обнаружены в желтой и восточной горчице, рапсе, касторовых бобах, бразильском орехе, черном грецком орехе, английском грецком орехе, в кешью, кунжуте, арахисе. У многих этих растений 2S-альбумин является главным аллергеном [1, 2].

К тиоловым протеазам относятся папаин из папайи, фицин из винной ягоды, бромелаин из ананаса, актинидин из киви, соевый белок из сои.

**Ингибиторы протеаз** — это особая группа физиологически активных белков, обладающих способностью ингибировать деятельность различных ферментов. В настоящее время физиологическая функция ингибиторов протеаз растений окончательно не выяснена. Считается, что они выполняют функцию запасных белков, регулируют активность эндогенных ферментов, участвуют в защите растений от фитопатогенной инфекции и от насекомых-вредителей. К ингибиторам протеаз относят ингибиторы  $\alpha$ -амилазы и ингибиторы трипсина и химотрипсина. Ингибиторы протеаз содержатся в семядолях соевых бобов, в эндосперме, зародыше или всем зерне злаков, а также в листьях растений, например томата, люцерны, картофеля. Ингибиторы трипсина представляют интерес в связи с антипитательными свойствами: при скормливаниях растений, содержащих большое количество ингибиторов трипсина, животным отмечается снижение прироста их массы на 40–50%, т. к. он тормозит активность ферментов поджелудочной железы [1, 2].

### Овощи

Основные аллергены овощей приведены в табл. 2.17.

Таблица 2.17. Характеристика аллергенов овощей [1, 2, 146, 145, 149]

Название (вид)	Аллерген	Молекулярная масса, кДа	Функция, описание и ссылки
Спаржа ( <i>Asparagus officinalis</i> )	Aspa of 1	9	LTP
Морковь ( <i>Daucus carota</i> )	Dau c 1	16	Гомолог Bet v 1 (PR-10) [122]
	Dau c 4	12	Профилин [123]
	Dau c Cyclophilin	20	Циклофилин

Название (вид)	Аллерген	Молекулярная масса, кДа	Функция, описание и ссылки
Сельдерей ( <i>Apium graveolens</i> )	Api g 1	16	Гомолог Bet v 1, рибонуклеаза (PR-10)
	Api g 3	—	Хлорофиллсвязывающий белок
	Api g 4	14	Профилин, гомолог Bet v 2 [116]
	Api g 5	55/58	FAD-содержащая оксидаза
Огурец ( <i>Cucumis sativus</i> )	—	13	Профилин [118]
Салат ( <i>Lactuca sativa</i> )	Lac s 1	9	LTP
Горчица ( <i>Sinapsis alba</i> и <i>Brassica juncea</i> )	Sin a 1	14	Запасный 2S-белок
	Bra j 1	15	2S-альбумин
Перец ( <i>Capsicum annuum</i> )	Cap a 1w	23	Осмогиноподобный белок
	Cap a 2	14	Профилин
	Sol t 1	43	Пататин [124]
	Sol t 2	21	Ингибитор катепсина D [125]
Картофель ( <i>Solanum tuberosum</i> )	Sol t 3	21	Ингибитор цистеиновой протеазы [125]
	Sol t 4	20	Ингибитор аспартатной протеазы [125]
Томат ( <i>Lycopersicon esculatum</i> )	Lyc e 1	14	Профилин, Ole e 1 гомолог [126]
	Lyc e 2	50	Изоаллерген
	Lyc e 3	50	$\beta$ -фруктофуранозидаза

**Морковь (*Daucus carota*)** используется в широком ряде пищевых продуктов, включая супы и тушеные блюда. Она богата сахаром и витамином А.

Были открыты различные аллергены моркови с молекулярной массой 23, 31, 42 и 66–87 кДа [243] (см. табл. 2.17). Многие из них перекрестно реагируют с пыльцевыми аллергенами благодаря наличию паналлергенов (белков, отвечающих за обширную перекрестную реактивность между различными аллергенами) [244]. Главный аллерген моркови — Dau s 1, перекрестно реагирует с Bet v 1, главным аллергеном пыльцы березы, гомологи которого также встречаются в пыльце и пищевых продуктах (фруктах и овощах): яблоке, сельдерее, моркови, орехах и сое [246].

Показано, что аллергены моркови более устойчивы к воздействию температуры, чем аллергены яблока [245].

ПА при употреблении моркови часто проявляется в виде орального аллергического синдрома у пациентов с поллинозом, а также приступов астмы, АО, крапивницы, головокружения, дисфагии, дисфонии, конъюнктивита и ринита у сенсibilизированных лиц. Морковь — частая причина контактного дерматита (КД) кистей [247, 248].

**Картофель (*Solanum tuberosum*, семейство *Solanaceae*)** содержит много аллергенов, из которых были охарактеризованы следующие белки [249]: Sol t 1 (пататин), Sol t 2, Sol t 3.0101, Sol t 3.0102, Sol t 4, а также аллерген, принадлежащий к семейству профилинов.

Sol t 1 (пататин, patatin) — главный аллерген картофеля и важный IgE-связывающий белок. Sol t 2, Sol t 3 и Sol t 4 имеют молекулярную массу в пределах 16–20 кДа и были идентифицированы как катепсин D, ингибиторы цистеиновой и аспартатной протеаз,

принадлежащие к семейству ингибиторов трипсина сои (тип Kunitz).

В последние годы появилась информация, что неустойчивость пататина при нагревании объясняется агрегацией пататина с другими картофельными белками, а не денатурацией непосредственно пататина [249, 250].

Картофельная мука и крахмал обычно не содержат аллергены [249].

Хотя аллергены помидора (*Lycopersicon esculatum*, семейство *Solanaceae*) были выделены более 4 десятилетий назад [251], до настоящего времени ни один не был полностью охарактеризован.

Аллергенность зависит от зрелости томата. Сходные по структуре белки были обнаружены в кожуре и экстрактах семян. Их молекулярная масса — 21, 33 и 43 кДа. Один белок оказался термостабильным аллергеном. У двух пациентов в исследовании развились тяжелые аллергические реакции как на свежий, так и на обработанный под действием высокой температуры томат [252].

Выявлено наличие обширных перекрестных реакций между аллергенами различных членов семейства *Solanaceae* (в т.ч. картофеля, листа табака), а также между аллергенами томата и пылью полыни [265].

По результатам исследований польских ученых, выявлено, что 10–20% детей с гиперчувствительностью к пыльце были также сенсibilизированы к моркови, сельдерее, яблоку, томатам и орехам [255].

Помидор, картофель и латекс содержат гомологичные белки 44–46 кДа, являющиеся пататинами, о которых уже упоминалось ранее. Эти белки участвуют в распространенных перекрестных реакциях между аллергенами томатов, латекса (Nev b 7) и картофеля [256].

Аллергические проявления при употреблении томата у лиц с ПА обычно

представлены симптомами одного или нескольких заболеваний: крапивницы, АО, орального аллергического синдрома, астмы и ринита. Возможно развитие боли в животе [261–263].

Хотя помидоры часто употребляются в пищу, тяжелые аллергические реакции на томаты необычны и о них редко упоминается в литературе. Сообщалось о двух пациентах со значительными реакциями гиперчувствительности немедленного типа после употребления помидоров. У обоих взрослых был отек гортани, у одного из них — анафилаксия [252].

Аллергены огурца (*Cucumis sativus*, семейство *Cucurbitaceae*) до сих пор полностью не охарактеризованы. Листья огурца могут содержать белок хитиназу, биологическая функция которого — участие в инфекционном воспалительном процессе [264]. Активность хитиназы была обнаружена в соке кислемы из стеблей огурца. Корни огурца производят и секретируют хитиназу в киселму и поставляют ее наземным органам.

$\beta$ -1,3-глюконаза, патогенетический белок — паналлерген, активируется в огурце при внешних воздействиях. Пока неясно, имеет ли этот паналлерген клиническое значение [265].

Наблюдаются перекрестные реакции между сельдереем, огурцом, морковью и арбузом из-за наличия общего гомологичного 15 кДа белка для всех четырех пищевых продуктов [266].

Был выделен 12 кДа белок в луке (*Allium cepa*, семейство *Alliaceae*), который содержится как в молодом, так и зрелом чесноке, луке и экстрактах лука-порей. Подобный белок также обнаружен в пыльце полыни и экстракте лесного ореха [267].

Чеснок (*Allium sativum*, семейство *Alliaceae*) — одна из самых частых приправ, используемых в кулинарии во всем мире. К настоящему време-

ни известно всего о нескольких аллергенах чеснока, аллергия к нему изучалась редко [269].

Чеснок, вероятно, имеет термостабильные и термолабильные аллергены [270].

Были подтверждены перекрестные реакции между чесноком и другими членами семейства *Liliaceae* (луком, луком-пореєм, спаржей и луком-резанцом) [271].

Чеснок может быть причиной КД и астмы [272, 273]. Употребление чеснока может приводить к анафилаксии [274] и развитию профессиональной астмы и ринита после продолжительного контакта [275, 276].

Результаты многих исследований указывают на высокий процент пациентов с гиперчувствительностью к пыльце березы и появлением реакций после употребления сельдерея (*Arium graveolens*, семейство *Ariaceae*), а

также других овощей и фруктов. Белок, перекрестно реагирующий с сельдереем, — главный протеин березы Bet v 1, о котором уже упоминалось ранее. Важные аллергены в сельдерее: патогенетический белок Api g 1 (Bet v 1 гомолог) и профилин Api g 4 [268].

В литературе есть упоминания о ПА, связанной с употреблением специй. Например, G. Каппу и соавт. [340] описана анафилактическая реакция, которая развилась у больного через 20 мин после употребления подливки для цыпленка (смеси различных соусов) в ресторане быстрого обслуживания. Подобные реакции были у него несколько раз и ранее, все они были связаны с употреблением горчицы.

## Фрукты и ягоды

Основные аллергены фруктов и ягод приведены в табл. 2.18.

2.1

Таблица 2.18. Характеристика аллергенов фруктов и ягод [1, 2, 145, 149]

Название (вид)	Аллерген	Молекулярная масса, кДа	Функция, описание и ссылки
Яблоко ( <i>Malus domestica</i> )	Mal d 1	18	Профилин, гомолог Bet v 1 [113, 114]
	Mal d 2	31	Гомолог тауматина (PR-5)
	Mal d 3	9	LTP
	Mal d 4	14	Профилин
Абрикос ( <i>Prunus armeniaca</i> )	Pru ar 1	17,2	Гомолог Bet v 1
	Pru ar 3	10	LTP
	Pru ar 4	—	LTP [115]
Авокадо ( <i>Persea americana</i> )	Pers a 1	32	Эндохитиназа (PR-3)
Банан ( <i>Musa paradisiaca</i> )	Mus xp 1	16	Профилин [127]
	Pru av 1	18	Гомолог Bet v 1, ринонуклеаза
Вишня ( <i>Prunus avium</i> )	Pru av 2	23,3	Гомолог тауматина C (PR-5)
	Pru av 3	10	LTP
	Pru av 4	15	Профилин
Виноград ( <i>Vitis vinifera</i> )	Vit v 1	9	LTP
Киви ( <i>Actinidia chinensis</i> )	Act c 1	30	Цистеиновая протеаза (актинидин) [120]
	Act c 2	24	Тауматиноподобный белок
Персик ( <i>Prunus persica</i> )	Pru p 1	9	LTP [121]
	Pru p 4	14	Профилин

Аллергены и диагностика аллергии

Груша ( <i>Pyrus communis</i> )	Pyr e 1	18	Гомолог Bet v 1 (PR-10)
	Pyr e 4	14	Профилин
	Pyr e 5	33,5	Гомолог изофлавоновой редуктазы
Арбуза ( <i>Citrullus lanatus</i> )	—	13	Профилин [118]
Слива ( <i>Prunus domestica</i> )	Pru d 3	9	LTP
Ананас ( <i>Ananas comosus</i> )	Ana c 1	15	Профилин
	Ana c 2	22,8	Бромеланин
Лимон ( <i>Citrus limon</i> )	Cit l 3	9	LTP
Апельсин ( <i>Citrus sinensis</i> )	Cit s 1	23	Герминоподобный белок
	Cit s 2	14	Профилин
	Cit s 3	9	LTP
Дыня ( <i>Cucumis melo</i> spp.)	Cuc m 1	—	Кукумизиин

Аллергия к яблоку (*Malus domestica*, семейство *Rosaceae*) регистрируется в течение более чем трех десятилетий [278].

В нескольких исследованиях ученые выявили наличие множества аллергенных белков в экстрактах яблока, они имели молекулярную массу 18, 31, 50, 38, 16, 14 и 13 кДа [279]. В дальнейшем были охарактеризованы следующие аллергены яблока:

- Mal d 1, 18 кДа, термолабильный белок, главный аллерген, является гомологом Bet v 1 и относится к семейству PR-10 [268]. Также известны изоформы Mal d 1a и Mal d 1b [281].
- Mal d 2, 31 кДа, тауматиноподобный белок [281].
- Mal d 3, 9 кДа, LTP, малый аллерген [282].
- Mal d 4, 14 кДа белок, профилин [283].
- Гомолог Bet v 6, белок PCBER (фенилкумаринбензилэфирная редуктаза) [284].

Также был выделен аллерген 60 кДа, перекрестно реагирующий с главным аллергеном пыльцы полыни Art v 1, аллергенами пыльцы березы, пыльцы тимфеевки, арахиса и сельдерея. Аллерген отличался от Bet v 1 и профилина и, вероятно, представлял собой новый перекрестно реагирующий аллерген, участвующий в оральном аллергическом синдроме [285].

Было обнаружено, что кожица яблока и других фруктов семейства *Rosaceae* (розоцветные) имела более высокую аллергенность, чем пульпа [280]. С другой стороны, 18 и 31 кДа аллергены, которые в большом количестве содержатся в кожице яблока, неустойчивы при высокой температуре и в разведении, а при быстром нагревании почти полностью утрачивают аллергенную активность [286]. Данный феномен может объяснять возможность употребления печеных яблок пациентами с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией.

Уровень содержания аллергенного белка также зависит от разновидности яблока и его зрелости. Разные факторы могут влиять на аллергенность или белковое содержание яблока. Яблоки на складах и в магазинах, как оказалось, имеют более высокий уровень аллергенов, чем свежесобранные. Количество 18 кДа белков (Mal d 1) значительно увеличивается, когда яблоки хранятся при температуре 4 °С.

У приблизительно 40–70% пациентов с сенсibilизацией к пыльце березы развиваются симптомы аллергии после употребления внутрь или при обработке свежих фруктов, особенно яблок, вследствие перекрестной реакции между аллергеном, присутствующим в пище, и Bet v 1 — главным аллергеном пыльцы березы [246, 287].

Mal d 1 (главный аллерген яблока) оказался идентичен Bet v 1 на 64,5% [288].

Специалисты часто связывают аллергию к яблоку и сенсибилизацию к пыльце березы у одних и тех же пациентов с гомологией аллергенов. Однако нужно иметь в виду, что некоторые пациенты имеют аллергию к яблоку без гиперчувствительности к пыльце березы, из чего можно предположить, что в яблоке есть аллергены, которые не реагируют перекрестно с аллергенами березы [253].

Малый (минорный) аллерген пыльцы березы и гомологичный белок в пыльце тимофеевки имеют некоторое структурное сходство с антигенами в яблоке, моркови и клубне сельдерея [289]. Это аллерген пыльцы березы Bet v 6 (PCBER) 36 кДа, который встречается во многих пищевых продуктах, включая яблоко, персик, апельсин, землянику, хурму, морковь [284]. Это незначительный аллерген (иммунологически независимый от главного аллергена пыльцы березы Bet v 1), к которому сенсибилизировано 10–15% больных с поллинозом и для которого были продемонстрированы перекрестные реакции с белками сопоставимого размера яблока, манго, банана, апельсина, груши и моркови [290].

Обычно реакции при употреблении яблок проявляются у сенсибилизированных пациентов в виде симптомов орального аллергического синдрома, реже — в виде АО, крапивницы, ларингеального отека, риноконъюнктивита, боли в животе, приступов астмы, крайне редко — в виде анафилаксии [291].

В одном исследовании ученые сообщили об увеличении частоты и тяжести клинических реакций у больных с поллинозом при употреблении яблок в течение сезона пыления березы [292].

Из киви (*Actinidia chinensis*, семейство *Actinidiaceae*) было выделено 12 аллергенных белков с молекулярной

массой 12–64 кДа. Аллергены с молекулярной массой 12, 24, 28 и 30 кДа оказались наиболее важными. Белок 30 кДа распознавался сыворотками у 100% сенсибилизированных пациентов и был позже характеризован как Act c 1 — главный аллерген киви [120].

Act c 1 перекрестно реагирует с тирозиновыми протеиназами, например бромелайном и папайном, из ананаса и папайи [294, 295]. Могут ожидать перекрестные реакции между тауматиноподобным белком Act c 2 и другими фруктами или овощами, содержащими этот белок.

Были описаны перекрестные реакции между киви, пыльцой растений и аллергенами других пищевых продуктов, содержащих профилин [300] и/или LTP [301].

Чаще пищевая аллергия при употреблении киви проявляется в виде орального аллергического синдрома, но в литературе также есть информация о других аллергических симптомах: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, приступы астмы, отек Квинке, КД и АтД, крапивница [299].

Аллергены абрикоса (*Prunus armeniaca*, семейство *Rosaceae*) структурно сходны с аллергенами других фруктов подсемейства *Prunoideae*. При употреблении абрикоса у сенсибилизированных пациентов часто развивается оральный аллергический синдром [302].

Cuc m 1 — главный аллерген дыни (*Cucumis melo spp*, семейство *Cucurbitaceae*), также известен как кукумизин, протеаза растительного серина [303].

Был обнаружен LTP дыни [253]. Он устойчив к действию пепсина и температуры, что делает его потенциально сильным аллергеном.

Наблюдались перекрестные реакции между аллергенами разных представителей семейства *Cucurbitaceae* (дыни, арбуза и тыквы) и профилинсодержащей пыльцой [254].



**Pru p 1 (9 кДа)** — главный аллерген персика (*Prunus persica*, семейство *Rosaceae*), участвует в перекрестных реакциях с аллергенами других фруктов семейства *Rosaceae*, особенно абрикоса, вишни и сливы [304]. Предполагается перекрестная реактивность с аллергенами латекса [305].

Были описаны перекрестные реакции между аллергенами ананаса

(*Ananas comosus*, семейство *Bromeliaceae*) и пыльцы ржи [306].

Из банана (*Musa spp.*) был выделен главный аллерген Mus xp 1 (профилин) и определена его гомология на 71–84% со многими пыльцевыми аллергенами и другими профилинами [287, 293].

### Бобовые

Основные аллергены бобовых приведены в табл. 2.19.

Таблица 2.19. Характеристика аллергенов бобовых [1, 2, 146, 149]

Название (вид)	Аллерген	Молекулярная масса, кДа	Функция и описание
Горох ( <i>Pisum sativum</i> )	Pis s 1	44	Вицилин
	Pis s 2	63	Конвицилин
Арахис ( <i>Arachis hypogea</i> )	Ara h 1	63,5	Вицилин, запасный белок
	Ara h 2	17	Конглоитин
	Ara h 3	60	Глицинин, запасный белок
	Ara h 4	37	Глицинин, запасный белок
	Ara h 5	15	Профилин
	Ara h 6	15	Гомолог конглоитина
	Ara h 7	15	Гомолог конглоитина
	Ara h 8	15	PR-10
	Агглютинин	27	Лектин
	Gly m 1.0101	7,5	Вицилин
Соевый боб ( <i>Glycine max</i> )	Gly m 1.0102	7	Конглицинин
	Gly m 2	60, 20	Конглицинин (11S-глобулин)
	Gly m 3	14	Профилин
	Gly m 4	17	PR-10
Чечевича ( <i>Lens culinaris</i> )	Len c 1	12–16	Вицилин
	Len c 2	66	—

**Соевые бобы (*Glycine max*)** — первичные пищевые продукты в Азии. Масло сои находит множество применений. Оно используется для салата, маргарина и промышленных компонентов, в линолеуме и клее в фанерной промышленности, где оно может быть профессиональным сенсибилизатором. Соевый соус — продукт переработанной сои и пшеницы. Белки сои часто обнаруживаются в мясных изделиях, хлебе и других продуктах [308]. Список продуктов, содержащих сою и представляющих потенциальный риск, расширяется.

Хотя сою считают классическим пищевым аллергеном, она долгое время рассматривалась как безопасная смесь для детей, имеющих аллергию к коровьему молоку. Однако более поздние данные указывают на обратное [1, 2].

Было отмечено увеличение заболеваемости астмой в портовых районах городов, где разгружались соевые бобы: Барселоне, Картагене, Таррагоне, Валенсии, Коруне, Неаполе, Новом Орлеане и в Новой Зеландии. Также было зарегистрировано большое количество смертельных случаев, связан-

ных, вероятно, с развитием анафилактики [1, 2].

Профессиональная астма у пекарей и рабочих продовольственной промышленности может быть вызвана соевой мукой. Распространенность сенсибилизации к сое у пекарей варьирует от 19 [309] до 25 % [310].

Приблизительно  $1/4$  пациентов с сенсибилизацией к аллергенам коровьего молока имеет аллергию на белок сои [311]. В настоящее время соя часто описывается как пищевой продукт, на который у детей развиваются IgE-опосредованные реакции. В одном исследовании распространенность сенсибилизации к аллергенам бобов сои в группе из 317 детей (средний возраст 5 мес.) с симптомами, предполагающими ПА, составила 22 % [312].

В ранних исследованиях аллергенного потенциала сои было открыто, что она содержит несколько антигенных компонентов (белки 14–70 кДа), обладающих выраженным структурным сходством с аллергенами других членов семейства бобовых (например, арахиса), что может приводить к развитию перекрестных реакций [313]. Было описано, что у пациента с выраженной сенсибилизацией к аллергенам гороха, чечевицы, арахиса и морских бобов, самые тяжелые эпизоды таких реакций

появлялись во время употребления продуктов, содержащих сою [314].

Фракция глобулина — главный аллергенный компонент соевых бобов, состоит из четырех субкомпонентов: 15S, 11S, 7S и 2S. Вицилин и конглицинин (Gly m 1) — главные аллергены. Сывороточная фракция состоит из различного рода биологических веществ, в т.ч. гемагглютинина, ингибитора трипсина и уреазы.

Арахис (*Arachis hypogea*) обладает наиболее сильными аллергенными свойствами среди бобовых и может вызывать тяжелые аллергические реакции, в т.ч. анафилактический шок. Арахис широко применяется в пищевой промышленности и относится к так называемым скрытым аллергенам. При кулинарной обработке (варке и жарке) аллергенные свойства арахиса могут усиливаться [1, 2].

Несмотря на наличие обширной перекрестной реактивности внутри семейства бобовых, необходимость полного устранения бобовых как пищевой группы из диеты пациентов с аллергией только на сою не доказана и в большинстве случаев не рекомендуется.

## Орехи

Основные аллергены орехов приведены в табл. 2.20.

Таблица 2.20. Характеристика аллергенов орехов [1, 2, 145, 146]

Название (вид)	Аллерген	Молекулярная масса, кДа	Функция, описание и ссылки
Фундук ( <i>Corylus avellana</i> )	Cor a 1	17	Гомолог Bet v 1 [113, 119]
	Cor a 2	14	Профиллин
	Cor a 8	9	LTP
	Cor a 9	40	11S глобулиноподобный белок
	Cor a 10	70	Люминалсвязывающий белок [128]
	Cor a 11	48	7S вицилиноподобный белок
Грецкий орех ( <i>Juglans regia</i> )	Jug r 1	19	2S-альбумин
	Jug r 2	56	Вицилин
	Jug r 3	9	LTP

Название (вид)	Аллерген	Молекулярная масса, кДа	Функция, описание и ссылки
Миндаль	Нет данных	—	2S-белок, амандин
( <i>Prunus</i>	Нет данных	—	Конглоутин
<i>amygdalus</i> )	Нет данных	—	LTP

**Лесной орех** (фундук, *Corylus avellana*) — частая причина ПА. В исследовании, включавшем 62 пациента (взрослых и детей) с ПА к орехам, арахис был наиболее частой причиной аллергии, затем — бразильский орех, миндаль и лесной орех [1, 2, 315]. Аллергия к арахису и орехам деревьев (грецкий орех, лесной орех, бразильский орех, pekan) часто начинается в первые несколько лет жизни, сохраняется в зрелом возрасте и может вызывать тяжелые и потенциально фатальные аллергические реакции.

Аллергия на лесной орех часто наблюдается у пациентов с аллергией на пыльцу березы (за счет гомологичных Bet v 1 и Bet v 2 белков). Может встречаться перекрестная реакция между лесным орехом и пылью орешника.

Были выделены и охарактеризованы различные аллергены фундука [1, 2]:

- Cor a 1, главный аллерген ореха, гомолог Bet v 1.
- Cor a 1.04 и изоформы.
- Cor a 8, LTP, малый аллерген.
- Cor a 9, 11S-глобулин.
- Cor a 11, 7S вицилиноподобный белок.

Доказано, что у жареных орехов аллергенный потенциал снижается [316, 317].

Аллергические реакции на лесные орехи часто проявляются в виде орального аллергического синдрома и реже — в виде анафилаксии. В литературе есть данные об анафилактической реакции у молодой женщины после употребления орехов. У нее не было аллергии на пыльцу [318].

Был описан случай развития крапивницы у 20-летней девушки после

применения косметического крема с лесным орехом. В анамнезе у пациентки была анафилаксия к стручковой фасоли [319].

Нужно знать и сообщать пациенту с ПА, что аллергены ореха могут содержаться и в ореховом масле. Фундук или ореховые масла могут использоваться в производстве шоколада. Ореховое масло может представлять серьезную угрозу для пациентов с аллергией, но это также будет зависеть от метода его приготовления и обработки [320].

Возможна профессиональная сенсибилизация к лесным орехам у рабочих кондитерской промышленности. Также в лесных орехах высока концентрация никеля, который может вызывать побочные реакции и приводить к развитию КД [322].

**Миндаль** (*Prunus amygdalus*) — важное составляющее арабских и индийских блюд. Сладкий миндаль используется в разнообразных рецептах, особенно при изготовлении конфет и кондитерских изделий. Обработанный при высокой температуре горький миндаль используется как приправа для ликеров и сиропа. Очищенное масло из двух разновидностей миндаля применяется как приправа. Миндаль — питательное депо, содержащее кальций, пищевые волокна, фолиевую кислоту, магний, калий, рибофлавин и витамин Е.

Миндальное масло используется также в лечебных целях как смягчающее средство, при приеме внутрь как пищевая замена и подкрепление (особенно у диабетиков), а также как лекарственное средство при патологии нервной системы и кашле.

Миндальное масло и паста часто добавляются в косметические и туалетные принадлежности.

Было выделено множество аллергенов миндаля с различной молекулярной массой: 12, 30, 37, 45, 50 и 62 кДа. Некоторые из этих белков оказались гомологичны 7S-глобулину и 2S-белку. Выделено два главных аллергена: термолабильный и термостабильный. Главный белок миндаля (АМФ, или амандин) является главным аллергеном, 2S-белком и устойчив к нагреванию [232].

Главный аллерген миндаля (2S-белок) может участвовать в перекрестных реакциях с другими пищевыми продуктами, содержащими этот белок, например с грецким орехом, семенами подсолнечника и арахисом [321, 324, 325].

Аллергия к миндалю потенциально опасна для жизни, и хотя разви-

вается редко, распространенность ее растет. Первичные реакции обычно встречаются в домашних условиях у детей в возрасте около 5 лет. Случайное употребление миндаля чаще встречается вне дома. Поскольку даже незначительное содержание белков миндаля может привести к аллергической реакции у сенсibilизированных пациентов, эти реакции часто требуют неотложной терапии. Следы остаточного белка в миндальном масле могут стать причиной развития аллергических реакций у пациентов с ПА, хотя это, так же как и в случае с маслом из фундука, зависит от метода приготовления и обработки продукта [320].

### Зерновые (злаковые)

Основные аллергены злаковых приведены в табл. 2.21.

Таблица 2.21. Характеристика аллергенов злаковых [1, 2, 149]

Название (вид)	Аллерген	Молекулярная масса, кДа	Функция, описание и ссылки
Ячмень ( <i>Hordeum vulgare</i> )	Hor v 1	15	Ингибитор трипсина/ $\alpha$ -амилазы [113]
	Hor v 9	30	—
	Hor v 15	15	ВМА1-1
	Hor v 16	—	$\alpha$ -амилаза
	Hor v 17	—	$\beta$ -амилаза
	Hor v 21	34	Горденин
Кукуруза ( <i>Zea mays</i> )	Zea m 1	21	Гомолог Lol p 1 [113]
	Zea m 2	14	Гомолог Ole e 1 [113]
	Zea m 3	9	LTP [117]
Рис ( <i>Oryza sativa</i> )	Ory s 1	14–16	Ингибитор $\alpha$ -амилазы, аллергены RAP и RAG [113]
	Sec s 1	14	Ингибитор трипсина/ $\alpha$ -амилазы
Рожь ( <i>Secale cereale</i> )	Sec s 20	70	Секалин, гомолог глиадина пшеницы и горденина ячменя [129]
	34 кДа белок	34	Секалин, гомолог глиадина пшеницы и горденина ячменя
Пшеница ( <i>Triticum aestivum</i> )	Tri a 18	17	Агглютинины A и D [113]
	Tri a 19	65	Глиадин
Пшеница ( <i>Triticum durum</i> )	—	—	Агглютинин [118]

Из всех злаковых культур наиболее аллергенными являются рожь и пшеница [326]. Аллергические реакции вызывают следующие белки злаков: глютен, содержащийся в пшенице и ржи, гордеин — в ячмене, авенин — в овсе. Солод, получаемый из ячменя, также содержит глютен. Злаки могут быть причиной как истинной ПА, так и целиакии (глютенковой энтеропатии) (см. разд. «Пищевая аллергия»).

Из ржи (*Secale cereale*, семейство *Poaceae*, *Gramineae*) были выделены следующие аллергены:

- Sec с 1, ингибитор трипсина/амилазы (найден в пыльце и зернах ржи).
- Sec с 20, секалин (secalin).
- Аллерген ржи, способный вызвать анафилаксию, —  $\omega$ -5 глиадин. Такой же аллерген был обнаружен в пшенице (главный аллерген пшеницы).

Содерастворимые белки пшеницы и ржи рассматриваются как профессиональные аллергены, связанные с астмой пекарей [1, 2].

Члены семейства ингибитора трипсина/ $\alpha$ -амилазы — основные аллергены, вовлекаемые в перекрестные аллергические реакции между злаковыми [327, 328]. Были описаны перекрестные реакции между рожью и пшеницей [329], а также между рожью и пылью ржи из-за наличия общего аллергена Sec с 1 [330].

Профессиональная аллергия на рожь может встречаться у лиц, работающих с кормом для животных, пекарей и других служащих в пекарнях, рабочих пищевой промышленности. Аллергические реакции на пшеницу (*Triticum aestivum*) могут развиваться при ингаляции пшеничных зерен и муки или при приеме внутрь. Наиболее часто такие реакции наблюдаются у пекарей. Астма пекаря — частое профессиональное заболевание легких в Швейцарии и Западной Германии [1, 2].

Пшеничная мука — это комплексная смесь пептид- и сахаридсодержащих веществ, которые вызывают аллергическую реакцию. Главные аллергены пшеницы являются ингибиторами амилазы, они водорастворимы.

Аллергены пшеницы могут неспецифически перекрестно реагировать с аллергенами других трав и приводить к ложноположительным результатам в тестах *in vitro* у пациентов с аллергией на эти растения [1, 2, 331].

При редком виде анафилаксии употребление пшеницы перед физической нагрузкой приводит к развитию тяжелой аллергической реакции [332].

Главные аллергены кукурузы (*Zea mays*) — зеины. Зеины являются проламинами, комплексной группой спирторастворимых полипептидов и обладают некоторой гомологией с аллергенами других злаковых [333].

Рис (*Oryza sativa*) используется в приготовлении большого разнообразия блюд, часто как гарнир для мяса или овощей (специализированные этнические блюда включают итальянское ризотто и японское суши). Рис важен в производстве алкогольных напитков. Порошок риса используется в различных смесях.

Рис — хороший источник углеводов; рис содержит кальций, железо и витамины группы В.

Все части растения и даже вода при приготовлении риса, щелока от обугленных стеблей используются в народной медицине. Оболочки риса применяют в некоторых производственных процессах, таких как продукция очищенной  $\alpha$ -целлюлозы и фурфурола. Солома из риса используется как кровля и упаковочный материал, корм для животных, ткань и топливо.

Белковый состав рисового зерна: 80% глютеины, 10% глобулины, 5% альбумины и 5% проламины [1, 2].

Выделены и охарактеризованы потенциально аллергенные белки риса с молекулярной массой 14–16, 26, 33 и 56 кДа.

Аллерген 33 кДа был идентифицирован как новый тип растительной глиоксалазы I, который выражен в различных тканях растения, включая созревающие семена [334].

Белок риса 16 кДа (Ory s 1) — главный аллерген, ответственный за возникновение перекрестной реактивности между зёрнами злаков семейства *Poaceae* [335].

Сырой рис более аллергичен, чем вареный, хотя некоторые из аллергенов риса являются термостабильными (например, LTP) и сохраняют аллерген-

ный потенциал даже после обработки [336].

Рис может вызывать симптомы астмы, ринита, экземы и крапивницы у sensibilizированных лиц в этнических группах, где рис часто употребляется в пищу, например на Дальнем Востоке, но не является частой причиной пищевой аллергии на Западе, хотя процент случаев такой аллергии увеличивается [1, 2].

Описаны анафилактические и анафилактоидные реакции у sensibilizированных к рису взрослых и детей, в т.ч. при вдыхании порошка риса [337].

Пациенты, работающие с рисом, могут иметь аллергию на пыльцу риса, а не на сам рис [338].

## 2.1.4. Лекарственные аллергены

Свойства лекарственных аллергенов зависят от их структуры и молекулярной массы. Высокомолекулярные соединения (сыворотки, инсулины и др.) способны вызывать иммунный ответ. Из низкомолекулярных соединений (в т.ч. гаптенгов) наиболее часто аллергию вызывают антибиотики пенициллинового ряда, сульфаниламиды, в то время как местные анестетики, аспирин и нестероидные противовоспалитель-

ные средства (НПВС) становятся частой причиной развития неаллергической лекарственной гиперчувствительности, не связанной с вовлечением в патогенез иммунных механизмов. **Внимание:** фитопрепараты, лекарственные растения могут быть причиной аллергических реакций у больных с поллинозом [149] (см. разд. «Лекарственная аллергия»).

## 2.1.5. Профессиональные агенты (сенсibilизаторы)

Профессиональные заболевания дыхательной системы («occupational airway diseases») включают астму (см. разд. «Особенности течения и терапии профессиональной бронхиальной астмы»), ринит [84], хроническую обструктивную болезнь легких и хронический кашель.

Известно более 300 веществ, взаимосвязанных с развитием профессиональных заболеваний. Наиболее частые агенты, вызывающие астму и ринит (табл. 2.22): изоцианаты, соли платины, мука и зерно, древесная пыль, лабораторные животные, насекомые, резина, клей, латекс, металлическая пыль, персульфаты [179].

Таблица 2.22. Вещества, часто вызывающие развитие бронхиальной астмы у лиц определенных профессий [178]

Профессия или профессиональная деятельность	Вещество
	Белки животного и растительного происхождения
Пекари	Мука, амилаза
Фермеры-скотоводы	Складские клещи
Производство моющих средств	Ферменты <i>Bacillus subtilis</i>
Электропайка	Канифоль (сосновая смола)
Фермеры-растениеводы	Соевая пыль
Производство рыбопродуктов	Наживка, паразиты
Пищевое производство	Кофейная пыль, вещества, придающие мягкость мясу, чай, моллюски, амилаза, яичные белки, ферменты поджелудочной железы, папаин
Работники зернохранилищ	Складские клещи, <i>Aspergillus</i> , частицы сорных трав, пыльца амброзии
Медицинские работники	Псиллум, латекс
Производство слабительных	Испагула, псиллум
Фермеры-птицеводы	Клещи птичников, помет и перья птиц
Исследователи-экспериментаторы, ветеринары	Насекомые, перхоть и белки мочи животных
Работники лесопилки, плотники	Древесная пыль
Грузчики/транспортные работники	Зерновая пыль (плесень, насекомые, зерно)
Работники шелкового производства	Бабочки и личинки тутового шелкопряда
Неорганические соединения	
Косметологи	Персульфат
Плакировщики	Соли шкеля
Работники нефтеперерабатывающих предприятий	Соли платины, ванадий
Органические соединения	
Окраска автомобилей	Этаноламин, диизоцианаты
Работники больниц	Дезинфекционные вещества (сульфатиазол, хлорамин, формальдегид), латекс
Фармацевтическое производство	Антибиотики, пиперазин, метилдофа, сальбутамол, циметидин
Обработка резины	Формальдегид, этилендиамид
Производство пластмасс	Толуин-диизоцианат, фталык-ангидрид, акрилаты и др.

Реакции на профессиональные агенты могут протекать по различным иммунным механизмам, чаще по I (немедленная гиперчувствительность) или IV (замедленная гиперчувствительность) типу.

Профессиональной бронхиальной астмой чаще страдают взрослые [180]. Заболевание обычно развивается после латентного периода продолжитель-

ностью от нескольких месяцев до нескольких лет после начала контакта с аллергеном [181]. В его основе лежат IgE-связанные и клеточные иммунные реакции [182, 183]. С другой стороны, контакт с ингаляционными ирритантами в очень высокой концентрации может привести к развитию астмы, индуцированной ирритантами, даже у лиц без атопии [178].

Аллергия на латекс (см. разд. «Контактный дерматит») может протекать по IV типу аллергических реакций (гиперчувствительность замедленного типа) и приводить к возникновению КД [85]. IgE-связанные реакции на латекс часто возникают у медицинских работников и приводят к выраженным симптомам заболевания (см. разд. «Аллергия на латекс»).

Работники пекарной промышленности могут страдать от симптомов астмы

и/или ринита, связанных с контактом с аллергенами (например, мукой), ферментами, контаминантами [86].

### Поллютанты

Наиболее важными загрязнителями, роль которых в развитии и поддержании аллергической реакции изучается, являются автомобильные (например, дизельные выхлопы), органические химические агенты,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{SO}_2$ , CO, табачный дым и др. [87].

2.1



## Перекрестные реакции между аллергенами

У многих пациентов с аллергией с течением времени наблюдается склонность к расширению спектра сенсибилизации, в т.ч. за счет развития перекрест-

ных реакций между различными группами аллергенов (табл. 2.23). Сводную таблицу перекрестных реакций см. в разд. «Приложения».

**Таблица 2.23.** Возможные перекрестные реакции между основными пищевыми продуктами животного происхождения [1, 2]

Продукт	Перекрестные реакции
Коровье молоко	Сыры, кефир, козье молоко
	Сосиски, колбасы, пирожные, белый хлеб
	Телятина, говядина
	Аллергены коровы
Яйцо	Белок и желток яйца
	Куриное мясо
	Торты, майонез, шампанское
	Белое вино
Рыба	Перо подушки
	Речная и морская рыба
	Маринад, крабы, креветки, раки, langoustes, омары, икра

Знание возможных вариантов перекрестных реакций поможет выявить причинно-значимые аллергены, подобрать оптимальную фармакотерапию, провести элиминационные мероприятия и тем самым избежать развития реакций.

Перекрестное реагирование обусловлено сходством антигенных детерминант (аминокислотных последовательностей, наличие идентичных или сходных специфических IgE-связывающих эпитопов) у родственных групп аллергенов (например, пищевых продуктов), а также анти-

генной общностью между пищевыми, пыльцевыми, латексными аллергенами и лекарственными препаратами растительного происхождения<sup>8</sup> [1, 2, 339].

Наиболее часто встречается перекрестная ПА между аллергенами яблок, моркови, орехов и пылью березы, медом и пылью растений, эпителием кошки и свиной и др.

Для достоверного возникновения перекрестной реактивности обычно достаточно 70%-й идентичности аминокислотной последовательности в белках аллергенов.

У пациентов с аллергией на коровье молоко могут возникать перекрестные реакции при употреблении молока, молочных продуктов, особенно сыра, от родственных животных, при контакте с эпителием коровы. Сенсибилизация к белкам кобыльего молока может появиться у больных с сенсибилизацией к конскому волосу (перхоти лошади). 90% пациентов с аллергией к коровьему молоку будут иметь перекрестную аллергию к кобыльему или овечьему молоку<sup>A</sup> [339].

При ПА на куриное яйцо перекрестные реакции возможны с яйцами от родственных животных. Langeland [25] открыл перекрестные реакции между аллергенами яичных белков курицы и индейки, гуся, утки, чайки. Яичный желток и мясо цыпленка могут иметь некоторые общие аллергены, и у пациентов с атопическими заболеваниями часто возникает перекрестная сенсибилизация между этими аллергенами [37]. При аллергии к белкам яйца может наблюдаться повышенная чувствительность к мясу различных видов птиц, а также к перьям и помету птиц, так называемый синдром «bird-egg». Некоторые вакцины, выращенные на куриных эмбрионах, при введении могут вызывать тяжелые аллергические реакции у сенсибилизированных пациентов (противогриппозная вакцина, вакцина против клещевого энцефалита) [29].

Обнаружены важные перекрестные реакции между аллергенами разных видов рыб. Пациенты с аллергией к одному из видов рыбы должны быть осторожны при употреблении других сортов<sup>B</sup> [339], хотя сенсибилизация к нескольким типам рыб встречается нечасто.

Главный аллерген кальмара *Tod p 1* сходен с аллергенами креветки и улиточного тропомиозина. Возможно возникновение соответствующих перекрестных реакций [35].

Lehrer [26] в исследовании доказал наличие перекрестных реакций между белками краба, рака, креветки и омара и идентифицировал их главные аллергены<sup>C</sup> [15]. Лангуст имеет главный аллерген, общий с аллергенами креветки, рака и краба. Могут ожидаться перекрестные реакции и с другими ракообразными [24, 26, 27]. Больные с аллергией на креветку могут реагировать и на других ракообразных без дополнительной сенсибилизации [16]. Возникновение таких перекрестных реакций возможно благодаря главному аллергену — тропомиозину. Между ракообразными и позвоночными рыбами перекрестных реакций не отмечено<sup>B</sup> [1, 2, 339].

Есть высокая степень перекрестной реактивности между свининой и эпителием кошки — так называемый синдром «pork-cat» [14], о котором упоминалось ранее.

Изучается возможность возникновения перекрестных реакций между аллергенами насекомых, клещами домашней пыли и пищевыми аллергенами животного происхождения [28].

Аллергенные белки, вызывающие обширную перекрестную реакцию, часто называют «паналлергенами». Из растительных аллергенов, являющихся паналлергенами, но не относящихся к «белкам защиты», наиболее изучены профилины.

**Профилины** — это актинсвязывающие протеины, способствующие организации цитоскелета растений из сети актиновых филаментов (волокон). Они являются низкомолекулярными белками, встречающимися во всех растительных клетках и играющими важную роль в развитии большого количества перекрестных реакций, в т.ч. так называемого березо-полынь-фруктово-овощного синдрома (табл. 2.24). Одной из причин перекрестной реактивности к различным овощам и фрук-

там у пациентов с поллинозом является присутствие профилина и в пыльце (*Bet v 2* пыльцы березы), и в пище (*Ari g 4* сельдерея, *Pru av 4* вишни, *Pyr c 4* груши, *Ara h 5* арахиса, *Gly m 3* соевого боба) [33, 34].

Таблица 2.24. Перекрестные реакции некоторых растительных пищевых аллергенов

Пищевой продукт	Аллерген	Перекрестные реакции	Ссылки
<i>Malus domestica</i> (яблоко)	Mal d 1	С главными пищевыми аллергенами сельдерея ( <i>Ari g 1</i> ), моркови ( <i>Dau c 1</i> ) и вишни ( <i>Pru av 1</i> ) и с главными пыльцевыми аллергенами отряда <i>Fagales</i> , включающего березу ( <i>Bet v 1</i> ), ольху ( <i>Aln g 1</i> ), лесной орех ( <i>Cor a 1</i> ) и граб ( <i>Car b 1</i> )	[46, 68]
<i>Prunus armeniaca</i> (абрикос)	<i>Pru ar 1</i>	С <i>Bet v 1</i> (береза), <i>Mal d 1</i> (яблоко), <i>Cor a 1</i> (лесной орех)	[42]
	<i>Pru ar 3</i>	С LTP из других <i>Prunoideae</i> (например, с персиком)	[40]
<i>Persea americana</i> (авокадо)	<i>Pers a 1</i>	Панааллерген, вовлекаемый в «латекс-фрукт» синдром; перекрестные реакции с эндохитиназами из киви, банана, манго, каштана	[41, 57]
<i>Musa acuminata</i> (банан)	<i>Ba 1</i> и <i>Ba 2</i> <i>Mus xp 1</i>	Панааллергены, вовлекаемые в «латекс-фрукт» синдром; перекрестные реакции с эндохитиназами из киви, авокадо, манго, каштана	[43, 52]
<i>Bertholletia excelsa</i> (бразильский орех)	<i>Ber e 1</i>	Возможны перекрестные реакции с другими 2S-альбуминами грецкого ореха, хлопка, подсолнечника	[53]
<i>Triticum aestivum</i> (пшеница)	Нет данных	С другими зерновыми (ячмень и рожь)	[58, 69]
<i>Daucus carota</i> (морковь)	<i>Dau c 1</i>	С главными пищевыми аллергенами сельдерея ( <i>Ari g 1</i> ), яблока ( <i>Mal d 1</i> ) и вишни ( <i>Pru av 1</i> ) и с главными пыльцевыми аллергенами отряда <i>Fagales</i> (буковые) ( <i>Bet v 1</i> , <i>Aln g 1</i> , <i>Cor a 1</i> и <i>Car b 1</i> )	[47]
<i>Arium graveolens</i> (сельдерей)	<i>Ari g 1.0101</i> и <i>Ari g 1.0201</i>	С главными пищевыми аллергенами моркови ( <i>Dau c 1</i> ), яблока ( <i>Mal d 1</i> ) и вишни ( <i>Pru av 1</i> ) и с главными пыльцевыми аллергенами отряда <i>Fagales</i> ( <i>Bet v 1</i> , <i>Aln g 1</i> , <i>Cor a 1</i> и <i>Car b 1</i> )	[44, 48]
	<i>Ari g 4</i>	С профилином березы ( <i>Bet v 2</i> ), соевого боба ( <i>Gly m 3</i> ) и ячменя	[59]
<i>Prunus avium</i> (вишня)	<i>Pru av 1</i>	С PR-белками петрушки, картофеля, сои, <i>Mal d 1</i> яблока и <i>Bet v 1</i> пыльцы березы	[71]
	<i>Cas s 1</i>	С <i>Bet v 1</i> пыльцы березы	[49]
<i>Castanea sativa</i> (каштан)	<i>Cas s 5</i>	С эндохитиназами банана, авокадо, киви. Как панааллерген участвует в «латекс-фрукт» синдроме	[39]
<i>Prunus domestica</i> (слива)	<i>Pru d 3</i>	С LTP <i>Rosaceae</i> (яблоком, персиком, абрикосом, вишней и грушей)	[54]

2.2

Аллергены и диагностика аллергии

Пищевой продукт	Аллерген	Перекрестные реакции	Ссылки
<i>Corylus avellana</i> (лесной орех)	Cor a 1	С PR-10 березы (Bet v 1), яблока (Mal d 1), абрикоса (Pru ar 1) и др.	[70]
<i>Actinidia chinensis</i> (киви)	Act c 1	С папайном папайи и бромеланном ананаса	[55]
<i>Zea mays</i> (кукуруза)	Zea m 3	С LTP риса и перца	[60]
<i>Prunus persica</i> (персик)	Pru p 1	С LTP <i>Prunoideae</i> (например, абрикоса)	[61]
<i>Arachis hypogaea</i> (арахис)	Ara h 1	С 7S-глобулинами ряда бобов (например, соя)	[45]
<i>Pyrus communis</i> (груша)	Pyr c 1	С Bet v 1 (пыльца березы), Mal d 1 (яблоко)	[50]
	Pyr c 4	С Bet v 2 пыльца березы и профилинами фруктов	[62]
	Pyr c 5	С Bet v 6	
<i>Ananas sativa</i> (ананас)		С актинидином киви и папайном папайи	[63]
<i>Solanum tuberosum</i> (картофель)	Sol t 1,	С Nev b 7 (латекс). Перекрестно реагируют между собой	[56, 64]
	Sol t 2,		
	Sol t 3,		
	Sol t 4		
<i>Oryza sativa</i> (рис)	Ory s 1	Главные перекрестно реагирующие белки являются гомологами амилазы в других злаках (в кукурузе, просо)	[65]
<i>Glycine max</i> (соевый боб)	Gly m 3	С профилином пыльцы березы (Bet v 2)	[66]
	Glycinin	С 11S-глобулинами из других растительных пищевых продуктов, таких как арахис и люпин	[51]
<i>Juglans regia</i> (грецкий орех)	Jug r 1	С Ver e 1 (из бразильского ореха)	[67]

Профилин в латексе, который вызывает «латекс-фрукт» синдром, также официально называется аллергеном латекса Nev b 8 [11]. Профилины могут быть причиной тяжелых анафилактических реакций на арахис и сою.

Существует перекрестная реактивность среди разновидностей семейства *Ariaceae*: морковь, сельдерей, тмин, укроп, петрушка и др., а также между представителями *Ariaceae* и пыльцой березы из-за содержания паналлергенов [1, 2].

Один из патогенетических белков, обладающий выраженной сенсибилизирующей активностью, был выделен из натурального латекса, полученного из *Hevea brasiliensis*, и охарактеризован как один из аллергенов латекса Nev b 2 (PR-2) [19]. Гомологичные аллергены содержат многие фрукты и

овощи, особенно авокадо, бананы, киви, фиги, каштаны, томаты и картофель, что может приводить к возникновению «латекс-фрукт» синдрома у сенсибилизированных пациентов [38].

Аллергия к фруктам, овощам и орехам часто сочетается с сенсибилизацией к пыльце березы. Bet v 1 также относится к «белкам защиты» (PR-10) и является основным аллергеном пыльцы березы. Гомологичные аллергены представлены в большинстве цветущих растений, фруктов и овощей: Cor a 1 — главный аллерген пыльцы орешника, Mal d 1 — главный аллерген яблока, аллергены вишни — Pru av 1, абрикоса — Pru ar 1, груши — Pyr c 1, сельдерея — Api g 1, моркови — Dau c 1. Гомологичные Bet v 1 протеины также обнаружены в петрушке и картофеле. Гомоло-

ги аллергена березы Bet v 1 составляют основу перекрестных реакций при развитии ПА у больных с сенсибилизацией к пыльце деревьев [12].

У пациентов с поллинозом при употреблении некоторых фруктов и овощей возможно возникновение орального аллергического синдрома («пыльца-фрукт» синдром, «pollen-fruit»), проявляющегося зудом, жжением, отеком губ и языка, перше-

нием в горле, околоротовым дерматитом и хейлитом<sup>В</sup> [339].

Были описаны другие виды орального аллергического синдрома: «птица-яйцо» («bird-egg»), «яйцо-яйцо» («egg-egg»), «латекс-фрукт» («latex-fruit»), «латекс-гриб» («latex-mold»), «свинина-кошка» («pork-cat») и «клещ домашней пыли-моллюск» («mite-crustacean mollusk»), о некоторых из которых уже упоминалось ранее [177] (табл. 2.25 и 2.26).

Таблица 2.25. Аллергены, участвующие в синдромах перекрестных реакций [149]

Сенсибилизирующий источник	Провоцирующий источник	Перекрестно реагирующие аллергены
<b>Растительные аллергены</b>		
<b>«Пыльца-фрукт»</b>		
Пыльца березы	Яблоко, морковь, вишня, груша, слива, грецкий орех, картофель, шпинат, пшеница, гречиха, арахис, мед, сельдерей, киви	Профилины, гомологи Bet v 1
Пыльца кедра	Арбуз, яблоко, персик, киви	Пектатлиаза
Пыльца полыни	Сельдерей, морковь, специи, арбуз, дыня, яблоко, ромашка, фундук, каштан	LTP, профилины, 34 и 60 кДа белки, гомологи Art v 1
Пыльца злаковых трав	Дыня, томат, арбуз, апельсин, вишня, картофель	Профилины
Пыльца амброзии	Арбуз, ромашка, мед, банан, подсолнечник	Пектатлиаза
<b>«Латекс-фрукт»</b>		
Латекс	Авокадо, картофель, банан, томат, каштан, киви, морковь	Пататины (например, Sol t 1), профилины, хитиназы I класса, Nev b 6, Pers a 1
«Латекс-гриб»		
Латекс	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Супероксиддисмутаза
<b>Аллергены животного происхождения</b>		
<b>«Птица-яйцо»</b>		
Мясо, перья и помет птиц	Яичный желток	Альбумин (Gal d 5)
<b>«Яйцо-яйцо»</b>		
Яичный белок	Яйцо в составе других пищевых продуктов	Лизоцим (Gal d 4)
<b>«Свинина-кошка»</b>		
Свинина	Перхоть животного	Сывороточный альбумин
<b>«Клещ-моллюск»</b>		
Клещ домашней пыли	Моллюск, улитка	Тропомнозин
Клещ домашней пыли	<i>Anisakis simplex</i> (аскарида)	Тропомнозин

Сенсибилизирующий источник	Провоцирующий источник	Перекрестно реагирующие аллергены
Таракан	Моллюск, улитка	Тропомозин
	«Оса-комар»	
Яд осы	Комар	Гиалуронидаза

Таблица 2.26. Главные перекрестные реакции между аллергенами [92–98]

Пища
Act e 1 (киви) с Phi p (тимофеевка) и Bet v (береза)
Gad c 1 (треска) с некоторыми другими рыбами
Mal d 1 (яблоко) с Bet v 1, Bet v 2, Api g 1 (сельдерей) и Pru p 1 (персик)
Met e 1, Pen a 1, Pen i 1 и Tor p 1 — моллюски (тропомозины) с клещами и насекомыми
Яйцо и цыпленок («bird-egg» синдром)
Животные
Can f 3 (собака) с альбумином Fel d 1 (кошка)
Fel d 1 с антигенами перхоти и с другими кошачьими аллергенами (частично) и свиной («pork-cat» синдром)
Can f, Fel d, Equ c (лошадь) с аллергенами овцы
Rat n 1 (крыса) с Rat n 2
Насекомые
Chi t 1 ( <i>Chironomus thummi</i> ) с аллергенами других насекомых семейства <i>Chironomidae</i> (двукрылые)
Клещи
Между Der p 1 (клещ), Der f 1 и Hel a 1 (улитка)
Der p 1 имеет 85%-ю гомологию с Eur m 1
Между Der p 2 и Der f 2
Der f 7 имеет 86%-ю перекрестную реактивность с Der p 7
Der p 10, Der f 10, Lep d 10 (клещи домашней пыли), Anis 3 (нематоды) и Per a 7 (американский таракан) (тропомозин)
Per a 1 с Bla g 1
Деревья и травы
Amb a 1 (амброзия) с Amb a 2 и наоборот, с Cry j 1 (криптомерия), томатом и зерновыми
Bet v 1 и Bet v 2 с Pru av 1, Pru av 4 и Api g 4
Bra j 1 (горчица) с Sin a 1 и наоборот
Car b 1 (граб), Cor a 1 (орешник), Aln g 1 (ольха) и Que a 1 (белый дуб) с представителями семейства <i>Fagaceae</i> (буковые)
Hev b 5 (латекс) с Act e 1 (киви)
Mer a (пролестник однолетний) с Art v (полынь), Fra e (ясень), Ole e (оливковое дерево), Par j (крапива), Ric c (клещевина обыкновенная)
Между Phi, Par j 1 и Par o 1
Между некоторыми патогенетическими белками, включая Mal d 1, Api g 1 и Cor a 1

*In vitro* перекрестная реактивность может выявляться ко многим пищевым аллергенам, что не всегда коррелирует с клинической картиной<sup>C</sup>. Например, перекрестная реактивность между соей и другими бобовыми *in vitro* достаточно высокая, но провокационные те-

сты продемонстрировали, что клиническая перекрестная реактивность к другим бобовым у детей с аллергией на сою нетипична и носит характер транзитной<sup>B</sup> [339].

Пациенты с аллергией к арахису обычно хорошо переносят употре-

бление других бобовых, даже сои (95 % случаев). Оценка аллергии на бобовые должна быть индивидуальна, но исключать все бобовые из рациона у таких пациентов не рекомендуется<sup>В</sup> [339].

*In vitro* была отмечена высокая перекрестная реактивность у пациентов с аллергией к пшенице на другие зерновые, что не отражалось в клинической картине. Поэтому элиминация всех зерновых из рациона пациента с аллергией на пшеницу категорически не рекомендуется и может привести к дефициту нутриентов<sup>В</sup> [339].

Белки какао после обработки для получения шоколада превращаются в неаллергенные комплексы, поэтому клиническая чувствительность к шоколаду достаточно редка<sup>В</sup> [1, 2, 149].

Реакции на пищевые добавки редки и были описаны<sup>С</sup>. Можно предполагать реакции на пищевые добавки, когда симптомы после употребления одного и того же продукта появляются время от времени, т.е. реакция развивается только в присутствии определенной добавки в пище<sup>С</sup> [339].

## Литература к разд. 2.1 и 2.2

1. Колхир П. В., Луцс Л. В. и др. Пищевые аллергены: классификация и характеристика // Физиол. и патол. имму. сист. — 2005. — № 10. — С. 3-34.
2. Колхир П. В., Луцс Л. В. и др. Пищевые аллергены: классификация и характеристика // Физиол. и патол. имму. сист. — 2005. — № 11. — С. 3-40.
3. Sicherer S. H. Food allergies // eMedicine Allergol. Immunol. — Sep 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/135959-overview>.
4. Lehrer S. B. et al. Current understanding of food allergens. In: Genetically Engineered Foods: Assessing Potential Allergenicity // Ann. N. Y. Acad. Sc. — 2002. — Vol. 964. — P. 69-84.
5. Reese G., Lehrer S. B. Food Allergens. In: Food Hypersensitivity and Adverse Reactions. — New York: Marcel Dekker Inc., 1999. — P. 69-97.
6. Internet Symposium on Food Allergens, 1999-2000.
7. Sicherer S. H. Clinical implications of cross-reactive food allergens // J. Allergy Clin. Immunol. — 2001. — Vol. 108(6). — P. 881-890.
8. Robert K., Bush T, Susan L. Hefle. Food Allergens // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. — 1996. — Vol. 36. — P. 119-163.
9. Lehrer S. B., Ayaso R., Reese G. J. Seafood Allergy and Allergens: A Review. Submitted for publication.
10. Cocco R. R., Jarvinen K. M., Beyer K., Sampson H. A. Mutational analysis IgE epitopes of bovine a<sub>1</sub>-casein, major cow's milk protein // Allergy. — 2002. — Vol. 57. — Suppl. 73. — P. 27.
11. Ganglberger E., Radauer C., Wagner S. et al. Hev b 8, the Hevea brasiliensis latex profilin, is a cross-reactive allergen of latex, plant foods and pollen // Int. Arch. Allergy Immunol. — 2001. — Vol. 125. — P. 216-227.
12. Breiteneder H. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens // J. Allergy Clin. Immunol. — 2000. — Vol. 106. — No. 1. — Pt. 1. — P. 188-194.
13. Breiteneder H., Radauer C. A classification of plant food allergens // J. Allergy Clin. Immunol. — 2004. — Vol. 113. — No. 5. — P. 821-830.
14. Drouet M., Sabbah A. The pork/cat syndrome or crossed reactivity between cat epithelia and pork meat // Monogr. Allergy. — 1996. — Vol. 32. — P. 164-173.
15. Daul C. B., Slattery M., Morgan J. E., Lehrer S. B. Identification of a common major crustacea allergen // J. Allergy Clin. Immunol. — 1992. — Vol. 89. — P. 194.
16. Daul C. B., Morgan J. E., Waring N. P. et al. Immunological evaluation of shrimp-allergic individuals // J. Allergy Clin. Immunol. — 1987. — Vol. 80. — P. 716-722.
17. Egger J., Wilson J., Carter C. M., Turner M. W., Soothill J. F. Is migraine food allergy? // Lancet. — 1983. — Vol. 15. — P. 865-868.
18. Alenius H., Kalkkinen N., Lukka M. et al. Prohevein from the rubber tree (*Hevea brasiliensis*) is a major latex allergen // Clin. Exp. Allergy. — 1995. — Vol. 25. — P. 659-665.
19. Gern J. E., Yang E., Evrard H. M., Sampson H. A. Allergic reactions to milk-contaminated «nondairy» products // New Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 324. — P. 976-979.
20. Host A., Husby S., Gjesing B., Larsen J. N., Lowenstein H. Prospective estimation of IgG, IgG subclass and IgE antibodies to dietary proteins in infants with cow milk allergy. Levels of antibodies to whole milk protein, BLG and ovalbumin in relation to repeated milk challenge and clinical course of cow milk allergy // Allergy. — 1992. — Vol. 47. — P. 218-229.
21. Hoffman D., Yamamoto F., Geller B., Haddad Z. Specific IgE antibodies in atopic eczema // J. Allergy Clin. Immunol. — 1975. — Vol. 55. — P. 256-267.
22. Kilshaw P. J. Effects of heat treatment of cow's milk and whey on the nutritional quality and antigenic properties // Arch. Dis. Child. — 1982. — Vol. 57. — P. 842-847.
23. Hill Y. J. Encyclopedia of food science and technology. — New York: John Wiley & Sons, 1992. — P. 545.
24. Halmepuro L., Salvaggio J. E., Lehrer S. B. Crawfish and lobster allergens: Identification and structural similarities with other crustacean // Int. Archs. Allergy Appl. Immunol. — 1987. — Vol. 84. — P. 165-172.
25. Langeland T. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white. IV. Specific IgE antibodies to individual allergens in hen's egg white related to clinical and immunological parameters in egg-allergic patients // Allergy. — 1983. — Vol. 38. — P. 399-500.



26. *Lehrer S. B.* Hypersensitivity reactions in seafood workers // *Allergy Proc.* — 1990. — Vol. 11. — No. 2. — P. 67–70.
27. *Lehrer S. B.* The complex nature of food antigens: studies of cross-reacting crustacea allergens // *Ann. Allergy.* — 1986. — Vol. 57. — P. 267–272.
28. *Lehrer S. B., Reese G.* Cross-reactivity between cockroach allergens and arthropod, nematode and mammalian allergens // *Revue Francaise D'Allergologie.* — 1998. — Vol. 38. — P. 846–850.
29. *Lavi S., Zimmerman B., Koren G., Gold R.* Administration of measles, mumps, and rubella virus vaccine (live) to egg-allergic children // *JAMA.* — 1990. — Vol. 263. — P. 269–271.
30. *Rolfesen W., Tibell M., Yman L.* Cow's milk proteins as allergens and antigens // *Allergol. Immunol. Clinica.* — 1987. — Vol. 2. — P. 213.
31. *Rowntree S., Cogswell J. J., Platts-Mills T. A., Mitchell E. B.* Development of IgE and IgG antibodies to food and inhalant allergens in children at risk of allergic disease // *Arch. Dis. Child.* — 1985. — Vol. 60. — P. 727–735.
32. *Taylor S., Stratton J., Nordlee J.* Histamine poisoning (scombroid fish poisoning): An allergy-like intoxication // *Clin. Toxicol.* — 1989. — Vol. 27. — P. 225–240.
33. *Valenta R., Duchene M., Ebner C. et al.* Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens // *J. Exp. Med.* — 1992. — Vol. 175. — P. 377–385.
34. *Valenta R., Duchene M., Pettenburger K. et al.* Identification of profilin as a novel pollen allergen; IgE autoreactivity in sensitized individuals // *Science.* — 1991. — Vol. 253. — P. 557–560.
35. *Miyazawa H., Fukamachi H., Imagaki Y. et al.* Identification of the first major allergen of a squid (*Todarodes pacificus*) // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1996. — Vol. 98. — P. 948–953.
36. *Wuthrich B.* Zur Nahrungsmittelallergie. Häufigkeit der Symptome und der allergieauslösenden Nahrungsmittel bei 402 Patienten. Kuhmilchallergie — Nahrungsmittel und Neurodermitis atopica // *Allergologie.* — 1993. — Vol. 16. — P. 280–287.
37. *Vouillot C., de Blay F., Thierry R. et al.* Chicken albumin responsible for cross-sensitization between eggs and chicken liver and flesh // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — Vol. 89. — P. 194.
38. *Yagami T., Sato M., Nakamura A. et al.* Plant defense-related enzymes as latex antigens // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1998. — Vol. 101. — P. 379–385.
39. *Allona I., Collada C., Casado R., Paz-Ares J., Aragoncillo C.* Bacterial expression of an active class Ib chitinase from *Castanea sativa* cotyledons // *Plant Mol. Biol.* — 1996. — Vol. 32. — P. 1171–1176.
40. *Conti A., Fortunato D., Ortolani C. et al.* Determination of the primary structure of two lipid transfer proteins from apricot (*Prunus armeniaca*) // *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* — 2001. — Vol. 756. — Iss. 1–2. — P. 123–129.
41. *Chen Z., Posch A., Cremer R., Raulf-Heimsoth M., Baur X.* Identification of hevein (Hev b 6.02) in *Hevea latex* as a major cross-reacting allergen with avocado fruit in patients with latex allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1998. — Vol. 102. — P. 476–481.
42. *Mbequie-A-Mbequie D., Gomez R.-M., Fils-Lycaon B.* Sequence of an Allergen-, Stress-, and Pathogenesis-related Protein From Apricot Fruit (Accession No. U93165). Gene Expression During Fruit Ripening // *Plant Physiol.* — 1997. — Vol. 115. — P. 1730.
43. *Delbourg M. F., Guilloux L., Moneret-Vautrin D. A., Ville G.* Hypersensitivity to banana in latex-allergic patients. Identification of two major banana allergens of 33 and 37 kD // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1996. — Vol. 76. — No. 4. — P. 321–326.
44. *Ebner C., Hirschwehr R., Bauer L. et al.* Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin) // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 95. — No. 5. — Pt. 1. — P. 962–969.
45. *Eigenmann P. A., Burks A. W., Bannon G. A., Sampson H. A.* Identification of unique peanut and soy allergens in sera adsorbed with cross-reacting antibodies // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1996. — Vol. 98. — P. 969–976.
46. *Fahlbusch B., Rudschenko O., Müller W. D. et al.* Purification and characterisation of the major allergen from apple and its allergenic cross-reactivity with Bet v 1 // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 1995. — Vol. 108. — P. 119–126.
47. *Hoffmann-Sommergruber K., O'Riordain G., Ahorn H. et al.* Molecular characterization of Dau c 1, the Bet v 1 homologous protein from carrot and its cross-reactivity with Bet v 1 and

- Api g 1 // *Clin. Exp. Allergy*. — 1999. — Vol. 29. — No. 6. — P. 840–847.
48. *Kazemi-Shirazi L., Pauli G., Purohit A. et al.* Crossreactivity and epitope analysis of Pru a 1 the major cherry allergen // *Mol. Immunol.* — 1999. — Vol. 36. — P. 155–167.
  49. *Hirschwehr R., Jager S., Horak F. et al.* Allergens from birch pollen and pollen of the European chestnut share common epitopes // *Clin. Exp. Allergy*. — 1993. — Vol. 23. — No. 9. — P. 755–761.
  50. *Karamloo F., Scheurer S., Wangorsch A. et al.* Pyr c 1, the major allergen from pear (*Pyrus communis*), is a new member of the Bet v 1 allergen family // *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* — 2001. — Vol. 756. — No. 1–2. — P. 281–293.
  51. *Helm R. M., Cockrell G., Connaughton C. et al.* A soybean G2 glycinin allergen. 1. Identification and characterization // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2000. — Vol. 123. — P. 205–212.
  52. *Moller M., Kayma M., Vieluf D., Paschke A., Steinhart H.* Determination and characterization of cross-reacting allergens in latex, avocado, banana, and kiwi fruit // *Allergy*. — 1998. — Vol. 53. — P. 289–296.
  53. *Pastorello E. A., Farioli L., Pravettoni V. et al.* Sensitization to the major allergen of Brazil nut is correlated with the clinical expression of allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1998. — Vol. 102. — No. 6. — Pt. 1. — P. 1021–1027.
  54. *Pastorello E. A., Ortolani C., Farioli L. et al.* Allergenic cross-reactivity among peach, apricot, plum, and cherry in patients with oral allergy syndrome: an in vivo and in vitro study // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1994. — Vol. 94. — No. 4. — P. 699–707.
  55. *Pastorello E. A., Conti A., Pravettoni V. et al.* Identification of actinidin as the major allergen of kiwi fruit // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1998. — Vol. 101. — No. 4. — Pt. 1. — P. 531–537.
  56. *Kostyal D. A., Hickey V. L., Noti J. D., Sussman G. L., Beezhold D. H.* Cloning and characterization of a latex allergen (Hev b 7): homology to patatin, a plant PLA2 // *Clin. Exp. Immunol.* — 1998. — Vol. 112. — P. 355–362.
  57. *Posch A., Wheeler C. H., Chen Z. et al.* Class I endochitinase containing a hevein domain is the causative allergen in latex-associated avocado allergy // *Clin. Exp. Immunol.* — 1999. — Vol. 29. — P. 667–672.
  58. *Shewry P. R.* Enzyme inhibitors of seeds: types and properties. In: *Seed Proteins / P. R. Shewry, C. Redf. (eds.)*. — Kluwer, 1999. — P. 587–616.
  59. *Scheurer S., Wangorsch A., Hausteiner D., Vieths S.* Cloning of the minor allergen Api g 4 profilin from celery (*Aptium graveolens*) and its cross-reactivity with birch pollen profilin Bet v 2 // *Clin. Exp. Allergy*. — 2000. — Vol. 30. — P. 962–971.
  60. *Tchang F., This P., Stiefel V. et al.* Phospholipid transfer protein: full-length cDNA and amino acid sequence in maize. Amino acid sequence homologies between plant phospholipid transfer proteins // *J. Biol. Chem.* — 1988. — Vol. 263. — P. 16849–16855.
  61. *Sanchez-Monge R., Lombardero M., Garcia-Selles F. J., Barber D., Salcedo G.* Lipid-transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 103. — No. 3. — Pt. 1. — P. 514–519.
  62. *Scheurer S., Wangorsch A., Nerkamp J. et al.* Cross-reactivity within the profilin panallergen family investigated by comparison of recombinant profilins from pear (Pyr c 4), cherry (Pru av 4) and celery (Api g 4) with birch pollen profilin Bet v 2 // *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* — 2001. — Vol. 756. — P. 315–325.
  63. *Pravettoni V., Rivolta F. et al.* Identificazione degli allergeni maggiori dell'ananas // *Giorn. It. Allergol. Immunol. Clin.* — 1996. — P. 624–628.
  64. *Seppala U., Majamaa H., Turjanmaa K. et al.* Identification of four novel Potato (*Solanum tuberosum*) allergens belonging to the family of soybean trypsin inhibitors // *Allergy*. — 2001. — Vol. 56. — No. 7. — P. 619–626.
  65. *Urisu A., Yamada K., Masuda S. et al.* 16-kilodalton rice protein is one of the major allergens in rice grain extract and responsible for cross-allergenicity between cereal grains in the Poaceae family // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* — 1991. — Vol. 96. — No. 3. — P. 244–252.
  66. *Rihs H. P., Chen Z., Rueff F. et al.* IgE binding of the recombinant allergen soybean profilin (rGly m 3) is mediated by conformational epitopes // *Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 104. — P. 1293–1301.
  67. *Teuber S. S., Dandekar A. M., Peterson W. R., Sellers C. L.* Cloning and sequencing of a gene encoding a 2S albumin seed storage protein precursor from English walnut (*Juglans regia*),

- a major food allergen // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1998. — Vol. 101. — P. 807–814.
68. Vanek-Krebitz M., Hoffmann-Sommergruber K., Laimer da Camara Machado M. et al. Cloning and sequencing of Mal d 1, the major allergen from apple (*Malus domestica*), and its immunological relationship to Bet v 1, the major birch pollen allergen // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1995. — Vol. 214. — No. 2. — P. 538–551.
  69. Varjonen E., Vaino E., Kalimo K. Life threatening, recurrent anaphylaxis caused by allergy to gliadin and exercise // *Clin. Exp. Allergy.* — 1997. — Vol. 27. — P. 162–166.
  70. Vieths S., Hoffmann A., Holzhauser T. et al. Factors influencing the quality of food extracts for in vitro and in vivo diagnosis // *Allergy.* — 1998. — Vol. 53. — No. 46. — P. 65–71.
  71. Neudecker P., Schweimer K., Nerkamp J. et al. Allergic Cross-reactivity Made Visible. Solution structure of the major cherry allergen Pru av 1 // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 22756–22763.
  72. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров / Под ред. А. А. Баранова, Р. М. Хаимова. — М.: Союз педиатров России, 2008.
  73. Braun-Fahrlander C., Wuthrich B., Gassner M. et al. Validation of a rhinitis symptom questionnaire (ISAAC core questions) in a population of Swiss school children visiting the school health services. SCARPOL-team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptom with respect to Air Pollution and Climate. International Study of Asthma and Allergies in Childhood // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 1997. — Vol. 8. — P. 75–82.
  74. Gergen P.J., Turkeltaub P.C. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976–80 (NHANES II) // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — Vol. 90. — P. 579–588.
  75. Spijksma F. T. Domestic mites from an acarologic perspective // *Allergy.* — 1997. — Vol. 52. — P. 360–368.
  76. Van Hage-Hamsten M., Johansson S. G. Storage mites // *Exp. Appl. Acarol.* — 1992. — Vol. 16. — P. 117–128.
  77. Gordon S. Allergy to furred animals [editorial; comment] // *Clin. Exp. Allergy.* — 1997. — Vol. 27. — P. 479–481.
  78. Wuthrich B., Guerin B., Hewitt B. E. Cross-allergenicity between extracts of hair from different dog breeds and cat fur // *Clin. Allergy.* — 1985. — Vol. 15. — P. 87–93.
  79. Lindgren L., Wahlgren C. F., Johansson S. G., Wiklund I., Nordvall S. L. Occurrence and clinical features of sensitization to *Pityrosporum orbiculare* and other allergens in children with atopic dermatitis // *Acta. Derm. Venereol.* — 1995. — Vol. 75. — P. 300–304.
  80. Kotvikko A., Kalimo K., Nieminen E. et al. Allergenic cross-reactivity of yeasts // *Allergy.* — 1988. — Vol. 43. — P. 192–200.
  81. Horner W. E., Helbling A., Lehrer S. B. Basidiomycete allergens // *Allergy.* — 1998. — Vol. 53. — P. 1114–1121.
  82. Bahna S. L., Heiner D. C. Cows milk allergy: pathogenesis, manifestations, diagnosis and management // *Adv. Pediatr.* — 1978. — Vol. 25. — P. 1–37.
  83. Breiteneder H., Hoffmann-Sommergruber K., Riordan G. et al. Molecular characterization of Api g 1, the major allergen of celery (*Apium graveolens*), and its immunological and structural relationships to a group of 17-kDa tree pollen allergens // *Eur. J. Biochem.* — 1995. — Vol. 233. — P. 484–489.
  84. Gautrin D., Desrosiers M., Castano R. Occupational rhinitis // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 6. — P. 77–84.
  85. Wakelin S. H., White I. R. Natural rubber latex allergy // *Clin. Exp. Dermatol.* — 1999. — Vol. 24. — P. 245–248.
  86. Baur X. Bakers asthma: causes and prevention // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* — 1999. — Vol. 72. — P. 292–296.
  87. Jarvis D., Luczynska C., Chinn S., Burney P. The association of age, gender and smoking with total IgE and specific IgE // *Clin. Exp. Allergy.* — 1995. — Vol. 25. — P. 1083–1091.
  88. Arlian L. G., Platts-Mills T. A. The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 107(3 Suppl.). — P. 406–413.
  89. Torey E. R., Chapman M. D., Platts-Mills T. A. Mite faeces are a major source of house dust allergens // *Nature.* — 1981. — Vol. 289(5798). — P. 592–593.
  90. Zielonka T. M., Charpin D., Berbis P. et al. Effects of castration and testosterone

- one on Fel d 1 production by sebaceous glands of male cats: I — Immunological assessment // *Clin. Exp. Allergy*. — 1994. — Vol. 24(12). — P. 1160–1173.
91. Wood R. A., Mudd K. E., Eggleston P. A. The distribution of cat and dust mite allergens on wall surfaces // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — Vol. 89(1 Pt. 1). — P. 126–130.
  92. Ayuso R., Carreira J., Polo F. Quantitation of the major allergen of several *Parietaria* pollens by an anti-Par 1 monoclonal antibody-based ELISA. Analysis of cross-reactivity among purified Par j 1, Par o 1 and Par m 1 allergens // *Clin. Exp. Allergy*. — 1995. — Vol. 25. — P. 993–999.
  93. Ebner C., Hirschwehr R., Bauer L. et al. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin) // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 95. — P. 962–969.
  94. Lien E., Ingalls R. R. Toll-like receptors // *Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 30(Suppl. 1). — P. 1–11.
  95. Pastorello E. A., Pravettoni V., Ispano M. et al. Identification of the allergenic components of kiwi fruit and evaluation of their cross-reactivity with timothy and birch pollens // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1996. — Vol. 98. — P. 601–610.
  96. Shen H. D., Chua H. Y., Lin W. L., Hsieh K. H., Thomas W. R. IgE and monoclonal antibody binding by the mite allergen Der p 7 // *Clin. Exp. Allergy*. — 1996. — Vol. 26. — P. 308–315.
  97. Vallverd A., García-Ortega P., Martínez J. et al. *Mercurialis annua*: characterization of main allergens and cross-reactivity with other species // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 1997. — Vol. 112. — P. 356–364.
  98. Van Ree R., Hoffman D. R., van Dijk W. et al. Lol p XI, a new major grass pollen allergen, is a member of a family of soybean trypsin inhibitor-related proteins // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 95. — P. 970–978.
  99. Bahna S. L. Control of milk allergy. A challenge for physicians, mothers and industry // *Ann. Allergy*. — 1978. — Vol. 41. — P. 1–12.
  100. Docena G. H., Fernandez R., Chirido F. G., Fossati C. A. Identification of casein as the major allergenic and antigenic protein of cow's milk // *Allergy*. — 1996. — Vol. 51. — P. 412–416.
  101. Aalberse R. C. Structural biology of allergens // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — Vol. 106. — No. 2. — P. 228–238.
  102. van Loon L. C., Pierpoint W. S., Boiler T. et al. Recommendations for naming plant pathogenesis-related proteins // *Plant Mol. Biol. Rep.* — 1994. — Vol. 12. — P. 245–264.
  103. van Loon L. C., van Strien E. A. The families of pathogenesis-related proteins, their activities, and comparative analysis of PR-1 types proteins // *Physiol. Mol. Plant Pathol.* — 1999. — Vol. 55. — P. 85–97.
  104. Alenius H., Kalkkainen N., Lukka M. et al. Prohevein from the rubber tree (*Hevea brasiliensis*) is a major latex allergen // *Clin. Exp. Allergy*. — 1995. — Vol. 25. — P. 659–665.
  105. Breiteneder H. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — Vol. 106. — No. 1. — Pt. 1. — P. 188–194.
  106. Diaz-Perales A., Collada C., Blanco C. et al. Class I chitinases with hevein-like domain, but not class II enzymes, are relevant chestnut and avocado allergens // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1998. — Vol. 102. — P. 127–133.
  107. Pastorello E. A., D'Ambrosio F. P., Pravettoni V. et al. Evidence for a lipid transfer protein as the major allergen of apricot // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — Vol. 105. — No. 2. — Pt. 1. — P. 371–377.
  108. Pastorello E. A., Pravettoni V., Farioli L. et al. Clinical role of a lipid transfer protein that acts as a new apple-specific allergen // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 104. — No. 5. — P. 1099–1106.
  109. Rodriguez J. Clinical cross-reactivity among foods of the Rosaceae family // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — Vol. 106. — No. 1. — Pt. 1. — P. 183–187.
  110. Scheurer S., Metzner K., Hausteil D. et al. Molecular cloning, expression and characterization of Pru a 1, the major cherry allergen // *Mol. Immunol.* — 1997. — Vol. 34. — P. 619–629.
  111. Yagami T., Sato M., Nakamura A. et al. Plant defense-related enzymes as latex antigens // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1998. — Vol. 101. — P. 379–385.
  112. Graham L. S., Sticklen M. B. Plant chitinases // *Can. J. Bot.* — 1994. — Vol. 72. — P. 1057–1083.
  113. Metcalfe D. D., Astwood J. D., Townsend R. et al. Assessment of the

- allergenic potential of foods derived from genetically engineered crop plants // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* — 1996. — Vol. 36(Suppl.). — P. 185–186.
114. Vanek-Krebitz M., Hoffman-Sommergruber K., Laimer M. et al. Cloning et sequencing of Mal d 1, the major allergen from apple (*Malus domestica*) and its immunological relationship to Bet v 1, the major birch pollen allergen // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1995. — Vol. 214. — P. 538–551.
  115. Scheurer S., Pastorello E. A., Wangorsch A. et al. Recombinant allergens Pru av 1 and Pru av 4 and a newly identified lipid transfer protein in the in vitro diagnosis of cherry allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 107. — P. 724–731.
  116. Scheurer S., Wangorsch A., Hausstein D., Vieths S. Cloning of the minor allergen Api g 4, profilin from celery (*Apium graveolens*) and its cross-reactivity with birch pollen profilin Bet v 2 // *Clin. Exp. Allergy.* — 2000. — Vol. 30. — P. 962–971.
  117. Pasini G., Simonato B., Curioni A. et al. IgE-mediated allergy to corn: a 50 kDa protein, belonging to the reduced soluble proteins, is a major allergen // *Allergy.* — 2002. — Vol. 57. — P. 98–106.
  118. Rodriguez-Perez R., Crespo J. F., Rodriguez J., Salcedo G. Profilin is a relevant melon allergen susceptible to pepsin digestion in patients with oral allergy syndrome // *Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 111. — P. 634–639.
  119. Luttkopf D., Muller U., Stahl Skov P. et al. Comparison of four variants of a major allergen in hazelnut (*Corylus avellana*) Cor a 1.04 with the major hazel pollen allergen Cor 1.01 // *Mol. Immunol.* — 2002. — Vol. 38. — P. 515–525.
  120. Pastorello E. A., Pravettoni V., Ispano M. et al. Identification of the allergenic components of kiwi fruit and evaluation of their cross-reactivity with timothy and birch pollens // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1996. — Vol. 98. — P. 601–610.
  121. Leonart R., Cistery A., Carreira J., Batista J., Moscoso del Prado J. Food allergy: identification of the major IgE-binding component of peach (*Prunus persica*) // *Ann. Allergy.* — 1992. — Vol. 69. — P. 128–130.
  122. Moneo I., Gomez M., Sanchez-Monge R. et al. Lack of cross-reaction with Bet v 1 in patients sensitized to Dau c 1, a carrot allergen // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1999. — Vol. 83. — No. 1. — P. 71–75.
  123. Yamamoto M., Torikai S., Oeda K. A major root protein of carrots with high homology to intracellular pathogenesis-related (PR) proteins and pollen allergens // *Plant Cell Physiol.* — 1997. — Vol. 38. — No. 9. — P. 1080–1086.
  124. Seppala U., Alenius H., Turjanmaa K. et al. Identification of patatin as a novel allergen for children with positive skin prick test responses to raw Potato // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 103. — No. 1. — Pt. 1. — P. 165–171.
  125. Seppala U., Majamaa H., Turjanmaa K. et al. Identification of four novel Potato (*Solanum tuberosum*) allergens belonging to the family of soybean trypsin inhibitors // *Allergy.* — 2001. — Vol. 56. — No. 7. — P. 619–626.
  126. Zacharisen M. C., Elms N. P., Kurup V. P. Severe tomato allergy (*Lycopersicon esculentum*) // *Allergy Asthma Proc.* — 2002. — Vol. 23. — No. 2. — P. 149–152.
  127. Reindl J., Rihs H. P., Scheurer S. et al. IgE reactivity to profilin in pollen-sensitized subjects with adverse reactions to banana and pineapple // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2002. — Vol. 128. — No. 2. — P. 105–114.
  128. Beyer K., Grishina G., Bardina L., Grishin A., Sampson H. A. Identification of an 11S globulin as a major hazelnut food allergen in hazelnut-induced systemic reactions // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 110. — No. 3. — P. 517–523.
  129. Garcia-Casado G., Armentia A., Sanchez-Monge R., Malpica J. M., Salcedo G. Rye flour allergens associated with baker's asthma. Correlation between in vivo and in vitro activities and comparison with their wheat and barley homologues // *Clin. Exp. Allergy.* — 1996. — Vol. 26. — No. 4. — P. 428–435.
  130. Stewart G. A., Thompson P. J. The biochemistry of common aeroallergens // *Clin. Exp. Allergy.* — 1996. — Vol. 26. — P. 1020–1044.
  131. Leung P. S. C., Chu K. H., Chow W. K. et al. Cloning, expression, and primary structure of *Matapenaeus ensis* tropomyosin, the major heat-stable shrimp allergen // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1994. — Vol. 94. — P. 882–890.
  132. Kendrick B. The fifth kingdom. — Waterloo, Canada: Mycologue Publications, 1985.

133. Baldo B. A., Baker R. S. Inhalant allergies to fungi: reactions to bakers' yeast and identification of bakers' yeast enolase as an important allergen // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* — 1988. — Vol. 86. — P. 201–208.
134. Kortekangas-Savolainen O., Savolainen J., Lantto R., Kalimo K. Immediate hypersensitivity to bakery, brewery and wine products in yeast-sensitive atopic dermatitis patients // *Clin. Exp. Allergy.* — 1994. — Vol. 24. — No. 9. — P. 836–842.
135. Homer W. E., Helbling A., Salvaggio J. E., Lehrer S. B. Fungal allergens // *Clin. Microbiol. Rev.* — 1995. — Vol. 8. — P. 161–179.
136. Stewart G. A., Thompson P. J. The biochemistry of common aeroallergens // *Clin. Exp. Allergy.* — 1996. — Vol. 26. — P. 1020–1044.
137. Mekori Y. A. The mastocyte: the «other» inflammatory cell in immunopathogenesis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 114. — P. 52–57.
138. Mullbacher A. The long-term maintenance of cytotoxic T memory does not require persistence of antigen // *J. Exp. Med.* — 1994. — Vol. 179. — P. 317–321.
139. Doughman R. L., Firestone A. J., Wojtasiak M. L., Bunce M. W., Anderson R. A. Membrane ruffling requires coordination between type I phosphatidylinositol phosphate kinase and Rac signaling // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278. — P. 23036–23045.
140. Pollart S. M., Mullins D. E., Vailes L. D. et al. Identification, quantitation, and purification of cockroach allergens using monoclonal antibodies // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1991. — Vol. 87. — P. 511–521.
141. Wain J. H., Kirby J. A., Ali S. Leucocyte chemotaxis: examination of mitogen-activated protein kinase and phosphoinositide 3-kinase activation by monocyte chemoattractant proteins-1, -2, -3 and -4 // *Clin. Exp. Immunol.* — 2002. — Vol. 127. — P. 436–444.
142. Helm R., Cockrell G., Stanley J. S. et al. Isolation and characterization of a clone encoding a major allergen (Bla g Bd90 K) involved in IgE-mediated cockroach hypersensitivity // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1996. — Vol. 98. — P. 172–180.
143. De Weck A. L. Allergen standardization at a crossroad? // *ACI Intern.* — 1997. — Vol. 9. — P. 25–30.
144. Roitt I. M., Delves P. *Roitt's Essential Immunology*, 10th edn. — London: Blackwell Science, 2001.
145. Volcheck G. W. *Clinical Allergy: Diagnosis and Management*, Mayo Foundation for Medical Education and Research. — Abington: Humana Press, 2009.
146. Cantani A. *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology*. — Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2008.
147. Agarwal M. K., Swanson M. C., Reed C. E. et al. Air-borne ragweed allergens: association with various particle sizes and short ragweed plant parts // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1984. — Vol. 74. — P. 687.
148. Schumacher M. J., Griffith R. D., O'Rourke M. K. Recognition of pollen and other particulate aeroantigens by immunoblot microscopy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1988. — Vol. 82. — P. 608.
149. Adkinson N. F., Bochner B. S., Busse W. W., Holgate S. T. *Adkinson: Middleton's Allergy: Principles and Practice*, 7th edn. — Elsevier Inc., 2009.
150. Nolles G., Hoekstra M. O., Schouten J. P. et al. Prevalence of immunoglobulin E for fungi in atopic children // *Clin. Exp. Allergy.* — 2001. — Vol. 31. — P. 1564.
151. Gergen P. J., Turkeltaub P. C., Kovar M. G. The prevalence of allergic skin test reactivity to eight common aeroallergens in the U.S. population: results from the Second National Health and Nutrition Examination Survey // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1987. — Vol. 80. — P. 669.
152. Gergen P. J., Turkeltaub P. C. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: data from the Second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976–1980 (NHANES II) // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — Vol. 90. — P. 579.
153. Greuter W., Barrie F. R., Burdet H. M. et al. *International Code of Botanical Nomenclature (Tokyo Code)*. Fifteenth International Botanical Congress, Yokohama; *Regnum Veg* 131. — Konigstein: Koeltz Scientific Books, 1994.
154. Kurup V. P., Shen H. D., Banerjee B. Respiratory fungal allergy // *Microbes Infect.* — 2000. — Vol. 2. — P. 1101.
155. Shen H. D., Lin W. L., Tam M. F. et al. Alkaline serine proteinase: a major allergen of *Aspergillus oryzae* and

- its cross-reactivity with *Penicillium citrinum* // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 1998. — Vol. 116. — P. 29.
156. Kern R. A. Dust sensitization in bronchial asthma // *Med. Clin. N. Am.* — 1921. — Vol. 5. — P. 751.
157. Spivacke C. A., Grove E. F. Studies in hypersensitiveness. XIV. A study of the atopen in house dust // *J. Immunol.* — 1925. — Vol. 10. — P. 465.
158. Ohman J. L. Jr., Lowell F. C., Bloch K. J. Allergens of mammalian origin. III. Properties of a major feline allergen // *J. Immunol.* — 1974. — Vol. 113. — P. 1668.
159. Chapman M. D., Platts-Mills T. A. Purification and characterization of the major allergen from *Dermatophagoides pteronyssinus*-antigen P1 // *J. Immunol.* — 1980. — Vol. 125. — P. 587.
160. Custovic A., Green R., Taggart S. C. et al. Domestic allergens in public places. II: Dog (Can f 1) and cockroach (Bla g 2) allergens in dust and mite, cat, dog and cockroach allergens in the air in public buildings // *Clin. Exp. Allergy.* — 1996. — Vol. 26. — P. 1246-1252.
161. Platts-Mills T. A., Hayden M. L., Chapman M. D. et al. Seasonal variation in dust mite and grass-pollen allergens in dust from the houses of patients with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1987. — Vol. 79. — P. 781.
162. Arlian L. G., Bernstein D., Bernstein I. L. et al. Prevalence of dust mites in the homes of people with asthma living in eight different geographical areas of the United States // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — Vol. 90. — P. 292.
163. Platts-Mills T. A., Vaughan J. W., Carter M. C. et al. The role of intervention in established allergy: avoidance of indoor allergens in the treatment of chronic allergic disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — Vol. 106. — P. 787.
164. Yuuki T., Okumura Y., Ando T. et al. Cloning and sequencing of cDNAs corresponding to mite major allergen Der f II // *Jpn. J. Allergol.* — 1990. — Vol. 39. — P. 557.
165. Smith A. M., Benjamin D. C., Hozic N. et al. The molecular basis of antigenic cross-reactivity between the group 2 mite allergens // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 107. — P. 977.
166. Morgenstern J. P., Griffith L. J., Bauer A. W. et al. Amino acid sequence of Fel d I, the major allergen of the domestic cat: protein sequence analysis and cDNA cloning // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 1991. — Vol. 88. — P. 9690.
167. Charpin C., Mata P., Charpin D. et al. Fel d I allergen distribution in cat fur and skin // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1991. — Vol. 88. — P. 77.
168. Almqvist C., Larsson P. H., Egmar A. C. et al. School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergens to homes // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 103. — P. 1012.
169. Cockcroft A., Edwards J., McCarthy P. et al. Allergy in laboratory animal workers // *Lancet.* — 1981. — Vol. 1. — P. 827.
170. Sjostedt L., Willers S. Predisposing factors in laboratory animal allergy: a study of atopy and environmental factors // *Am. J. Ind. Med.* — 1989. — Vol. 16. — P. 199.
171. Platts-Mills T. A., Longbottom J., Edwards J. et al. Occupational asthma and rhinitis related to laboratory rats: serum IgG and IgE antibodies to rat urinary allergen // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1987. — Vol. 79. — P. 505.
172. Koshte V. L., Kagen S. L., Aalberse R. C. Cross-reactivity of IgE antibodies to caddis fly with Arthropoda and Mollusca // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1989. — Vol. 84. — P. 174.
173. Twarog F. J., Picone F. J., Strunk R. S. et al. Immediate hypersensitivity to cockroach: isolation and purification of the major antigens // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1977. — Vol. 59. — P. 154.
174. Pollart S. M., Smith T. F., Morris E. C. et al. Environmental exposure to cockroach allergens: analysis with monoclonal antibody-based enzyme immunoassays // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1991. — Vol. 87. — P. 505.
175. Swanson M. C., Agarwal M. K., Reed C. E. An immunochemical approach to indoor aeroallergen quantitation with a new volumetric air sampler: studies with mite, roach, cat, mouse, and guinea-pig antigens // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1985. — Vol. 76. — P. 724.
176. Pastorello E. A., Pompei C., Pravettoni V. et al. Lipid transfer proteins and 2S albumins as allergens // *Allergy.* — 2001. — Vol. 56(Suppl.). — P. 45-47.
177. Aalberse R. C., Akkerdaas J., van Ree R. Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens // *Allergy.* — 2001. — Vol. 56. — P. 478-490.
178. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and

- Prevention. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Revised 2008.
179. *Malo J. L., Lemiere C., Gautrin D., Labrecque M.* Occupational asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2004. — Vol. 10(1). — P. 57-61.
  180. *Bernstein I. L., Chan-Yeung M., Malo J. L., Bernstein D. I.* Definition and classification of asthma. In: *Asthma in the workplace* / I. L. Bernstein, M. Chan-Yeung et al. (eds.) — New York: Marcel Dekker, 1999. — P. 1-4.
  181. *Sastre J., Vandemplas O., Park H. S.* Pathogenesis of occupational asthma // *Eur. Respir. J.* — 2003. — Vol. 22(2). — P. 364-373.
  182. *Maestrelli P., Fabbri L. M., Malo J. L.* Occupational allergy. In: *Allergy*, 2nd edn. / S. T. Holgate, M. K. Church, L. M. Lichtenstein (eds.) — London: Mosby International, 2001.
  183. *Frew A., Chang J. H., Chan H. et al.* T-lymphocyte responses to plicatic acid human serum albumin conjugate in occupational asthma caused by western red cedar // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1998. — Vol. 101(6 Pt. 1). — P. 841-847.
  184. *Beezhold D. H., Hickey V. L., Kostyal D. A. et al.* Lipid transfer protein from *Hevea brasiliensis* (Hev b 12), a cross-reactive latex protein // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2003. — Vol. 90. — P. 439-445.
  185. *Truscott W.* The industry perspective on latex // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1995. — Vol. 15. — P. 89-121.
  186. *Yeang H. Y.* Natural rubber latex allergens: new developments // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 4. — P. 99-104.
  187. *Breiteneder H., Scheiner O.* Molecular and immunological characteristics of latex allergens // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 1998. — Vol. 116. — P. 83-92.
  188. *Bernstein I. D., Li J. T.* Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2008. — Vol. 100(3).
  189. *Host A., Halcken S.* A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during first 3 years of life // *Allergy.* — 1990. — Vol. 45. — P. 587.
  190. *Sicherer S. H., Sampson H. A.* Food allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 117(2 Suppl.). — P. 470-475.
  191. *Skrupak J. M., Matsui E. C., Mudd K., Wood R. A.* The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 120(5). — P. 1172-1177.
  192. *Elsayed S., Aas K., Sletten K., Johansson S. G.* Tryptic cleavage of a homogeneous cod fish allergen and isolation of two active polypeptide fragments // *Immunochemistry.* — 1972. — Vol. 9. — P. 647-661.
  193. *Helbling A., McCants M. L., Musmand J. J. et al.* Immunopathogenesis of fish allergy: identification of fish-allergic adults by skin test and radio-allergo-sorbent test // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1996. — Vol. 77. — P. 48-54.
  194. *Elsayed S., Aas K.* Isolation of purified allergens (cod) by isoelectric focusing // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 1971. — Vol. 40. — P. 428-438.
  195. *Dory D., Chopin C., Aimone-Gastin I. et al.* Recognition of an extensive range of IgE-reactive proteins in cod extract // *Allergy.* — 1998. — Vol. 53. — P. 42-50.
  196. *Hansen T. K., Bindsvlev-Jensen C., Stahl Skov P., Poulsen L. K.* Codfish allergy in adults: IgE cross-reactivity among fish species // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1997. — Vol. 78. — P. 187-194.
  197. *James J. M., Helm R. M., Burks A. W., Lehrer S. B.* Comparison of pediatric and adult IgE antibody binding to fish proteins // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1997. — Vol. 79. — P. 131-137.
  198. *Bock S. A.* Natural history of severe reactions to foods in young children // *J. Pediatrics.* — 1985. — Vol. 107. — P. 676-680.
  199. *Bernhisel-Broadbent J., Scanlon S. M., Sampson H. A.* Fish hypersensitivity // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — Vol. 89. — P. 730-737.
  200. *Bernhisel-Broadbent J., Strause D., Sampson H. A.* Fish hypersensitivity. II: Clinical relevance of altered fish allergenicity caused by various preparation methods // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — Vol. 90. — P. 622-629.
  201. *Lehrer S. B., Ayaso R., Reese G. J.* Seafood Allergy and Allergens: A Review. Submitted for publication.
  202. *De Martino M., Novembre E., Galli L. et al.* Allergy to different fish species in cod-allergic children: In vivo and in vitro studies // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1990. — Vol. 86. — P. 909-914.
  203. *Lopata A. L., Zinn C., Potter P. C.* Characteristics of hypersensitivity reactions and identification of a unique 49 kd IgE-binding protein (Hal m 1) in abalone



- (*Haliotis midae*) // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997. — Vol. 100. — P. 642-648.
204. *Molkhou P.* The problems of the child with food allergies // [French] *Allerg. Immunol.* — 2003. — Vol. 35. — No. 1. — P. 7-8.
205. *Bujan J. G., Aguirre A., Ibarra N.* Allergic contact dermatitis from squid (*Loligo opalescens*) // *Contact Derm.* — 1991. — Vol. 24. — P. 307.
206. *Mijake T., Kawamori J., Yoshida T.* A pediatric case of food-dependent, exercise-induced anaphylaxis // *Aerugi.* — 1988. — Vol. 37. — P. 53-56.
207. *Valsecchi R., Pansera B., Reseghetti A. et al.* Contact urticaria from *Loligo japonica* // *Contact Dermatitis.* — 1996. — Vol. 35. — P. 367-368.
208. *Carrillo T., Castillo R., Caminero J. et al.* Squid hypersensitivity: A clinical and immunologic study // *Ann. Allergy.* — 1992. — Vol. 68. — P. 483-487.
209. *Castillo R., Delgado J., Quiralte J., Blanco C., Carrillo T.* Food hypersensitivity among adult patients: epidemiological and clinical aspects // *Allergol. Immunopathol. Madr.* — 1996. — Vol. 24. — P. 93-97.
210. *Castillo R., Carrilo T., Blanco C., Quiralte J., Cuevas M.* Shellfish hypersensitivity: clinical and immunological characteristics // *Allergol. Immunopathol.* — 1994. — Vol. 22. — P. 83-87.
211. *Yunginger J. W., Sweeney K. G., Sturmer W. Q. et al.* Fatal food-induced anaphylaxis // *JAMA.* — 1988. — Vol. 260. — P. 1450-1452.
212. *Cartier A., Malo J. L., Ghezze H., McCants M., Lehrer S.* IgE sensitization in snow-crab processing workers // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1988. — Vol. 78. — P. 344-348.
213. *Lehrer S. B.* Hypersensitivity reactions in seafood workers // *Allergy Proc.* — 1990. — Vol. 11. — No. 2. — P. 67-70.
214. *Andre F., Andre C., Colin L., Cacaraci F., Cavagna S.* Role of new allergens and of allergens consumption in the increased incidence of food sensitizations in France // *Toxicology.* — 1994. — Vol. 93. — No. 1. — P. 77-83.
215. *Daul C. B., Slattey M., Morgan J. E., Lehrer S. B.* Identification of a common major crustacea allergen // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — Vol. 89. — P. 194.
216. *Waring N. P., Daul C. B., deShazo R. D., McCants M. L., Lehrer S. B.* Hypersensitivity reactions to ingested crustacea: Clinical evaluation and diagnostic studies in shrimp-sensitive individuals // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1985. — Vol. 76. — P. 440-445.
217. *Stricker W. E., Anorve-Lopez E., Reed C. E.* Food skin testing in patients with idiopathic anaphylaxis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1986. — Vol. 77. — P. 516-519.
218. *Halmepuro L., Salvaggio J. E., Lehrer S. B.* Crawfish and lobster allergens: Identification and structural similarities with other crustacean // *Int. Archs. Allergy Appl. Immunol.* — 1987. — Vol. 84. — P. 165-172.
219. *Tokunaga H., Kokubu F., Okamoto M. et al.* A case of food-dependent exercise-induced anaphylaxis induced by shrimp // *Aerugi.* — 1995. — Vol. 44. — P. 1297-1304.
220. *Desjardins A., Malo J. L., L'Archeveque J. et al.* Occupational IgE mediated sensitization and asthma caused by clam and shrimp // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 96. — P. 608-617.
221. *Daul C. B., Morgan J. E., Waring N. P. et al.* Immunological evaluation of shrimp-allergic individuals // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1987. — Vol. 80. — P. 716-722.
222. *Hoffman D. R., Day E. D., Miller J. S.* Major heat stable allergen of shrimp // *Ann. Allergy.* — 1981. — Vol. 47. — P. 17-22.
223. *Yunginger J. W.* Classical food allergens // *Allergy Proc.* — 1990. — Vol. 11. — P. 7-9.
224. *Morgan J. E., O'Neil C. E., Daul C. B., Lehrer S. B.* Species-specific shrimp allergens: RAST and RAST-inhibition studies // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1989. — Vol. 83. — P. 1112-1117.
225. *Sampson H. A.* Food hypersensitivity as a pathogenic factor in atopic dermatitis // *NER. Allergy Proc.* — 1986. — Vol. 7. — P. 511-519.
226. *Verdaguer J., Corominas M., Bas J. et al.* IgE antibodies against bovine serum albumin in a case of eosinophilic gastroenteritis // *Allergy.* — 1993. — Vol. 48. — P. 542-546.
227. *Fiocchi A., Rastani P., Riva E. et al.* Meat allergy: I. Specific IgE to BSA and OSA in atopic, beef sensitive children // *J. Am. Coll. Nutr.* — 1995. — Vol. 14. — P. 239-244.
228. *Hollander D. H.* Beef allergy and the Persian Gulf syndrome // *Med. Hypotheses.* — 1995. — Vol. 45. — P. 221-222.

229. *Prahl P.* Allergens in cow hair and dander // *Allergy*. — 1981. — Vol. 36. — P. 561-571.
230. *Lessof M. H., Wraith D. G., Merret T. G., Merrett J., Buisseret P. D.* Food allergy and intolerance in 100 patients — local and systemic effects // *Q. J. Med.* — 1980. — Vol. 49. — P. 259-271.
231. *Sabbah A.* L'allergie alimentaire dans l'asthme de l'enfant (Food allergy and asthmatic children) // *Allergie et Immunol.* — 1990. — Vol. 22. — P. 325-331.
232. *Speer F.* Multiple food allergy // *Ann. Allergy*. — 1975. — Vol. 34. — P. 71-76.
233. *Drouet M., Sabbah A.* The pork/cat syndrom or crossed reactivity between cat epithelia and pork meat // *Monogr. Allergy*. — 1996. — Vol. 32. — P. 164-173.
234. *Hilger C., Kohnen M., Grigioni F., Lehnert C., Hentges F.* Allergic cross-reactions between cat and pig serum albumin. Studies at the protein and DNA level // *Allergy*. — 1997. — Vol. 52. — P. 179-187.
235. *Asero R., Mistrello G., Falagiani P.* Oral allergy syndrom from pork // *Allergy*. — 1997. — Vol. 52. — P. 684-686.
236. *Kanerva L.* Occupational IgE-mediated protein contact dermatitis from pork in slaughter man // *Contact Dermatitis*. — 1996. — Vol. 34. — P. 301-302.
237. *Fiocchi A., Restani P., Riva E. et al.* Meat allergy: II — Effects of food processing and enzymatic digestion on the allergenicity of bovine and ovine meats // *J. Am. Coll. Nutr.* — 1995. — Vol. 14. — P. 245-250.
238. *Restani P., Fiocchi A., Beretta B. et al.* Meat Allergy: III-proteins involved and cross-reactivity between different animal species // *J. Am. Coll. Nutr.* — 1997. — Vol. 16. — No. 4. — P. 376-389.
239. *Johnson L. R.* Regulation of the gastrointestinal growth. In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 2nd edn. / G. M. Makhlof (ed.). — New York: Raven Press, 1987. — P. 301-333.
240. *Watt A. D., McSharry C. P.* Laboratory animal allergy: anaphylaxis from a needle injury // *Occup. Environm. Med.* — 1996. — Vol. 53. — P. 573-574.
241. *Anibarro Bausela B., Martin Esteban M., Martinez Alzamora F. et al.* Egg protein sensitization in patients with bird feather allergy // *Allergy*. — 1991. — Vol. 46. — P. 614-618.
242. *Langeland T.* A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white. IV. Specific IgE antibodies to individual allergens in hen's egg white related to clinical and immunological parameters in egg-allergic patients // *Allergy*. — 1983. — Vol. 38. — P. 399-500.
243. *Quirce S., Blanco R., Diez-Gomez M. L. et al.* Carrot-induced asthma: immunodetection of allergens // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997. — Vol. 99. — No. 5. — P. 718-719.
244. *Ebner C., Hirschwehr R., Bauer L. et al.* Identification of allergens in apple, pear, celery, carrot and potato: cross-reactivity with pollen allergens // *Monogr. Allergy*. — 1996. — Vol. 32. — P. 73-77.
245. *Paschke A., Wigotzki M., Steinhart H.* Alterations of allergenicity of fruits and vegetables during technological processing / 8th International Symposium on Problems of Food Allergy [Abstract]. — Venice, 2001. — Ch. 11-13.
246. *Vieths S., Scheurer S., Ballmer-Weber B.* Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2002. — Vol. 964. — P. 47-68.
247. *Vickers H. R.* The carrot as a cause of dermatitis // *Br. J. Dermatol.* — 1941. — Vol. 53. — P. 52-57.
248. *Hannuksela M.* Diagnosis of dermatologic food allergy // *Ann. Allergy*. — 1987. — Vol. 59. — No. 5. — Pt. 2. — P. 153-156.
249. *Wahl R., Lau S., Maasch H. J., Wahn U.* IgE-mediated allergic reactions to Potatoes // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* — 1990. — Vol. 92. — No. 2. — P. 168-174.
250. *Pasini G., Simonato B., Giannattasio M., Gemignani C., Curioni A.* IgE binding to almond proteins in two CAP-FEIA-negative patients with allergic symptoms to almond as compared to three CAP-FEIA-false-positive subjects // *Allergy*. — 2000. — Vol. 55. — No. 10. — P. 955-958.
251. *Bleumink E., Berrens L., Young E.* Studies on the atopic allergen in ripe tomato fruits. I. Isolation and identification of the allergen // *Int. Arch. Allergy*. — 1966. — Vol. 30. — P. 132-145.
252. *Zacharisen M. C., Elms N. P., Kurup V. P.* Severe tomato allergy (*Lycopersicon esculentum*) // *Allergy Asthma Proc*. — 2002. — Vol. 23. — No. 2. — P. 149-152.
253. *Asero R., Mistrello G., Roncarolo D. et al.* Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2000. — Vol. 122. — No. 1. — P. 20-32.

254. *Yman L.* Botanical relations and immunological cross-reactions in pollen allergy, 2nd edn. Pharmacia Diagnostics AB. — Uppsala, 1982.
255. *Czaja-Bulsa G., Bachorska J.* Food allergy in children with pollinosis in the Western sea coast region // *Pol. Merkuriusz Lek.* — 1998. — Vol. 5. — No. 30. — P. 338-340.
256. *Reche M., Pascual C. Y., Vicente J. et al.* Tomato allergy in children and young adults: cross-reactivity with latex and potato // *Allergy.* — 2001. — Vol. 56. — No. 12. — P. 1197-1201.
257. *Abeck D., Borries M., Kuwert C. et al.* Food-induced anaphylaxis in latex allergy // *Hautarzt.* — 1994. — Vol. 45. — No. 6. — P. 364-367.
258. *Beezhold D. H., Sussman G. L., Liss G. M., Chang N. S.* Latex allergy can induce clinical reactions to specific foods // *Clin. Exp. Allergy.* — 1996. — Vol. 26. — No. 4. — P. 416-422.
259. *Sanchez Palacios A.* Latex allergy. Diagnosis and therapeutic aspects // [Spanish] *Allergol. Immunopathol.* — 2001. — Vol. 29. — No. 5. — P. 212-221.
260. *Tucke J., Posch A., Baur X., Rieger C., Raulf-Heimsoth M.* Latex type I sensitization and allergy in children with atopic dermatitis. Evaluation of cross-reactivity to some foods // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 1999. — Vol. 10. — No. 3. — P. 160-167.
261. *Asero R.* Detection and clinical characterization of patients with oral allergy syndrome caused by stable allergens in Rosaceae and nuts // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1999. — Vol. 83. — No. 5. — P. 377-383.
262. *Kivity S., Dunner K., Marian Y.* The pattern of food hypersensitivity in patients with onset after 10 years of age // *Clin. Exp. Allergy.* — 1994. — Vol. 24. — P. 19-22.
263. *Ortolani C., Ispano M., Pastorello E. A., Ansaloni R., Magri G. C.* Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1989. — Vol. 83. — No. 3. — P. 683-690.
264. *Lawton K. A., Beck J., Potter S., Ward E., Ryals J.* Regulation of cucumber class III chitinase gene expression // *Mol. Plant. Microbe. Interact.* — 1994. — Vol. 7. — No. 1. — P. 48-57.
265. *Repka V., Tamas L., Fischerova I., Fric F.* Identification and partial characterization of beta-1,3-glucanase from virus-infected cucumber cotyledons // *Acta Virol.* — 1997. — Vol. 41. — No. 1. — P. 35-39.
266. *Jordan-Wagner D. L., Whisman B. A., Goetz D. W.* Cross-allergenicity among celery, cucumber, carrot, and watermelon // *Ann. Allergy.* — 1993. — Vol. 71. — No. 1. — P. 70-79.
267. *Perez-Pimiento A. J., Moneo I., Santaolalla M. et al.* Anaphylactic reaction to young garlic // *Allergy.* — 1999. — Vol. 54. — No. 6. — P. 626-629.
268. *Hoffmann-Sommergruber K., Vanek-Krebitz M., Ferris R. et al.* Isolation and cloning of Bet v 1-homologous food allergens from celeriac (Api g 1) and apple (Mal d 1) // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1996. — Vol. 409. — P. 219-224.
269. *Kao S. H., Hsu C. H., Su S. N. et al.* Identification and immunologic characterization of an allergen, alliin lyase, from garlic (*Allium sativum*) // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113. — No. 1. — P. 161-168.
270. *Asero R., Mistrello G., Roncarolo D., Antoniotti P. L., Falagiani P.* A case of garlic allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1998. — Vol. 101. — No. 3. — P. 427-428.
271. *Lybarger J. A., Gallagher J. S., Pulver D. W. et al.* Occupational asthma induced by inhalation and ingestion of garlic // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1982. — Vol. 69. — No. 5. — P. 448-454.
272. *Kanerva L., Estlander T., Jolanki R.* Occupational allergic contact dermatitis from spices // *Contact Dermatitis.* — 1996. — Vol. 35. — No. 3. — P. 157-162.
273. *Lembo G., Balato N., Patruno C., Auricchio L., Ayala F.* Allergic contact dermatitis due to garlic (*Allium sativum*) // *Contact Dermatitis.* — 1991. — Vol. 25. — No. 5. — P. 330-331.
274. *Perez-Pimiento A. J., Moneo I., Santaolalla M. et al.* Anaphylactic reaction to young garlic // *Allergy.* — 1999. — Vol. 54. — No. 6. — P. 626-629.
275. *Anibarro B., Fontela J. L., De La Hoz F.* Occupational asthma induced by garlic dust // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997. — Vol. 100. — No. 6. — Pt. 1. — P. 734-738.
276. *Seuri M., Taimanen A., Ruoppi P., Tukiainen H.* Three cases of occupational asthma and rhinitis caused by garlic // *Clin. Exp. Allergy.* — 1993. — Vol. 23. — No. 12. — P. 1011-1014.
277. *Seppala U., Palosuo T., Seppala U. et al.* IgE reactivity to patatin-like latex

- allergen, Hev b 7, and to patatin of Potato tuber, Sol t 1, in adults and children allergic to natural rubber latex // *Allergy*. — 2000. — Vol. 55. — No. 3. — P. 266-273.
278. Vieths S., Jankiewicz A., Schonning B., Aulepp H. Apple allergy: the IgE-binding potency of apple strains is related to the occurrence of the 18-kDa allergen // *Allergy*. — 1994. — Vol. 49. — No. 4. — P. 262-271.
279. Dimick P. S., Hoskin J. C. Review of apple flavor — state of the art // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* — 1983. — Vol. 18. — No. 4. — P. 387-409.
280. Vieths S., Schonning B., Petersen A. Characterization of the 18-kDa apple allergen by two-dimensional immunoblotting and microsequencing // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 1994. — Vol. 104. — No. 4. — P. 399-404.
281. Helsper J. P., Gilissen L. J., van Ree R. et al. Quadrupole time-of-flight mass spectrometry: a method to study the actual expression of allergen isoforms identified by PCR cloning // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 110. — No. 1. — P. 131-138.
282. Sanchez-Monge R., Lombardero M., Garcia-Selles F. J., Barber D., Salcedo G. Lipid-transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 103. — No. 3. — Pt. 1. — P. 514-519.
283. Axero R., Mistrello G., Roncarolo D., Amato S., Falagiani P. Analysis of the heat stability of lipid transfer protein from apple // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 112. — No. 5. — P. 1009-1011.
284. van Ree R., Fernandez-Rivas M., Cuevas M., van Wijngaarden M., Aalberse R. C. Pollen-related allergy to peach and apple: an important role for profilin // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 95. — No. 3. — P. 726-734.
285. Hsieh L. S., Moos M. Jr., Lin Y. Characterization of apple 18 and 31 kd allergens by microsequencing and evaluation of their content during storage and ripening // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 96. — No. 6. — Pt. 1. — P. 960-970.
286. Fernandez-Rivas M., Cuevas M. Peels of Rosaceae fruits have a higher allergenicity than pulps // *Clin. Exp. Allergy*. — 1999. — Vol. 29. — No. 9. — P. 1239-1247.
287. Asero R., Mistrello G., Roncarolo D. et al. Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 112. — No. 2. — P. 427-432.
288. Holm J., Baerentzen G., Gajhede M. et al. Molecular basis of allergic cross-reactivity between group 1 major allergens from birch and apple // *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* — 2001. — Vol. 756. — No. 1-2. — P. 307-313.
289. Fernandez Rivas M., van Ree R., Cuevas M. Allergy to Rosaceae fruits without related pollinosis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997. — Vol. 100. — No. 6. — Pt. 1. — P. 728-733.
290. Heiss S., Fischer S., Muller W. D. et al. Identification of a 60 kd cross-reactive allergen in pollen and plant-derived food // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1996. — Vol. 98. — No. 5. — Pt. 1. — P. 938-947.
291. Kalyoncu A. F., Demir A. U., Kisacik G. et al. Birch pollen related food hypersensitivity: as a para-occupational syndrome // *Allergol. Immunopathol.* — 1995. — Vol. 23. — No. 2. — P. 94-95.
292. Meynadier J., Meynadier J. M., Guilhou J. J. Contact urticaria in atopic patients. Apropos of 2 cases // [French] *Ann. Dermatol. Venerol.* — 1982. — Vol. 109. — No. 10. — P. 871-874.
293. Delbourg M. F., Guilloux L., Moneret-Vautrin D. A., Ville G. Hypersensitivity to banana in latex-allergic patients. Identification of two major banana allergens of 33 and 37 kD // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1996. — Vol. 76. — No. 4. — P. 321-326.
294. Gall H., Kulveram K. J., Forck G. et al. Crossreactivity between kiwi fruit and thiol proteinases, pollen and foodstuffs // *Allergologie*. — 1990. — Vol. 13. — P. 447-451.
295. Gavrovic-Jankulovic M., Cirkovic T., Vuckovic O. et al. Isolation and biochemical characterization of a thaumatin-like kiwi allergen // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 110. — No. 5. — P. 805-810.
296. Latasa M., Dieguez I., Sanz M. L. et al. Fruit sensitization in patients with allergy to latex // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 5. — No. 2. — P. 97-102.
297. Moller M., Kayma M., Vieluf D., Paschke A., Steinhart H. Determination and characterization of cross-reacting allergens in latex, avocado, banana, and kiwi fruit // *Allergy*. — 1998. — Vol. 53. — P. 289-296.
298. Blanco C., Carrillo T., Castillo R., Quiralte J., Cuevas M. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits // *Ann. Allergy*. — 1994. — Vol. 73. — No. 4. — P. 309-314.

299. Rademaker M. Allergic contact dermatitis from kiwi fruit vine (*actinidia chinensis*) // *Contact Dermatitis*. — 1996. — Vol. 34. — No. 3. — P. 221–222.
300. Diaz-Perales A., Collada C., Blanco C. et al. Cross-reactions in the latex-fruit syndrome: A relevant role of chitinases but not of complex asparagine-linked glycans // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 104. — No. 3. — Pt. 1. — P. 681–687.
301. Dore P., Breuil K. et al. Allergy to kiwi: an unrecognized allergy // [French] *Allerg. Immunol.* — 1990. — Vol. 22. — No. 1. — P. 20–21.
302. Pastorello E. A., Incorvaia C., Pravettoni V. et al. New allergens in fruits and vegetables // *Allergy*. — 1998. — Vol. 53. — No. 46. — P. 48–51.
303. Uchikoba T., Kaneda M. Milk-clotting activity of cucumisin, a plant serine protease from melon fruit // *Appl. Biochem. Biotechnol.* — 1996. — Vol. 56. — No. 3. — P. 325–330.
304. Leonart R., Cistero A., Carreira J., Batista A., Moscoso del Prado J. Food allergy: identification of the major IgE-binding component of peach (*Prunus persica*) // *Ann. Allergy*. — 1992. — Vol. 69. — No. 2. — P. 128–130.
305. Brehler R., Theissen U., Mohr C., Luger T. «Latex-fruit syndrome»: frequency of cross-reacting IgE antibodies // *Allergy*. — 1997. — Vol. 52. — No. 4. — P. 404–410.
306. Pike R. N., Bagarozzi D., Travis J. Immunological cross-reactivity of the major allergen from perennial ryegrass (*Lolium perenne*), Lol p I, and the cysteine proteinase, bromelain // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 1997. — Vol. 112. — No. 4. — P. 412–414.
307. Ebo D. G., Bridts C. H., Hagendorens M. M., De Clerck L. S., Stevens W. J. The prevalence and diagnostic value of specific IgE antibodies to inhalant, animal and plant food, and ficus allergens in patients with natural rubber latex allergy // *Acta. Clin. Belg.* — 2003. — Vol. 58. — No. 3. — P. 183–189.
308. Malmheden Yman I. Food-induced hypersensitivity reactions: a survey over the last 5 years // *Allergologie*. — 1995. — Vol. 18. — P. 403.
309. Wutrich B., Baur X. Backmittel, insbesondere a-Analyse als berufliche Inhalationsallergene in der Backwarenindustrie // *Schweiz. med. Wschr.* — 1990. — Vol. 120. — P. 446–450.
310. Baur X., Degens P. O., Sander I. Baker's asthma: Still among the most frequent occupational respiratory disorders // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1998. — Vol. 102. — P. 984–997.
311. Lee E. J., Heiner D. C. Allergy to cow milk-1985 // *Pediatr. Rev.* — 1986. — Vol. 7. — No. 7. — P. 195–203.
312. Giampietro P. G., Ragno V., Daniele S. et al. Soy Hypersensitivity in children with food allergy // *Ann. Allergy*. — 1992. — Vol. 69. — P. 143–146.
313. Crawford L. V., Roan J., Triplett F., Hanissian A. S. Immunologic studies on the legume family of foods // *Ann. Allergy*. — 1965. — Vol. 23. — P. 303–308.
314. Moroz L. A., Yang W. H. Kunitz soybean trypsin inhibitor; A specific allergen in food anaphylaxis // *N. Eng. J. Med.* — 1980. — Vol. 302. — P. 1126–1128.
315. De Groot H., Vuijk M. H., Gerth van Wijk R. Birch pollinosis and atopy caused by apple, peach, and hazelnut; comparison of three extraction procedures with two apple strains // *Allergy*. — 1996. — Vol. 51. — No. 10. — P. 712–718.
316. Frauke Schocker, Luttkopf D., Scheurer S. et al. Cloning and sequencing of the lipid transfer protein from hazelnut (*corylus avellana*) / 8th International Symposium on Problems of Food Allergy [Poster]. — Venice, 2001. — Ch. 11–13.
317. Hansen K. S., Ballmer-Weber B. K., Luttkopf D. et al. Roasted hazelnuts — allergenic activity evaluated by double-blind, placebo-controlled food challenge // *Allergy*. — 2003. — Vol. 58. — No. 2. — P. 132–138.
318. Schocker F., Luttkopf D., Muller U. et al. IgE binding to unique hazelnut allergens: identification of non pollen-related and heat-stable hazelnut allergens eliciting severe allergic reactions // *Eur. J. Nutr.* — 2000. — Vol. 39. — No. 4. — P. 172–180.
319. Asero R., Mistrello G., Roncarolo D., Amato S., van Ree R. String bean-induced anaphylaxis // *Allergy*. — 2001. — Vol. 56. — No. 3. — P. 259–260.
320. Teuber S. S., Brown R. L., Haapanen L. A. Allergenicity of gourmet nut oils processed by different methods // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997. — Vol. 99. — No. 4. — P. 502–507.
321. Teuber S. S., Sathe S. K., Peterson W., Roux K. H. Characterization of the soluble allergenic proteins of cashew nut (*Anacardium occidentale* L.) // *J. Agricult. Food Chem.* — 2002. — Vol. 50. — P. 6543–6549.

322. *Veien N. K., Andersen M. R.* Nickel in Danish food // *Acta Derm. Venereol.* — 1986. — Vol. 66. — No. 6. — P. 502-509.
323. *Roux K. H., Teuber S. S., Robotham J. M., Sathe S. K.* Detection and stability of the major almond allergen in foods // *J. Agric. Food Chem.* — 2001. — Vol. 49. — No. 5. — P. 2131-2136.
324. *Teuber S. S., Peterson W. R.* Systemic allergic reaction to coconut (*Cocos nucifera*) in 2 subjects with hypersensitivity to tree nut and demonstration of cross-reactivity to legumin-like seed storage proteins: new coconut and walnut food allergens // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 103. — No. 6. — P. 1180-1185.
325. *Asero R., Mistrello G., Roncarolo D., Amato S.* Allergenic similarities of 2S albumins // *Allergy.* — 2002. — Vol. 57. — No. 1. — P. 62-63.
326. *Chandra R. K., Gill S.* Food allergy and atopic disease: pathogenesis, prediction of high risk and prevention // *Ann. Allergy.* — 1993. — Vol. 71. — No. 6. — P. 495-502.
327. *García-Casado G., Sanchez-Monge R., Lopez-Otin C., Salcedo G.* Rye inhibitors of animal alpha-amylases shows different specificities, aggregative properties and IgE-binding capacities than their homologues from wheat and barley // *Eur. J. Biochem.* — 1994. — Vol. 224. — No. 2. — P. 525-531.
328. *Borysewicz G., Wawrzyniak M., Bulawa E., Szamotulska K., Siwinska-Golebiowska H.* Relation between specific IgE antibodies to grass pollens and to wheat, rye, soya in children with allergic disease // *Med. Wieku. Rozwoj.* — 2001. — V. 5. — No. 4. — P. 359-366.
329. *Bjorksten F., Backman A., Jarvinen A. J. et al.* Immunoglobulin E specific to wheat and rye flour proteins // *Clin. Allergy.* — 1977. — Vol. 7. — P. 473-483.
330. *García-Casado G., Armentia A., Sanchez-Monge R., Malpica J. M., Salcedo G.* Rye flour allergens associated with baker's asthma. Correlation between in vivo and in vitro activities and comparison with their wheat and barley homologues // *Clin. Exp. Allergy.* — 1996. — Vol. 26. — No. 4. — P. 428-435.
331. *Varjonen E., Vaino E., Kalimo K.* Antigliadin IgE-indicator of wheat allergy in atopic dermatitis // *Allergy.* — 2000. — Vol. 55. — P. 388-391.
332. *Horan R. F., DuBuske L. M., Sheffer A. L.* Exercise-induced anaphylaxis // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 2001. — Vol. 21. — P. 769-782.
333. *Tchang F., This P., Stiefel V. et al.* Phospholipid transfer protein: full-length cDNA and amino acid sequence in maize. Amino acid sequence homologies between plant phospholipid transfer proteins // *J. Biol. Chem.* — 1988. — Vol. 263. — P. 16849-16855.
334. *Usui Y., Nakase M., Hotta H. et al.* A 33-kDa allergen from rice (*Oryza sativa* L. Japonica). cDNA cloning, expression, and identification as a novel glyoxalase I // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — No. 14. — P. 11376-11381.
335. *Urisu A., Yamada K., Masuda S. et al.* 16-kilodalton rice protein is one of the major allergens in rice grain extract and responsible for cross-allergenicity between cereal grains in the Poaceae family // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* — 1991. — Vol. 96. — No. 3. — P. 244-252.
336. *Shibasaki M., Suzuki S., Nemoto H., Kuroume T.* Allergenicity and lymphocyte-stimulating property of rice protein // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1979. — Vol. 64. — No. 4. — P. 259-265.
337. *Borchers S. D., Li B. U., Friedman R. A., McClung H. J.* Rice-induced anaphylactoid reaction // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1992. — Vol. 15. — No. 3. — P. 321-324.
338. *Tsai Y. T., Chen S. H., Lin K. L., Hsieh K. H.* Rice pollen allergy in Taiwan // *Ann. Allergy.* — 1990. — Vol. 65. — No. 6. — P. 459-462.
339. American College of Allergy, Asthma & Immunology. Food allergy; a practice parameter // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — Vol. 96(3). — P. 1-68.
340. *Kanny G., Fremont S., Talhouarne G., Nicolas J. P., Moneret-Vautrin D. A.* Anaphylaxis to mustard as a masked allergen in chicken dips // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1995. — Vol. 75. — P. 340-342.

### 2.3.1. Стадии и механизмы развития аллергических реакций

Аллергическая реакция развивается обязательно в сенсibilизированном организме при повторном контакте с аллергеном.

**Стадии аллергической реакции:**

1. Иммуная — протекает с момента первого контакта организма с аллергеном и заключается в образовании и накоплении в организме антител (чаще всего IgE) и сенсibilизированных лимфоцитов.
2. Патохимическая — повторное попадание аллергена в организм и его соединение с антителами или сенсibilизированными лимфоцитами, что приводит к выделению биологически активных веществ — медиаторов аллергии.
3. Патологическая — обусловлена повреждающим действием медиаторов аллергии на ткани организма с развитием клинических симптомов аллергических болезней (зуда, отека, кожных высыпаний, слезотечения, удушья и др.).

**Механизмы развития аллергических заболеваний по P. Gell и R. Coombs (1975):** реактивный, цитотоксический, иммунокомплексный, гиперчувствительность замедленного типа.

1. Реакции I типа (реактивные, немедленного типа, IgE-зависимые, анафилактические, атопические, ГНТ) связаны с высвобождением гистамина и других медиаторов тучными клетками и базофилами. По этим видам реакций протекает атопическая бронхиальная астма (БА), аллергический риноконъюнктивит (АР), аллергическая крапивница, анафилаксия и др.
2. Реакции II типа (цитотоксические реакции) происходят с участием IgG или IgM, связанных с поверхностными антигенами клеток, путем активации системы комплемента комплексами антиген-антитело. С реакциями II типа связаны гемолитические осложнения, возникающие из-за несовместимости групп крови, а также нефротоксический нефрит, лекарственная тромбоцитопеническая пурпура и другие заболевания.
3. Реакции III типа (иммунокомплексные реакции) связаны с образованием и циркуляцией иммунных комплексов, что ведет к активации комплемента и агрегации тромбоцитов со всеми последующими событиями, приводящими к повреждению тканей. По реакциям III типа протекает сывороточная болезнь, урти-

карный васкулит, феномен Артюса и др.

4. Реакции IV типа (реакции замедленной гиперчувствительности, клеточно-опосредованные, туберкулиновые, ГЗТ) происходят в результате взаимодействия Т-лимфоцитов. По такому механизму возникает туберкулиновая реакция, КД и др.
5. Некоторые ученые [163] выделяют реакции V типа, в которых участвуют антитела, не обладающие комплементсвязывающей активностью и напрямую стимулирующие активацию клеток.

Наиболее значимыми в процессе формирования и развития аллергии являются реакции I и IV типов.

Некоторые авторы [43] считают данную классификацию слишком общей и рекомендуют в клинической практике использовать классификацию Sell и соавт. [107], по которой иммунный ответ делится на семь следующих категорий:

1. Реакции инактивации/активации антител.
2. Цитотоксические или цитолитические реакции, связанные с участием антител.
3. Иммунокомплексные реакции.

4. Аллергические реакции.
5. Т-клеточные цитотоксические реакции.
6. Реакции ГЗТ.
7. Гранулематозные реакции.

Эта классификация учитывает возможность вовлечения в различные типы реакций гиперчувствительности разных компонентов иммунной системы. Например, Т-лимфоциты играют важную роль в патофизиологии аллергических реакций I типа.

К I типу относятся ГНТ, преимущественно обусловленные IgE. Врач, работающий в амбулаторно-поликлинических условиях, чаще всего имеет дело с заболеваниями, протекающими по данному механизму. ГНТ являются основными (но не всегда единственными) в патогенезе аллергических заболеваний — атопической БА, АР, аллергического конъюнктивита, аллергической крапивницы и отека Квинке, АтД, анафилактического шока и др.

Пациентов, у которых есть склонность к возникновению IgE-связанных реакций, называют «атопиками». Атопия — генетически предрасположенное состояние, связанное с выработкой IgE в ответ на экспозицию аллергена.

### 2.3.2. Патогенез реакций гиперчувствительности немедленного (I) типа

В основе развития симптомов аллергии при ГНТ лежит активация тучных клеток, базофилов, моноцитов, эозинофилов сенсibilизированными IgE и выделение во внеклеточное пространство медиаторов аллергии, в первую очередь гистамина (табл. 2.27).

В реакциях ГНТ кроме IgE важную роль также играют Т- и В-лимфоциты, связанные с продукцией этих антител. Т-хелперы (CD4<sup>+</sup>) разделяются на два

класса в зависимости от продуцируемых цитокинов: Th1 и Th2. Регуляторные Т-лимфоциты (Treg) CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup> также принимают участие в иммунном ответе [44].

Th1-клетки выделяют интерферон-γ (IFN-γ), интерлейкин-2 (IL-2), фактор некроза опухолей (TNF) и отвечают за Т-клеточный иммунный ответ (т.е. реакции ГЗТ).

Th2-клетки продуцируют IL-2 и IL-13, которые, действуя на В-лимфоци-



ты, приводят к выработке антигенспецифических IgE. Поэтому Th2-клетки играют главную роль в развитии реакций ГНТ. Пациенты с атопией обычно имеют более высокое соотношение Th2/Th1.

Есть исследования, подтверждающие супрессивный эффект, который вызывают цитокины, вырабатываемые Th1-клетками (особенно IFN- $\gamma$ ), на Th2-клетки. Treg-лимфоциты могут также ингибировать Th2-ответ на аллергены [44].

Таблица 2.27. Главные медиаторы гиперчувствительности немедленного типа [38, 39]

Медиаторы	Структура	Происхождение	Функции, эффекты и симптомы
Гистамин	5-[2-аминоэтил]-имидазол	Тучные клетки, базофилы, тромбоциты	Расширение и увеличение проницаемости сосудов, бронхоконстрикция, гиперпродукция слизи, зуд
Серотонин	5-гидрокситриптамин	Тучные клетки, тромбоциты	Специфические бронхо- и вазоактивные эффекты
Нейтрофильный хемотаксический фактор	750 кДа белок	Тучные клетки	Хемотаксис нейтрофилов
Эозинофильный хемотаксический фактор	Тетрапептид	Тучные клетки	Хемотаксис эозинофилов
Протеазы	Протеин	Тучные клетки	Повреждение тканей, продукция анафилатоксинов
Гепарин	Мукополисахарид	Тучные клетки	Антикоагулянт
Гидролазы	Протеин	Тучные клетки	Функция еще не установлена
Простагландины D <sub>2</sub> , E <sub>2</sub>	Производные распада арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути	Лейкоциты, моноциты-макрофаги	Расширение и увеличение проницаемости сосудов, бронхоконстрикция
Лейкотриены B <sub>4</sub> , C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub>	Производные распада арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути	Лейкоциты, моноциты-макрофаги	Распространенная бронхоконстрикция, увеличение проницаемости сосудов
Тромбоксан A <sub>2</sub>	Производное распада арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути	Лейкоциты, моноциты-макрофаги	Сужение сосудов, бронхоконстрикция, агрегация тромбоцитов
Фактор активации тромбоцитов	Фосфолипид	Лейкоциты, моноциты-макрофаги	Повреждение тканей, продукция анафилатоксинов

Для возникновения аллергической реакции необходима сенсibilизация к специфическому аллергену и генетическая предрасположенность к развитию атопических заболеваний. Аллерген попадает в организм (ингаляционно или перорально) и затем обрабатывается дендритными клетками, являющи-

мися также антигенпрезентирующими клетками (АПК). Эти клетки мигрируют в лимфоузлы, они влияют на продукцию и созревание Th-клеток (Th0), которые имеют рецепторы к специфическому аллергену.

Th0-клетки являются недифференцированными CD4-лимфоцитами, вы-

деляющими Th1- и Th2-цитокины, и могут созревать в любой из этих классов лимфоцитов. В случае сенсибилизации к аллергену Th0-клетки под воздействием IL-4 и дендритных клеток дифференцируются в Th2-лимфоциты. Последние затем выделяют IL-4 и IL-13, которые, воздействуя на В-лимфоциты, приводят к продукции антигенспецифических IgE (переключение с синтеза IgM на синтез IgE В-лимфоцитами).

Для образования антител также необходима связь В-лимфоцитов с аллергеном через антигенспецифические рецепторы. В-лимфоциты обрабатывают аллерген и представляют его Th2-клеткам.

Антигенспецифические IgE связываются с высокоаффинными рецепторами на поверхности тучных клеток и базофилов. Повторный контакт с аллергеном приводит к образованию комплекса «аллерген-IgE-тучная клетка/базофил» и выделению медиаторов.

Медиаторы могут быть пресинтезированными, новосинтезированными и являться цитокинами (см. табл. 2.27).

### Пресинтезированные медиаторы

- **Гистамин** рассматривается как медиатор, которому принадлежит важнейшая роль в патогенезе основных симптомов аллергических болезней. В результате дегрануляции тучных клеток происходит повышение концентрации уровня гистамина в плазме крови и тканевой жидкости, что приводит к стимуляции гистаминовых рецепторов. В настоящее время известно четыре типа рецепторов гистамина. В развитии аллергических реакций в основном участвуют  $H_1$ -гистаминовые рецепторы, активация которых приводит к сокращению гладкой мускулатуры бронхов, ЖКТ, повышению проницаемости сосудов, усилению секреции слизи слизисты-

ми железами носа, раздражению нервных окончаний. В патологический процесс вовлекаются слизистые оболочки, возникают симптомы аллергических заболеваний [40, 41].

- **Триптаза** — главная протеаза, выделяемая тучными клетками. Триптаза существует в двух формах ( $\alpha$  и  $\beta$ ) и обнаруживается во всех тучных клетках человека, служит одним из главных маркеров активации этих клеток.
- **Протеогликаны**: гепарин- и хондроитинсульфат. Роль последнего пока неизвестна. Гепарин может влиять на продукцию  $\alpha$ -триптазы.
- **Хемотаксические факторы**: эозинофильный хемотаксический фактор вызывает хемотаксис эозинофилов; нейтрофильный хемотаксический фактор — хемотаксис нейтрофилов. Эозинофилы вместе с нейтрофилами могут приводить к выраженному повреждению тканей в поздних фазах аллергических реакций.

### Новосинтезированные медиаторы

- **Метаболиты арахидоновой кислоты**: лейкотриены, простагландин  $D_2$ ,  $F_2\alpha$  и тромбоксан  $A_2$ .
- **Фактор активации тромбоцитов**: может участвовать в агрегации тромбоцитов и увеличении сосудистой проницаемости.
- **Аденозин**: является бронхоконстриктором.
- **Брадикинин**: увеличивает проницаемость сосудов, вызывает вазодилатацию, гипотензию, сокращение гладкой мускулатуры и боль. Тем не менее его роль в IgE-связанных реакциях еще полностью не установлена.

### Цитокины

- **IL-4**: стимулирует пролиферацию Th2-клеток и переключает В-лимфоциты на синтез IgE.

- **IL-5:** играет важную роль в созревании и активации эозинофилов. Воздействует на базофилы, приводя к выделению гистамина и лейкотриенов.
- **IL-6:** усиливает секрецию слизи.
- **IL-13:** эффект такой же, как у IL-4.
- **TNF- $\alpha$ :** активирует нейтрофилы, усиливает хемотаксис моноцитов и увеличивает продукцию других цитокинов Т-лимфоцитами.

Аллергия может проявляться в виде немедленной реакции, отсроченной реакции или хронического аллергического воспаления. Немедленные или остро-фазовые реакции происходят в течение секунд или минут после контакта с аллергеном.

Эозинофилы, нейтрофилы и некоторые другие клетки (например, Т-лимфоциты, моноциты) могут обуславливать отсроченные реакции, которые

происходят спустя несколько часов после контакта с аллергеном и после разрешения всех симптомов остро-фазовой реакции.

Возможные симптомы отсроченной реакции: покраснение и отек кожи, заложенность носа, приступы чихания, кашель и хрипящее дыхание. Эти симптомы длятся несколько часов и обычно купируются в течение 1-2 дней.

Постоянный или повторяющийся контакт с аллергеном (например, у пациента с аллергией на кошку и ее присутствие дома) может приводить к хроническому аллергическому воспалению. Эозинофилы выделяют много медиаторов, которые приводят к повреждению ткани и увеличению воспаления. Результатом этого являются структурные и функциональные изменения в задействованной ткани.

### 2.3.3. Патогенез реакций гиперчувствительности замедленного (IV) типа

В основе клеточно-опосредованных реакций (IV типа) лежит взаимодействие Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности специфические рецепторы (сенсibilизированные Т-лимфоциты), с представленным на макрофаге антигеном, что стимулирует Т-клетку и вызывает высвобождение из нее лимфокинов (цитокинов), опосредующих внешние проявления ГЗТ [163].

Лимфокины являются медиаторами клеточного иммунитета. Они вызывают скопление макрофагов и других лимфоцитов в очаге аллергической реакции, в результате чего возникает воспаление. Одной из функций медиаторов является вовлечение их в процесс разрушения антигена (аллергена, микроорганизмов или чужеродных клеток), к которому сенсibilизированы лимфоциты. На более поздних этапах

в реакцию включаются полиморфно-ядерные фагоциты, также стимулирующие воспалительный ответ.

Реакции ГЗТ развиваются в сенсibilизированном организме через 24-48 ч после контакта с аллергеном. Клеточный тип реакции лежит в основе развития вирусных и бактериальных инфекций (туберкулез, сифилис, лепра, бруцеллез, туляремия), некоторых форм смешанной БА, ринита, трансплантационного и противоопухолевого иммунитета, КД.

Способность отвечать развитием ГЗТ на различные микробные продукты (например, антигены возбудителей туберкулеза, бруцеллеза) применяют при постановке кожных проб для диагностики инфекционного процесса или установления возможного контакта организма с возбудителем [3].

## Распространенность и частота аллергических заболеваний

### Частота аллергических заболеваний

АР — наиболее частое аллергическое заболевание во всем мире; распространенность в России составляет 12,7–24% всей популяции, в США — 17–22% [43, 108].

БА в США страдает более 20 млн человек. Астма у детей является аллергической в 90% случаев, а у взрослых — в 50–70% [45, 46]. В России распространенность этого заболевания составляет 5,6–7,3% [108].

Частота регистрации случаев анафилаксии в развитых странах составляет приблизительно 1–3% в год. Частота госпитализаций в Англии по поводу анафилаксии за прошлое десятилетие увеличилась на 600%, а по поводу анафилаксии, связанной с ПА, — на 400% [47].

Частота регистрации АтД среди детей школьного возраста в странах Европы составляет 15–20% [43]. Распространенность АтД в России достигает 5,9% [108].

Распространенность лекарственной аллергии во всем мире колеблется от 1 до 30%, ПА — от 1,4 до 20% [108].

### Смертность от аллергических заболеваний

Смертность от аллергических заболеваний связана в основном с анафилаксией и астмой, хотя летальные исходы при астме достаточно редки. В течение 1995 г. в США 5579 человек умерли от астмы, около 500 — от анафилаксии [43]. Смертность от анафилактического шока в России в случае ужаления перепончатокрылых насекомых составляет 0,4–2 случая на 1 млн населения, в случае лекарственной аллергии летальность колеблется от 1 до 6% случаев [108].

Смертность от астмы в России составляет 1% у детей, у взрослых — 2–4%.

### Связь аллергических заболеваний с расой, полом и возрастом пациента

**Раса.** Распространенность аллергических заболеваний не связана с расой пациента.

**Пол.** Астма более часто выявляется у мальчиков в первую декаду жизни, а после пубертатного периода — у женщин (табл. 2.28).

Таблица 2.28. Распространенность атопических заболеваний в зависимости от пола ребенка в итальянском исследовании [52]

Заболевание	Пол		
	Мужчины, %	Женщины, %	Всего, %
Пищевая аллергия	75	25	1
Астма	65	35	9
Атопический дерматит	60	40	5
Крапивница и ангионевротический отек	56	44	3
Аллергический ринит	59	41	4
Анафилактический шок	100	0	0,1

**Возраст.** С возрастом наблюдается склонность к усилению симптомов АР и реактивности кожи при тестировании. Распространенность АР наиболее низкая в возрастной группе до 5 лет, подъем заболеваемости отмечают в раннем школьном возрасте. ПА чаще встречается у детей. Неко-

торые дети «перерастают» аллергию на определенные продукты. Тем не менее анафилактические реакции на пищу могут возникать и у взрослых. Аллергия на некоторые пищевые продукты, например арахис, может сохраняться на протяжении всей жизни [43].

## Диагностика аллергических заболеваний

### 2.5.1. Анамнез

Во всех случаях при подозрении на аллерго- или иммунопатологию у пациента необходимо собрать как можно более подробный анамнез.

Личный анамнез пациента может дать информацию об эпизодах и симптомах анафилактического шока, дерматита, крапивницы, ринита, ПА, конъюнктивита, возможной множественной сенсibilизации. Например, зуд может быть первым симптомом АТД.

Семейный анамнез должен включать информацию об аллергических заболеваниях как у родителей пациента, так и у всех возможных родственников. Если пациент — ребенок, важно узнать у матери о предыдущих беременностях, неонатальном периоде, характере вскармливания, питании, росте и развитии ребенка. Если мать курит, следует выяснить, курила ли она во время или после беременности, как много сигарет она выкуривает в день. Если семейный анамнез положительный, то возрастает вероятность наличия аллергического заболевания у пациента.

Главная задача — идентифицировать аллергические симптомы, их начало, локализацию, интенсивность, продолжительность, ремиссии и рецидивирование и т. п.

Важное значение имеет хронологическая последовательность возникновения симптомов (сезонная или круглогодичная), а также их продолжительность (табл. 2.29).

Таблица 2.29. Алгоритм сбора аллергологического анамнеза

- Симптомы (частота и тяжесть).
- Течение болезни (интермиттирующее, персистирующее, сезонное).
- Где и когда чаще всего возникают приступы болезни или ухудшения состояния: дома/на работе/на улице, днем/утром/ночью.
- Лечение в прошлом и настоящем (эффективность, приверженность, нежелательные/побочные явления).
- Аллергические заболевания в семье (у отца, матери и их родственников, братьев и сестер, детей пациента).
- Перенесенные ранее аллергические заболевания (перечислить).
- Реакции на введение различных лекарственных средств, вакцин, сывороток (какие, когда).
- Реакции на пищевые продукты, алкоголь, косметические средства, пыль (при уборке), запахи, контакты с различными животными, одежду, постельные принадлежности.
- Влияние физических факторов (перегревание, охлаждение и др.), климатических и погодных условий, физических нагрузок, отрицательных эмоций, простудных заболеваний, менструаций и других факторов на течение заболевания.
- Условия проживания: отопление, влажность в квартире, наличие ковров, мягкой мебели, книг, спальных принадлежностей, животных, аквариумных рыбок и др.
- Условия работы и их изменения на протяжении жизни, наличие профессиональных вредностей.
- Наличие занятий и хобби (например, занятия верховой ездой у пациентов с эпидермальной аллергией).

### Анафилаксия

- Пациенты могут жаловаться на головокружение, слабость, зуд. Затрудненное дыхание может быть связано с ларингеальным АО или бронхоспазмом. Возможны жалобы на желудочно-кишечные симптомы: тошнота, рвота, диарея и боль в животе.
- Симптомы обычно появляются в течение нескольких минут после контакта с аллергеном (например, после приема лекарственного средства (ЛС) или пищи, при ужалении насекомых, при проведении иммунотерапии), но могут происходить и спустя часы после начальной экспозиции (отсроченная реакция).
- Пациенты могут не указывать на определенный аллерген из-за отсутствия аллергических реакций ранее или отсутствия подозрения на определенную экспозицию аллергена. Например, пациент с аллергией на арахис может употреблять обработанную пищу, не подозревая, что в ней содержится белок арахиса, который может привести к возникновению аллергической реакции.
- Особенное внимание должно уделяться новым или недавно назначенным медикаментам, пищевому анамнезу и возможности ужаления насекомых.

### Аллергический риноконъюнктивит

- Симптомы: зуд в полости носа, заложенность носа и выделения, слезотечение и зуд в области глаз, ушей.
- Причиной АР обычно служит контакт с ингаляционными аллергенами. Он может быть сезонный или круглогодичный.
- Постоянное воздействие аллергена приводит к хроническому аллер-

гическому воспалению слизистых оболочек, вызывает застойные явления и заложенность в полости носа, в будущем может осложняться развитием синусита.

### Аллергическая (атопическая) астма

- Контакт с аллергеном приводит к бронхоспазму, и пациенты обычно предъявляют жалобы на затруднение дыхания (чаще на выдохе), удушье, кашель, хрипы и сдавление в грудной клетке.
- Также пациент может рассказывать о необходимости регулярного использования бронхорасширяющих препаратов или отмечает снижение пиковой скорости выдоха при проведении пикфлоуметрии.

### Крапивница и ангионевротический отек

- В случае крапивницы могут возникать множественные волдыри, сопровождающиеся выраженным зудом. Некоторые уртикарии исчезают в течение минут и часов, в то время как другие в это время начинают формироваться.
- Острая крапивница (< 6 нед.) обычно вызывается пищевыми продуктами, ЛС или контактными аллергенами.
- Хроническая крапивница (> 6 нед.) может зависеть от многих причин, большинство из которых к настоящему времени неизвестно.
- АО — локализованный отек кожи, который может возникать в любом месте. Ларингеальный АО может вызывать обструкцию дыхательных путей и приводить к жалобам на затруднение дыхания. В этом случае обычно присутствует стридор или хрипота. Ларингеальный АО является потенциальным угрожающим жизни состоянием.



Рис. 2.1. Классификация дерматита и экземы ВОЗ [155]

### Атопический дерматит

- АтД — заболевание, сопровождающееся экзематозным кожным поражением, более характерно для детей, чем для взрослых. Обострение дерматита может возникать под воздействием аллергенов, особенно пищевых.
- Пациенты жалуются на выраженный зуд, который приводит к расчесам, повреждению кожи и возможно присоединению суперинфекции.
- АтД необходимо дифференцировать от других форм дерматита и экземы (рис. 2.1).

### Пищевая аллергия

- Характерна последовательность «прием-реакция»: употребление определенного пищевого продукта вызывает различные клинические

симптомы; при отмене этого продукта в большинстве случаев наступает ремиссия заболевания.

- Если пациент раннего детского возраста, нужно уточнить питание в первые дни жизни, тип и длительность грудного вскармливания.
- Важно определить спектр подозреваемых пищевых продуктов, время между употреблением пищи и возникновением симптомов, тип приготовления продукта, количество продукта, необходимое для возникновения реакции, продолжительность реакции, ответ на элиминационную диету или лечение [53].
- При ПА возможны следующие симптомы: главные (шок, крапивница, высыпания, хрипы и т.п.) и желудочно-кишечные (тошнота, диарея, рвота, колики и т.п.)

## 2.5.2. Физикальное обследование

Необходимо внимательно осмотреть пациента для выявления характерных признаков и симптомов аллергических заболеваний (табл. 2.30).



**Таблица 2.30.** Клинически значимые проявления гиперчувствительности [55]

<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Лекарственная аллергия: зуд кожи, отек, эритема, высыпания, крапивница, анафилаксия.</li> <li>■ Аллергический риноконъюнктивит: заложенность носа, ринорея, зуд, чихание, снижение обоняния, слезотечение и зуд в области глаз и век.</li> <li>■ Аллергическая астма: кашель, затруднение дыхания, одышка, сдавление в грудной клетке, хрипы.</li> <li>■ Пищевая аллергия: зуд, крапивница, АО, анафилаксия, боль в животе, тошнота, рвота, вздутие живота, диарея.</li> <li>■ Инсектная аллергия: зуд, крапивница, АО, хрипы, тошнота, диарея, анафилаксия.</li> <li>■ Атопический дерматит: зуд кожи, сухость, эритема, шелушение, расчесы.</li> </ul>
---

### Анафилаксия

- Характерна тахикардия, предшествующая гипотензии. Брадикардия также встречается в 5% случаев. Покраснение кожи, лихорадка, тахикардия — как правило, первые симптомы анафилактической реакции.
- У пациентов может наблюдаться крапивница и/или АО. Ларингеальный отек может привести к обструкции дыхательных путей.
- При аускультации возможно обнаружение хрипов в легких.
- Возможно нарушение сознания.

### Аллергический риноконъюнктивит

- Пациенты могут чихать или кашлять.
- Возможно обнаружение инъецированных склер и темных кругов под глазами («аллергическое лицо»).
- Задняя стенка глотки и зев могут иметь «булыжный» вид из-за постназального затека.

### Атопическая астма

- Клиническая картина при БА будет меняться в зависимости от тяжести заболевания. Пациенты могут кашлять или иметь затрудненное дыхание. Возможно наличие хрипов в легких, но у пациентов с легким течением астмы они могут отсутствовать. Отсутствие хрипов также возможно у пациентов с тяжелой астмой из-за недостаточного поступления воздуха в легкие.
- Цианоз губ и пальцев может выявляться при тяжелой астме и гипоксемии.

### Крапивница и ангионевротический отек

- Крапивница обнаруживается в виде волдырей с окружающей их эритемой. При аллергической крапивнице волдыри держатся обычно от нескольких минут до нескольких часов. Крапивницу необходимо дифференцировать от васкулита, при котором волдыри могут сохраняться до 24 ч и более и оставляют после себя гиперпигментацию.
- АО выявляется в виде напряженного, чаще бледного отека, обычно с отсутствием зуда, эритемы и ямки при надавливании.

### Атопический дерматит

- Клиническая картина будет меняться в зависимости от тяжести заболевания. В менее тяжелых случаях кожа может быть нормальной, сухой или с эритематозными папулами. При тяжелом течении пациенты могут иметь выраженную сухость кожи, трещины, корки (табл. 2.31).
- У детей в кожный процесс часто вовлекаются голова и разгибательные поверхности конечностей, у детей старшего возраста и взрослых — сгибательные поверхности.

Таблица 2.31. Значение терминов, используемых при описании кожных высыпаний [54]

Тип высыпаний
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Эритема</b> — диффузное или локализованное покраснение (из-за активной или пассивной капиллярной гиперемии), исчезающее при надавливании предметным стеклом (диаскопией).</li> <li>■ <b>Пятно (макула)</b> — участок кожи с измененной окраской, на одном уровне с кожей, непальпируемый, различной формы, цвета и размера, не исчезающий при диаскопии.</li> <li>■ <b>Патч (patch)</b> — пятно более 1 см в диаметре.</li> <li>■ <b>Папула</b> — пальпируемое бесполое выступающее над поверхностью кожи образование, 1 см и менее, с окраской или без нее.</li> <li>■ <b>Волдырь (уртикарий)</b> — бледно-розовая папула или бляшка с плоской поверхностью, возникающая при отеке сосочкового слоя дермы и окруженная эритемой; недолговечен.</li> <li>■ <b>Везикула</b> (диаметр менее 0,5 см) и <b>пузырь</b> (булла, диаметр более 0,5 см) — отграниченная поверхностная полость различного цвета, приподнятая над уровнем кожи и содержащая жидкость.</li> <li>■ <b>Чешуйка</b> — отторгающиеся частицы рогового слоя эпидермиса, легко или трудно отделяемые; процесс отторжения чешуек называется шелушением.</li> </ul>
Характеристика элементов
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Количество:</b> единичные или множественные.</li> <li>■ <b>Цвет:</b> нормальный или патологическая пигментация.</li> <li>■ <b>Границы:</b> четкие или расплывчатые.</li> <li>■ <b>Форма:</b> правильная или неправильная, круглая, овальная и т.д.</li> <li>■ <b>Пальпация:</b> консистенция (мягкая, плотная, твердая, жесткая, флюктуация), температура (повышенная, пониженная), подвижность, болезненность, глубина залегания.</li> <li>■ <b>Расположение:</b> сгруппированные высыпания, беспорядочные.</li> <li>■ <b>Слияние элементов:</b> есть или нет.</li> <li>■ <b>Локализация:</b> симметричная или несимметричная, на открытых участках, в местах сдавления, в кожных складках и т.д.</li> <li>■ <b>Распространенность:</b> одиночный очаг, локализованная, регионарная, генерализованная.</li> </ul>

### 2.5.3. Тесты *in vivo* для диагностики IgE-связанных реакций гиперчувствительности немедленного типа

Результаты аллергологического тестирования должны оцениваться только в совокупности с данными анамнеза и физикального обследования. Не рекомендуется проведение аллергологических тестов без четких клинических показаний.

Главные тесты для оценки IgE-связанных реакций гиперчувствительности I типа включают кожное тести-

рование и определение специфических IgE *in vitro*.

#### 2.5.3.1. Кожное тестирование

##### Выбор метода

- Методы кожного тестирования с аллергенами: прик-тесты, скарификационные, аппликационные (патч-тесты) и внутрикожные тесты.

- **Скарификационные пробы** («scratch test», «тест царапиной») в настоящее время используются редко из-за низкой точности и возможных побочных реакций.
- **Внутрикожные тесты**, кроме некоторых случаев (яд перепончатокрылых насекомых, ЛС), не рекомендуются из-за высокого риска развития системной реакции и большой частоты ложноположительных результатов [57].

### Прик-тесты

Прик-тест («prick-test», тест уколом) — это доступный, быстрый, безопасный, минимально инвазивный, чувствительный и высокоспецифичный метод выявления сенсибилизации у больных с atopическими заболеваниями и диагностики IgE-связанных реакций (I тип иммунных реакций)<sup>А</sup> [3, 58]. Впервые описан в 1867 г. врачом Ч. Блэкли [56].

Прик-тесты широко используются для подтверждения сенсибилизации, вызванной основными группами аллергенов: бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми, грибковыми, пищевыми и некоторыми ЛС<sup>В</sup>. Они рекомендуются для диагностики ГНТ из-за высокой корреляции между симптомами и результатами тестов [3].

Руководящие документы Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ), ВОЗ (WHO) и Объединенного совета по аллергологии, астме и иммунологии США (US Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology) рекомендуют использовать прик-тесты как главный диагностический метод для выявления IgE-связанных аллергических заболеваний в совокупности с анамнезом и физикальным обследованием [20, 21].

Прик-тесты менее травматичны по сравнению со скарификационными пробами, требуют меньшей поверхно-

сти кожи, в силу чего больным ставят большее число проб и при этом в организм поступает минимальное количество аллергенов. Это единственный тест, который может применяться широко у детей любого возраста, в т.ч. и раннего, быстро и легко выполняется, не наносит ребенку серьезного повреждения, информативен для врача и родителей, дает низкий процент ложноположительных результатов.

**Возраст.** Хотя проведение прик-тестов обычно не зависит от возраста, пола и расы пациента, определенный возраст (дети до 2 лет и взрослые старше 65 лет) может влиять на интерпретацию результатов<sup>С</sup>.

Возраст пациента влияет на размер кожной реакции: положительные прик-тесты отмечены даже у младенцев (в т.ч. в 1 мес.) [22, 42], а в пожилом возрасте, наоборот, наблюдается уменьшение размера реакции [23].

**Сезонные различия в результатах прик-тестов.** Выбор сезона для проведения прик-тестов играет важную роль у сенсибилизированных к пыльце пациентов, у которых возможно увеличение волдыря и усиление кожной реакции при проведении теста соответствующими сезона пыления аллергенами [59].

**Менструальный цикл и влияние гормонов.** Положительные результаты прик-тестирования наиболее выражены при тестировании в середине цикла (14–15-й день) и у лиц с повышенным уровнем эстрадиола и лютеинизирующего гормона [15].

**Принцип постановки прик-тестов.** Принцип постановки прик-тестов основан на том, что нанесенный на/в кожу причинно-значимый аллерген вступает во взаимодействие с АПК и Т-лим-

фоцитами. В коже АПК представлены клетками Лангерганса и макрофагами. Результатом такого взаимодействия при наличии сенсибилизации является высвобождение медиаторов аллергии и развитие местной аллергической реакции, интенсивность которой фиксируется врачом-аллергологом в листе специфического аллергологического обследования.

**Перед проведением тестирования.** Необходимо спросить пациента о возможных предыдущих реакциях на тестирование. При наличии системных

реакций нужно рассмотреть возможность замены прик-тестов на исследование *in vitro*.

Необходимо узнать у пациента о принимаемых ЛС, которые могут влиять на проведение тестирования [62].

За 3–7 дней до кожного тестирования следует отменить антигистаминные препараты (в зависимости от вида препарата) и за 1 мес. — трициклические антидепрессанты, нанесение топических кортикостероидов на кожу внутренней поверхности предплечья — место постановки тестов — за 2–3 дня до тестирования (табл. 2.32).

Таблица 2.32. Препараты, которые оказывают подавляющее действие на кожное тестирование [3–8]

Препарат	Количество дней супрессии	Клиническая значимость
<b>I поколение антигистаминных препаратов</b>		
Хлорфенирамин	1–3	Да
Клемастин	1–10	Да
Дифенгидрамин	1–5	Да
Гидроксизин	1–10	Да
Прометазин	1–3	Да
<b>II поколение антигистаминных препаратов</b>		
Азеластин интраназальный	1–2	Да
Цетиризин	3–10	Да
Фексофенадин	1–5	Да
Лоратадин	3–10	Да
Дезлоратадин	3–10	Да
Левакабастин интраназальный	0	Нет
Левакабастин глазные капли	0	Нет
<b>Трициклические антидепрессанты и транквилизаторы</b>		
Дезипрамин	> 2	Да
Импрамин	> 10	Да
Доксепин	> 6	Да
Доксепин топический	> 11	Да
<b>Блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина</b>		
Ранитидин	0–1	Нет
<b>Антагонисты лейкотриеновых рецепторов</b>		
Монтелукаст	0	Нет
Зафирлукаст	0	Нет
<b>β<sub>2</sub>-агонисты</b>		
Ингаляционные	0	Нет
Системные	0	Нет
Формотерол	Неизвестно	

2.5

Препарат	Количество дней супрессии	Клиническая значимость
Салметерол	Неизвестно	
<b>Глюкокортикостероиды</b>		
Системные, коротким курсом	Супрессия нехарактерна	Возможна
Системные, длительным курсом (> 20 мг/сут, > 1 нед.)	Супрессия характерна	Да
Ингаляционные	0	Нет
Топические кожные	1–2	Да
<b>Прочие</b>		
Теофиллин	0	Нет
Кромоны	0	Нет
Кетотифен	> 5	Да
АСИТ		Нет

Средний срок отмены препаратов до проведения прик-тестов: гидроксизина и клемастина — 2–4 дня; ципрогептадина, дифенилгидрамина, хлорфенирамина, прометазина и всех короткодействующих антигистаминных препаратов (акривастин, левоцетиризин, лоратадин) и кетотифена — 7 дней; топических глюкокортикостероидов — 24–48 ч.

Пероральные глюкокортикостероиды (ГКС) в низких дозах при непродолжительном приеме, ингаляционные ГКС, кромоны для местного применения, бронходилататоры, H<sub>2</sub>-блокаторы не влияют (или оказывают крайне незначительное действие) на результаты кожных проб. Пероральные ГКС могут влиять на проведение тестов только при применении более 1 нед. [63].

**Выбор аллергенов для тестирования.** Для диагностики респираторной аллергии обычно достаточно ограниченного количества аэроаллергенов [60].

- **Клещи домашней пыли:** *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) и *Dermatophagoides farinae* (Der f). В большинстве случаев нет необходимости в оценке значения аллергенов других клещей, например *Euroglyphus maynei* (Eur m 1), т.к. они перекрестно реагируют с Der p и Der f.

- **Аллергены животных:** кошки (Fel d 1) и собаки (Can f 1). Аллергены перьев птиц, волос лошади и другие добавляются при необходимости. Аллергия к птицам встречается редко, чаще обнаруживается положительная реакция на Der p, содержащийся в перьевых подушках [61].

- **Пыльца:** достаточно использовать основные аллергены трав и 2–3 аллергена деревьев, которые наиболее часто встречаются в данной географической области, районе или стране. Поскольку между семействами большинства разновидностей пыльцы растений существуют перекрестные реакции, для тестирования часто достаточно выбрать по одному аллергену каждого вида.

- **Грибы:** *Alternaria alternata* и *Cladosporium*.

- **Яд перепончатокрылых:** тесты выполняются в условиях стационара с аллергенами яда наиболее распространенных насекомых: *Apis mellifera* (пчела), *Vespa spp.* (оса) и др.

- **Пищевые аллергены:** тесты проводятся с ограниченным количеством пищевых продуктов при данных анамнеза и физикального обследования, позволяющих заподозрить IgE-связанную реакцию на пищу.

Аллергены и диагностика аллергии



Рис. 2.2. Прик-тесты:

а — сразу после нанесения аллергенов; б — через 15 мин после нанесения аллергенов.

### Техника проведения прик-тестов

1. Перед проведением прик-тестирования кожу (предплечья или верхней части спины) обрабатывают спиртом и шариковой ручкой наносят отметки для тестируемых аллергенов. Реактивность кожи меняется в зависимости от места проведения. Верхняя и средняя часть спины более реактивна, чем нижняя, а кожа верхней части спины более чувствительна, чем предплечье. Чувствительность кожи предплечья уменьшается от локтевого сгиба к запястью [109].
2. Необходимо нанести на кожу для каждой помеченной области маленькую каплю тестируемых аллергенов (рис. 2.2). Рекомендуется наносить аллергены не более 5 см до запястья и 3 см до локтевой ямки. Расстояние между местами нанесения капель должно быть не менее 2,5–3,0 см для предотвращения слияния реакций [63].
3. При необходимости тестирования с большим количеством аллергенов их нужно располагать в виде двух параллельных рядов с расстоянием друг от друга 2–3 см, в некоторых случаях возможно выполнение тестирования на предплечьях обеих рук.
4. Далее на кожу наносится капля тест-контрольной жидкости (отрицательный контроль, физиологический 0,9% раствор) и капля раствора гистамина (положительный контроль, разведение 1 мг/мл) [64]. Контрольные пробы необходимо располагать на 4 см дальше от капель аллергенов и помечать знаками «+» и «-».
5. После этого одноразовым стерильным скарификатором (ланцетом или другим инструментом) под углом 45–60° повреждают эпидермис в области каждой капли. При проведении тестирования важно не повредить кровеносные сосуды. Для каждого раствора — отдельные стерильные скарификаторы. При выполнении прик-тестов повреждение наносят посредством укола, при скарификации — поверхностной царапины эпидермиса. Разновидностью прик-тестов является puncture-тест, при котором инструмент для прокола участка эпидермиса с аллергеном необходимо держать под углом 90° к коже.
6. Избыток аллергена необходимо удалить с помощью марли или салфетки приблизительно через 1 мин (это

никак не повлияет на интенсивность кожного ответа), избегая размазывания тестовых растворов на другие участки кожи [110].

7. При проведении теста аллерген у сенсibilизированного пациента связывается с АПК и специфическими IgE, приводя к высвобождению тучными клетками гистамина и других медиаторов. Следствием действия медиаторов (в первую очередь, гистамина) служит формирование эритемы, отека, зуда в месте прокола эпидермиса с находящимся на нем раствором аллергена.
8. После проведения тестирования необходимо убрать экстракты в холодильник и хранить согласно инструкции.

### Интерпретация результатов прик-тестов

Результаты кожных тестов оценивают через 15–20 мин от момента постановки. Диаметр волдыря и эритемы должен быть измерен и записан в миллиметрах, а также сопоставлен с положительным и отрицательным контролями<sup>В</sup> [64, 65].

Измеряется наибольший диаметр волдыря (отека) в миллиметрах, отмечается наличие окружающей эритемы (буквой «F», что значит «flare») или присутствие дополнительного волдыря, так называемого псевдоподия (буква «P», что значит «pseudopod»), либо обоих. Присутствие псевдоподия — признак высокой сенсibilизации. Например, можно записать ответ на аллерген пыльны 5\*5FP, что означает волдырь 5 × 5 мм с окружающей эритемой (F) и присутствием псевдоподия (P).

Иногда для более точной оценки следует измерить максимальный диаметр папулы, затем перпендикулярный к нему диаметр и определить

среднее значение (сложить полученные данные и разделить на 2).

У большинства пациентов прик-тест на гистамин обычно вызывает ответ 3\*3F–6\*6F. Тест-контроль должен быть отрицательным и не вызывать никакой реакции.

Главное правило при проведении кожных прик-тестов: положительным кожный тест считается при формировании волдыря с эритемой как минимум на 3 мм больше, чем отрицательный тест-контроль (тест-контроль 0, аллерген 3\*3F). Некоторые авторы допускают возможность положительной реакции в случае равнозначности реакции положительного контроля и аллергена [65, 66].

Качественное измерение (от 1+ до 4+; положительный или отрицательный) больше не рекомендуется использовать из-за разницы в субъективной оценке результатов между клиницистами<sup>В</sup> [111].

При тестировании детей в возрасте от нескольких месяцев до 2 лет положительный контроль оказывается обычно менее 3 мм. В этом случае можно повторить тест с разведением гистамина 10 мг/мл вместо 1 мг/мл [67].

После проведения прик-тестирования пациент должен оставаться под наблюдением врача не менее 20 мин, особенно если он относится к группе повышенного риска возникновения побочных реакций [64].

**Ограничения.** Кожные тесты могут быть неинформативны: при неправильном хранении аллергенов, при приеме антигистаминных и других ЛС, влияющих на выраженность кожной реакции (см. табл. 2.32), при наличии уртикарного дермографизма (в этом случае оба контроля обычно положительные) (табл. 2.33).

Таблица 2.33. Причины ложноотрицательных и ложноположительных результатов прик-тестов

**Ложноотрицательные результаты**

- Нарушения в методике проведения тестов.
- Различия между силой различных экстрактов аллергенов.
- Снижение реактивности в раннем детском возрасте.
- Индивидуальные различия в реактивности кожи.
- Неправильное хранение аллергенов, снижение потенции экстракта.
- Прием ЛС, подавляющих аллергическую реакцию (во время или перед прик-тестами).
- Ложноотрицательные результаты часто возникают на некоторые пищевые продукты (например, сою) [42].

**Ложноположительные результаты**

- Использование аллергенов с дефектами приготовления (измененные pH или осмолярность, ирританты с низкой молекулярной массой).
- Кожная гиперреактивность (дермографизм).
- Определенные пищевые продукты: пшеница, рыба, соя (20–30% случаев).
- Нарушения в методике проведения тестов [78].
- Латентная сенсibilизация (пока без клинических симптомов или после их разрешения).
- Нестандартизованные аллергены.

Результаты прик-тестов также зависят от умения тестирующего, инструментов для тестов, цвета кожи пациента, кожной реактивности на день теста, силы экстрактов аллергенов<sup>c</sup>. Чувствительность кожи увеличивается после сезона пыления и затем уменьшается к началу следующего сезона. Этот эффект имеет особую важность для проведения прик-тестов у пациентов с низкой чувствительностью [24].

Не рекомендуется проводить прик-тесты у пациентов с уртикарным дермографизмом (возникновение волдырей при раздражении кожи) или распространенными заболеваниями кожи.

Ложноположительные результаты прик-тестов (в т.ч. и положительный тест-контроль) могут быть связаны кроме дермографизма с ирритантными реакциями или неспецифическим расширением от соседней сильной реакции.

Ложноположительные результаты могут появиться при тестировании с аллергенами пыльцы у пациентов с аллергией к яду пчел из-за перекрестных реакций<sup>c</sup> [3].

Ложноотрицательные результаты (в т.ч. и отрицательный гистамин) могут быть обусловлены:

- экстрактами слабой силы (потенции);
- ЛС, влияющими на реакцию;
- заболеваниями, влияющими на реакцию;
- неправильной техникой проведения (например, отсутствие пункции или она недостаточная).

Иногда прик-тесты могут быть отрицательны при рините и/или конъюнктивите даже при выраженных свидетельствах в пользу аллергии из анамнеза. Это происходит из-за ограничения сенсibilизации только в области органа-мишени.

Во всех сомнительных случаях прик-тесты необходимо повторить или подтвердить другими исследованиями перед принятием окончательного решения и установления диагноза (например, определением специфических IgE *in vitro*, назальными и/или конъюнктивальными провокационными тестами).

По данным David [57], ложноотрицательные результаты прик-тестов встречаются у 17% детей с поллинозом.





**Рис. 2.3.** Прик-прик-тесты:  
а — шаг 1: прокол свежего яблока;  
б — шаг 2: прокол кожи пациента

### Прик плюс прик-тесты

Прик-прик-тесты (P + P) проводятся со свежими пищевыми продуктами (например, фруктами, в т. ч. и экзотическими, овощами, гидролизатами); в некоторых случаях являются более информативными, чем использование стандартизованных аллергенов (см. разд. «Пищевая аллергия») [18, 68].

Пищевые продукты для прик-прик-тестов должны быть свежими и незамороженными (хранение пищи при температуре  $-16^{\circ}\text{C}$  может привести к потере аллергенных качеств) [69].

Прик-прик-тесты — безопасный и полезный диагностический метод.

#### **Техника прик-прик-тестирования**

1. Необходимо проколоть с помощью стерильного одноразового ланце-

та свежий пищевой продукт и сразу за этим — кожу пациента (тем самым перенося растворимые белки пищи), как и при обычных прик-тестах (рис. 2.3) [68].

2. При тестировании с жидкой пищей, например коровьим молоком и яйцом, нужно погрузить ланцет в жидкость, а затем проколоть кожу пациента.
3. С другими пищевыми продуктами, например пшеницей, возможно приготовление смеси из муки и кипяченой воды [70].
4. Для тестирования с латексом можно использовать латексную перчатку. Положительные результаты наблюдаются в 70% случаев [71].
5. Ложноположительные результаты возможны в случае пищевых продуктов, богатых гистамином или лектином.

**Безопасность.** Угрожающие жизни системные реакции при проведении прик-тестов возникают крайне редко<sup>С</sup>. Побочные реакции чаще ограничиваются местными проявлениями (отек, волдырь, зуд, гиперемия). Возможна реакция поздней фазы: появление эритемы и отека через 6–12 ч после теста и разрешение через 24–48 ч [3, 112].

### Противопоказания для проведения прик-тестирования

#### Относительные:

- Неконтролируемая БА, прием  $\beta$ -блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [3, 113].

- Обострение дерматита в области проведения тестов, уртикарный дермографизм, крапивница.
- Острые инфекционные заболевания.
- Беременность.

#### Абсолютные:

- Тяжелые поражения сердца, печени, почек, системы крови.
- Анафилактические реакции в анамнезе.

### Использование результатов прик-тестов в клинической практике

Результаты кожного тестирования позволяют разработать индивидуальные элиминационные режимы, а также наряду с данными аллергологического анамнеза определяют целесообразность проведения АСИТ (табл. 2.34).

Таблица 2.34. Преимущества и недостатки прик-тестирования

Преимущества
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Определение IgE-связанных реакций.</li> <li>■ Простая процедура тестирования.</li> <li>■ Высокая чувствительность метода.</li> <li>■ Быстрое получение результатов (в течение 15–20 мин).</li> <li>■ Требуется минимальное оборудование.</li> <li>■ Недорогой метод.</li> <li>■ Безопасный метод.</li> <li>■ Возможность тестирования с большим количеством аллергенов одновременно.</li> </ul>
Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Недостаточно аффективный метод для определения реакций ГЗТ.</li> <li>■ Инвазивный метод. Возможны болезненность, раздражение в месте инъекции, зависящие от кожной реактивности, техники проведения и возраста пациента.</li> <li>■ Проведение зависит от состояния кожи.</li> <li>■ Влияние ЛС.</li> <li>■ Возможны ложноположительные и ложноотрицательные реакции.</li> <li>■ Субъективная оценка результатов.</li> </ul>

Правильная интерпретация результатов прик-тестов осуществляется только в совокупности с характерной клинической картиной заболевания, данными анамнеза и физикального осмотра пациента. Положительные прик-тесты сами по себе не подтверждают клиническую реактивность на аллерген.

Из-за вероятности ложноположительных реакций прик-тесты на пи-

щевые продукты должны выполняться только при подозрении на IgE-связанную реакцию на пищу в соответствии с анамнезом. Тестирование должно ограничиваться только наиболее вероятными продуктами. Тестирование с большим количеством пищевых аллергенов без достаточной причины и подозрения на ПА редко информативно и надежно. Кожные прик-тесты не проводятся с пищевыми добавками.

Количество кожных тестов и применяемых аллергенов определяется в зависимости от возраста пациента, анамнеза заболевания, особенностей проживания, профессии и хобби. Рутинное использование большого количества аллергенов для тестирования или проведение ежегодных тестов не рекомендуются<sup>D</sup> [3].

Лист информированного согласия при проведении кожного тестирования см. в разд. «Приложения».

### Внутрикожные тесты

Внутрикожные (в/к) тесты используются в некоторых случаях для диагностики аллергических реакций при необходимости увеличить чувствительность к аллергену. Обычно они не требуются для диагностики ингаляционной аллергии при наличии стандартизованных экстрактов и возможности прик-тестирования [16]. В/к пробы имеют низкую специфичность, высокую степень риска развития побочных эффектов при постановке, часто вызывают ложноположительные реакции, поэтому в настоящее время для диагностики используются редко [7, 17].

#### Показания

- Пациенты с низкой кожной чувствительностью. В/к тестирование проводится, когда увеличение реактивности кожи — главная цель тестирования<sup>B</sup> [3].
- В/к тесты информативны для оценки анафилаксии, особенно на ЛС (например, пенициллин) и яд перепончатокрылых насекомых<sup>A</sup>. Тестирование на яд насекомых должно проводиться только у пациентов с соответствующей системной реакцией в анамнезе [114, 115].

#### Техника проведения

1. Перед в/к тестированием необходимо проведение прик-тестов для вы-

явления пациентов с высокой сенсибилизацией и риском развития системных реакций при в/к введении аллергена. Только в случае отрицательных прик-тестов возможно выполнение в/к тестов [3].

2. Для в/к тестов применяются малые объемы аллергенов (около 0,02–0,05 мл) с использованием шприца объемом 0,5–1,0 мл<sup>C</sup>. Инъекция осуществляется практически параллельно поверхности кожи. Экстракт аллергена вводится настолько поверхностно в кожу, насколько возможно, приводя к возникновению небольшого волдыря, обычно 2–3 мм в диаметре [116].
3. Как правило, для стартовой дозы в/к теста используется более сильное разведение аллергена (от  $10^{-2}$  до  $10^{-3}$ ), чем при прик-тестах<sup>C</sup> [109]. Однако для большинства аллергенов разведение 1:1000 при проведении в/к тестов недостаточно, чтобы оценить вероятность развития симптомов заболевания при натуральной экспозиции аллергена<sup>A</sup> [117].

#### Интерпретация результатов теста

Результаты в/к тестов оцениваются через 10–15 мин после инъекции, диаметр волдыря и эритемы должен быть записан в миллиметрах<sup>B</sup> [3]. Полученные значения сравниваются с диаметром начального волдыря и/или отрицательным тест-контролем.

В отличие от прик-тестов также проводится качественная оценка от 0 до 4+, где 0 — нет ответа, 2+ — эритема с волдырем менее 3 мм и 4+ — эритема с волдырем-псевдоподией более 3 мм.

Любая реакция больше, чем отрицательный тест-контроль, может указывать на присутствие специфических IgE. В то же время из-за увеличенной чувствительности очень маленькие положительные реакции могут не иметь клинического значения.

Многие аллергологи используют для определения положительного теста следующий критерий: увеличение в диаметре волдыря более чем на 3 мм по сравнению с начальным волдырем или тест-контролем [42].

### Клиническое значение внутрикожного тестирования

Диагностическая чувствительность в/к тестов обычно выше, чем у прик-тестов при тестировании на гиперчувствительность к пенициллину, яду насекомых или определенному классу ЛС (например, к инсулину, гепарину, миорелаксантам)<sup>C</sup> [3].

Отрицательный тест означает, что пациент может принимать пенициллин без риска выраженной реакции. Если тест положительный, требуется проведение провокационного теста и, в некоторых случаях, десенсибилизации (см. разд. «Лекарственная аллергия») [3].

**Важно:** при тестировании с другими антибиотиками (кроме группы пенициллина) отрицательный в/к тест не исключает возможность IgE-связанной гиперчувствительности. Положительный тест подтверждает IgE-связанную сенсibilизацию, но прогностическое значение такого результата пока неизвестно.

Проведение в/к тестирования с аллергенами яда перепончатокрылых насекомых необходимо только в случае отрицательных результатов прик-тестов и планировании АСИТ.

**Ограничения.** Результаты в/к тестов обычно отрицательны у пациентов с аллергией на яд насекомых при проявлениях анафилактической реакции<sup>C</sup> [118].

Повторные (> 2) в/к тестирования с пенициллином могут сенсibilизировать к нему некоторых пациентов<sup>C</sup> [119].

Проведение в/к тестирования не рекомендуется для ингаляционных и пищевых аллергенов из-за высокого риска ложноположительных результатов и вероятности развития системных реакций.

**Безопасность в/к тестирования.** Существует риск возникновения системных реакций при проведении в/к тестов. В ретроспективном исследовании было сообщено о 6 фатальных реакциях<sup>C</sup> [120, 121].

Важно во всех случаях проводить прескрининг с помощью прик-тестов, чтобы избежать угрожающих жизни реакций на в/к тестирование<sup>C</sup> [3].

Если прик-тесты по какой-либо причине выполнить не удастся, проведение в/к тестов необходимо начинать с высоких разведений аллергена ( $10^{-3}$  до  $10^{-5}$  г/мл). Особенно это важно при подозрении на повышенную гиперчувствительность к аллергену или при наличии анафилактических реакций в анамнезе<sup>D</sup> [3].

### Отсроченные реакции (реакции поздней фазы) на кожное тестирование

Отсроченные реакции — это продолжение ответа кожи пациента на прик-тесты или в/к тестирование, проявляющиеся обычно в виде эритемы, индурации и/или отека через 6–12 ч и более после тестирования<sup>B</sup> [112].

К этому может приводить воздействие различных аллергенов и других агентов, которые используются для кожного тестирования и запускают иммунный или неиммунный механизм развития отсроченных реакций<sup>B</sup> [3].

Отсроченные реакции обычно оцениваются между 6 и 12 ч после кожного тестирования. Обязательно измерение диаметра и/или области индурации или отека<sup>B</sup> [3, 112].

Хотя клиническое значение такого рода реакций все еще изучается, проведенные РКИ позволяют предположить, что снижение выраженности кожного ответа при отсроченных реакциях может соответствовать клиническому ответу на иммунотерапию<sup>®</sup> [122].

Применение ЛС, таких как ингибиторы кальциневрина, мизопростол, преднизолон и азеластин, перед выполнением кожных тестов частично или полностью может ингибировать отсроченный кожный ответ<sup>®</sup> [123].

### 2.5.3.2. Исследование функции внешнего дыхания

Исследование функции внешнего дыхания проводится с помощью пикфлоуметрии и/или спирометрии.

#### Показания

- Для подтверждения диагноза БА.
- У всех пациентов с хроническим кашлем и выделением мокроты, а также наличием факторов риска в анамнезе.
- Для выявления степени бронхиальной обструкции и ее обратимости.
- Для оценки бронхиальных провокационных тестов.
- Для динамического наблюдения за состоянием пациента.

#### Пикфлоуметрия

Пикфлоуметрия проводится для определения пиковой скорости выдоха (ПСВ) и служит простым тестом для оценки легочной функции и соотношения диагноза с правильными терапевтическими рекомендациями [93].

ПСВ — максимальная скорость потока воздуха при форсированном выдохе. Она может быть измерена с помощью специальных приборов, пикфлоуметров, которые обладают следующими достоинствами: низкая цена, портативность, удобство использования.

#### Техника проведения

Измерение ПСВ возможно как на приеме у врача, так и в домашних условиях [94]. Для домашнего применения рекомендовано 3-кратное измерение ПСВ (лучшая попытка заносится в дневник) утром и вечером каждый день в одно и то же время обычно на протяжении 2 нед.

Необходимо обучить пациента (особенно ребенка) правильной технике пикфлоуметрии (табл. 2.35).

Таблица 2.35. Техника проведения пикфлоуметрии

<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Измерение проводится стоя.</li> <li>■ Расположить индикатор прибора у начала шкалы.</li> <li>■ Глубоко вдохнуть.</li> <li>■ Плотно зажать губами загубник пикфлоуметра.</li> <li>■ Сделать максимально короткий и полный выдох (длительная экспирация нужна при спирометрии).</li> <li>■ Записать значение.</li> <li>■ Повторить процедуру еще 2 раза.</li> <li>■ Записать в дневник наилучшее (наивысшее) значение.</li> </ul>
--

#### Оценка результатов пикфлоуметрии

Дневной разброс показателей более чем на 15–20% является диагностическим признаком БА, а величина отклонения прямо пропорциональна тяжести заболевания.

- Астма легкой тяжести: ПСВ > 80%, дневной разброс менее 20%.
- Астма средней степени тяжести: ПСВ 60–80%, дневной разброс 20–30%.
- Астма тяжелой степени: ПСВ < 60%, дневной разброс более 30%.

#### Спирометрия

Спирометрия — измерение легочного объема при различных дыхательных маневрах. Выполняется по показаниям (например, при астме) у взрослых и детей старше 5 лет [95].

### Условия и техника проведения

- Пациент не должен применять бронходилататоры короткого действия в течение 6 ч (по возможности) и длительного действия в течение 24 ч.
- Пациент не должен курить в течение 1 ч до исследования.
- Необходимо записывать пол, возраст, рост пациента.
- Исследование обычно проводится в положении сидя, путем выполнения маневра форсированного длительного выдоха.
- Из трех попыток за конечный результат принимают лучшие показатели.

### Важные показатели

- Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) — объем воздуха, который может выдохнуть человек за 1-ю секунду при форсированном выдохе. Является значимым показателем обструкции дыхательных путей.
- Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — максимальный объем воздуха, который может выдохнуть человек после форсированного выдоха. Во многих случаях зависит от пола, возраста, роста пациента.
- Индекс Тиффно — отношение  $ОФВ_1$  и ФЖЕЛ. По индексу Тиффно определяется бронхиальная обструкция (< 80 %) и ее степень.
- $МОС_{25-75}$  — максимальная объемная скорость в средней части экспираторного маневра. Показатель важен для оценки состояния мелких бронхов.

### Бронходилатационный тест

Данный тест проводится при первичном обследовании вне обострения заболевания для оценки изменения  $ОФВ_1$  после ингаляции бронхолитического ЛС и обратимости обструкции.

Одним из показаний также является исключение/подтверждение БА.

Нужно учитывать, что обратимость обструкции — величина переменная и у одного и того же пациента может быть разной в периоды обострения и ремиссии заболевания.

В качестве ЛС можно использовать в дозированных ингаляторах  $\beta_2$ -агонисты короткого действия (сальбутамол или фенотерол) с измерением ответа через 15–30 мин или антихолинергические препараты (АХП, ипратропия бромид) с измерением ответа через 30–45 мин.

Оценка теста проводится по формуле:  $ОФВ_1 (\%) = (ОФВ_{1\text{после}} (\text{мл}) - ОФВ_{1\text{до}} (\text{мл}) \times 100\%) / ОФВ_{1\text{до}}$ . Более простым способом является измерение бронходилатационного ответа по абсолютному приросту  $ОФВ_1$  (в мл):

$$ОФВ_1 (\text{мл}) = ОФВ_{1\text{после}} (\text{мл}) - ОФВ_{1\text{до}} (\text{мл}).$$

Величина прироста  $ОФВ_1 > 15\%$  (по данным некоторых авторов — более 12% [162]) от должного или более 200 мл признана в качестве маркера положительного теста, и получение такого прироста свидетельствует об обратимой обструкции [42].

Важно помнить, что у пациента с незначительной степенью обструкции или ее отсутствием может не быть никакой обратимости после назначения бронхолитиков. В таких случаях для выявления гиперреактивности рекомендуется выполнить провокационный тест.

### 2.5.3.3. Провокационные тесты

Провокационный тест («challenge test») — метод выявления сенсибилизации, основанный на введении аллергена в орган-мишень. Респираторные провокационные тесты (назальный, конъюнктивальный, бронхиальный) служат объективным «золотым стандартом» определения значимой клинической гиперчувствительности<sup>8</sup> [151–154]. Другие провокационные тесты,

результаты которых иногда необходимы для подтверждения или исключения аллергопатологии: профессиональный, физический, пищевой.

Провокационные тесты проводятся в случае неясности или сомнения в диагнозе (тесты второго диагностического уровня), при несоответствии данных анамнеза и результатов аллергологических тестов, особенно *in vivo* (например, у пациентов с историей поллиноза и отрицательными прик-тестами), по строгим показаниям врачами аллергологами-иммунологами в аллергологических кабинетах и отделениях (стационарах), оснащенных всем необходимым для оказания неотложной помощи в случае развития тяжелых реакций.

У детей проведение провокационных тестов ограничено. Возможно выполнение провокационных тестов у детей в возрасте не менее 5–7 лет опытными специалистами в условиях стационара [42].

«Золотым стандартом» диагностики ПА считается двойная слепая плацебо-контролируемая пероральная пищевая провокационная проба, которую впервые предложил в 1950 г. Loveless [1] и в 1976 г. модифицировал May [2]. Отрицательный результат, полученный при этой пробе, всегда должен быть подтвержден последующей открытой провокационной пробой (см. разд. «Пищевая аллергия»).

### Конъюнктивальный провокационный тест

Тест впервые был продемонстрирован Blackley [56, 83]; применяется при подозрении на аллергический конъюнктивит, но в некоторых случаях также может быть полезен и для диагностики АР<sup>®</sup> [3].

#### **Показания**

- Подтвердить сенсибилизацию к определенному аллергену.

- Оценить степень чувствительности органа-мишени.
- Оценить эффект от медикаментозной и иммунотерапии.

#### **Техника проведения**

1. Необходимо усадить или уложить (в случае с некоторыми детьми) пациента.
2. Затем нужно попросить пациента посмотреть вверх и не тереть глаза при наличии зуда.
3. Нанести каплю 0,9% физиологического раствора в нижний конъюнктивальный мешок, чтобы исключить неспецифическую реактивность.
4. Если реакция отсутствует в течение 10 мин, то каждые следующие 10–15 мин капли раствора аллергена наносятся в увеличивающейся концентрации (обычно от 1:10<sup>4</sup>–1:10<sup>5</sup> до 1:10 и более) до появления положительной реакции [84, 85]. Тест с увеличенной концентрацией аллергена проводится только при отсутствии реакции на предыдущее разведение. Конъюнктура другого глаза является контролем.
5. Тест оценивается по появлению симптомов, которые выявляются обычно через несколько минут [85]: зуд, отек в области глаз, покраснение глаз, слезотечение<sup>®</sup>.
6. Возможен сбор слез и обследование на воспалительные медиаторы и клетки-маркеры [85].
7. В конце теста конъюнктивальный мешок промывается физиологическим раствором.

#### **Назальный**

### провокационный тест

Назальный провокационный тест проводится при сомнении в диагнозе и, в некоторых случаях, для оценки эффективности терапии<sup>®</sup> [124, 125] (табл. 2.36).

**Таблица 2.36.** Положительные аспекты и ограничения назального провокационного теста

Положительные аспекты
■ Отсутствие бронхолегочных осложнений при проведении теста [89].
■ Соответствие с результатами прик-тестов — 97,8%, с определением уровня специфических IgE — 98,8% и с данными конъюнктивального теста — 100% [90].
■ Полезен при невозможности проведения прик-тестов или при отрицательных результатах кожного тестирования и РАСТ.
■ Адекватный контроль эффективности АСИТ, особенно у детей.
Ограничения
■ Трудности проведения риноманометрии у детей раннего возраста [86].
■ Затраты времени, т.к. тест проводится только с одним аллергеном в день.
■ Невозможность проведения при симптомах ринита.
■ Возможны системные реакции.
■ Может проводиться только через 6 нед. после окончания сезона поллинозиса из-за «priming»-эффекта (снижение концентрации провоцирующего аллергена при назальном тесте, необходимой для возникновения реакции вне сезона пыления).
■ Сопутствующие заболевания могут привести к неправильной интерпретации результатов теста.

Перед тестом пациенту необходимо отменить прием некоторых ЛС, как и при прик-тестировании [86].

Слизистая оболочка полости носа должна быть осмотрена для исключения возможных неспецифических симптомов.

Для оценки теста возможно использование риноманометрии.

#### Техника проведения

1. Перед началом теста проводится оценка сопротивления прохождения воздуха в полости носа с помощью риноманометра (среднее

значение как минимум пяти измерений). Для контроля также можно использовать физиологический раствор, как и в случае с конъюнктивальным тестом.

2. Затем необходимо закапать в носовую ход пациента 0,2–0,5 мл экстракта аллергена в разведении 1:10 000–1:1000.

3. При отсутствии реакции нужно закапывать увеличенную в несколько раз концентрацию аллергена каждые 15 мин до максимального значения (обычно не более 1:10).

4. Тест оценивается по появлению назальных симптомов (зуд, ринорея, чиханье, заложенность и др.), показаний риноманометрии и определению медиаторов воспаления в назальном секрете<sup>В</sup> [3].

5. Положительный результат теста, оцененный с помощью риноманометра, характеризуется увеличением носового сопротивления более 400% или снижением потока воздуха более 50%.

6. Через 6–8 ч необходима повторная оценка теста для исключения отсроченных реакций [87].

7. В конце теста полость носа промывают физиологическим раствором.

#### Бронхиальный провокационный тест

В большинстве случаев проведение бронхиального провокационного теста позволяет оценить гиперчувствительность нижних дыхательных путей при неясном диагнозе<sup>В</sup> [126] (табл. 2.37).



**Таблица 2.37. Положительные аспекты и ограничения бронхиального провокационного теста**

Положительные аспекты	
■	Важный диагностический метод при наличии атипичных симптомов (хронический кашель, кашлевой вариант астмы, диспноэ), для подтверждения/исключения диагноза астмы, бронхиальной гиперреактивности.
■	Полезен при оценке эффективности/неэффективности противоастматических ЛС, АСИТ.
■	При правильном проведении безопасен и надежен.
Ограничения	
■	Не для рутинного использования из-за временных затрат и возможности получения более полезной информации в менее инвазивных тестах.
■	Менее надежен и полезен при других заболеваниях дыхательной системы (например, инфекционный бронхит, муковисцидоз и др.).
■	Для проведения необходимы специальные условия и оборудование.
■	Положительный результат может помочь в диагностике астмы, хотя некоторые другие заболевания также бывают связаны с бронхиальной гиперреактивностью (например, ОРВИ) [91].

В качестве бронхоконстрикторных агентов при проведении теста можно использовать иммунные (аллергены) и неиммунные стимулы (ацетилхолин, метахолин, гистамин, карбахол, холодный воздух, физическая нагрузка и гипервентиляция). Выбор агента осуществляется в зависимости от цели исследования.

Необходимо знать точные дозы и концентрации провокационных стимулов, чтобы обеспечить безопасность теста и получить надежные результаты.

**Описание методики проведения бронхиального теста у взрослых.** Рекомендации по проведению данного теста включают отмену некоторых ЛС перед тестом (табл. 2.38), определение начальной дозы аллергена с помощью кожного теста и теста с метахолином,  $ОФВ_1 \geq 70\%$ , длительность экспозиции аллергена, измерение  $ОФВ_1$  в интервалах после экспозиции, внимательное наблюдение за отсроченными реакциями, сопоставление с плацебо-контролируемым тестом, проведенным за день до специфической провокации [3, 126].

**Таблица 2.38. Факторы, которые могут влиять на результаты бронхиального провокационного теста [88]**

Фактор/препарат	Время отмены перед тестом	Увеличение или уменьшение реактивности бронхов
Контакт с аллергенами с отсроченным действием	1–3 нед.	↑
Табачный дым	2–4 ч	↑
Инфекции нижнего и верхнего дыхательных путей	6 нед.	↑
Вакцинация от гриппа или краснухи	3–6 нед.	↑
АХП	18–24 ч	↓
Антигистаминные препараты	48–72 ч	↓
$\beta_2$ -агонисты	4–12 ч	↓
ГКС	Неизвестно	↓
Теофиллин и его производные	12–48 ч	↓
Время суток	—	Увеличение реактивности вечером и ночью

Тест проводится только с одним агентом в день, и если у пациента появились отсроченные реакции после теста, следующая провокация должна проводиться не ранее чем через неделю во избежание ложноположительных результатов из-за неспецифической реактивности.

### Показания

- БА, гиперреактивность бронхов, сомнения в диагнозе.
- При наличии симптомов астмы и нормальных результатов спирометрии и других тестов.
- При подозрении на кашлевой вариант астмы.
- Оценка тяжести бронхиальной гиперреактивности и ее мониторирование.

### Техника проведения

1. Методы ингаляции провокационного агента: продолжительная (обычно в течение 2 мин) аэрозольная ингаляция при спокойном дыхании и метод с выполнением 5 глубоких вдохов. Результаты и воспроизводимость обоих методов близки.
2. Агенты вводятся поступенчато путем ингаляций в увеличивающихся дозах. Результаты тестов анализируются путем построения кривых «доза-ответ», а также по динамике  $ОФВ_1$ .
3. Положительный результат теста: снижение  $ОФВ_1$  на 20% от исходного уровня, но все значения  $ОФВ_1 < 80\%$  должны рассматриваться как бронхообструкция [88].
4. Тест останавливается на провокационной дозе, вызывающей снижение  $ОФВ_1 \geq 20\%$ .

### Возможные побочные реакции

- Бронхоконстрикция.
- Выраженный кашель.

- Возможная индивидуальная чувствительность к провоцирующему агенту.

### Профессиональный провокационный тест

Проведение профессионального бронхиального провокационного теста требует специальных предосторожностей в связи с предполагаемой токсичностью подозреваемого аллергена (сенсibilизатора) и наличия специальных приборов для определения и контролирования количества провокационных субстанций, таких как пыль и потенциально ирригантные летучие агенты<sup>В</sup> [127].

Оценка самочувствия на работе и вдали от работы с помощью самостоятельной серийной пикфлоуметрии (ПСВ) или измерения  $ОФВ_1$  является практичным клиническим методом для оценки профессиональной астмы в проспективном наблюдении за рабочим на работе и вдали от нее<sup>В</sup> [128].

### Физический провокационный тест

Физический провокационный тест применяется у пациентов, страдающих астмой физического усилия и некоторыми другими формами астмы, при которых фактором обострения заболевания является физическая нагрузка [92].

### Техника проведения

1. Пациенту необходимо побегать на беговой дорожке (тредмиле, велоэргометре) со скоростью 6–8 км/ч, при которой ЧСС повышается до 85% от предельно допустимой, в течение 6–8 мин с максимальным наклоном дорожки 5%, с соблюдением следующих условий окружающей среды: сухость в помещении, влажность менее 40% и температура около 22 °С [91].
2. Тест считается положительным при снижении ПСВ  $> 12\%$  или  $ОФВ_1 > 15\%$  в сопоставлении с базовыми значениями.

ями показателей пациента. Необходимо проводить спирометрию (пикфлоуметрию) через 1, 5, 10, 15 и 20 мин после окончания теста [92].

3. При появлении у пациента затрудненного дыхания, удушья, кашля тест необходимо прекратить и назначить препараты для купирования симптомов.

#### 2.5.3.4. Воспалительные биомаркеры верхнего и нижнего респираторных трактов

Для оценки воспалительного процесса можно использовать выделе-

ния из носа, мокроту, слюну, бронхоальвеолярную лаважную жидкость. В некоторых случаях это поможет определить специфический фенотип или оценить тяжесть заболевания. Бронхоальвеолярный лаваж, получаемый с помощью бронхоскопии, используется в фенотипировании астмы. Наличие лимфоцитарного альвеолита с увеличенным количеством лимфоцитов CD8<sup>+</sup> поможет предположить диагноз гиперсенситивного пневмонита<sup>В</sup> [129, 130].

### 2.5.4. Тесты *in vivo* для диагностики Т-связанных реакций гиперчувствительности замедленного типа

#### 2.5.4.1. Патч-тесты

Патч-тесты (апликационные накожные тесты) впервые продемонстрированы Jadassohn в 1896 г. как диагностический метод при аллергическом КД<sup>А</sup> [131].

В настоящее время данные тесты применяются при КД и АтД для диагностики специфического контактного агента<sup>С</sup> (см. разд. «Контактный дерматит» и «Атопический дерматит»). Проведение патч-тестов особенно важно в случае подозрения на профессиональные ирритантный и аллергический КД<sup>С</sup> [72].

Другие показания для проведения тестов: раздражение кожи при местном использовании медикаментов, включая ГКС, средств личной гигиены и косметики и т.п.<sup>С</sup> [132].

#### Подготовка пациента

Очень важно, чтобы кожа спины пациента была свободна от высыпаний дерматита, это позволит избежать ложноположительных результатов тестов. С другой стороны, если пациент

пользуется топическими ГКС на коже в области спины в течение 2 дней до теста<sup>А</sup>, принимает системные ГКС или иммуносупрессивные препараты, возрастает риск ложноотрицательных результатов [3, 132].

Необходимо инструктировать пациентов не мыться и не заниматься физической нагрузкой (во избежание потливости) на время проведения теста.

Некоторые местные реакции, возникающие при проведении патч-тестов, представляют трудности для дифференцировки и интерпретации и могут ошибочно быть приняты за положительные результаты. Наиболее часто такие реакции могут быть вызваны никелем, кобальтом, солями калия.

#### Техника проведения

1. Метод заключается в нанесении антигена (аллергена) на кожу в стандартизованных концентрациях на повязке (ленте) со связывающим веществом. Наиболее часто для аппликации используется кожа спины

(между позвоночником и лопаткой) из-за большей области кожи, доступной для исследования, хотя в некоторых случаях возможна постановка тестов и на коже верхних конечностей. Желательно обрабатывать область кожи с отсутствием или минимально выраженными высыпаниями [74]. Аппликация тестов на чистую кожу (предварительно очищенную с помощью воды и насухо вытертую) позволяет увеличить вероятность достоверных положительных результатов в 87% случаев [73].

2. Необходимо очертить контур тестовых областей флюоресцентной ручкой или фломастером.
3. После наложения повязки нужно объяснить пациенту, что тесты должны оставаться сухими вплоть до удаления. При тяжелом зуде, жжении или сильном раздражении кожи необходимо немедленно удалить тесты.
4. При подозрении на фотосенсибилизацию проводится аппликация двух комплектов серий фотоаллергенов и других подозреваемых агентов на обе стороны верхней части спины. Одна сторона облучается УФ-лучами (или пациент находится на солнце 10–30 мин) через 1–2 дня после нанесения. Оценка теста проводится еще через 2 дня. Точные интервалы облучения и дозы УФ могут различаться в разных аллергологических центрах [63, 72].
5. Варианты аппликационных тестов, используемых в странах Европы и США: Finn Chambers, Rapid Patch Test, Atopy Patch Test (APT), TRUE test; в России — «АллерТест». Тем не менее в России до сих пор недоступно большинство наборов аллергенов для тестирования больных с подозрением на аллергический КД, очень широко применяющихся в Европе и

США уже на протяжении нескольких десятилетий.

### Оценка результатов

Пациент должен прийти через 24–48 ч для первичной оценки реакции, которая проводится через 30 мин после удаления патч-теста (табл. 2.39, рис. 2.4).

Таблица 2.39. Балльная оценка результатов патч-тестов [76]

Вариант 1 (рекомендации ICDRG*)	Вариант 2
0 — нет изменений по сравнению с контролем	1 — эритема и отек кожи
1 — слабopоложительная реакция, не сливающаяся эритема и единичные папулы	2 — эритема, отек и несколько папул
2 — сильноположительная реакция, сливающаяся эритема, папулы, везикулы	3 — эритема, отек и папулы, покрывающие большую часть области теста
3 — выраженная положительная реакция, гиперемия, пузырьки, жжение	4 — эритема, отек и папулы, распространяющиеся за область теста, или везикулы

\* International Contact Dermatitis Research Group (Международное сообщество по исследованию КД).

Повторно тесты оцениваются через 48 ч после постановки, затем через 3 или 4 дня и, в некоторых случаях, дополнительно через 7 дней<sup>c</sup> [75].

Повторная оценка позволит отличить ирритантную реакцию от аллергического ответа и даст возможность определить положительный отсроченный ответ на аллергены. Обычно при первичной оценке (через 24–48 ч) ответ кожи на примерно 30% причинно-значимых аллергенов отрицательный, и лишь через 96 ч он становится положи-



**Рис. 2.4.** Патч-тесты: а — сразу после нанесения; б — оценка через 48 ч: реакция в области № 4, 8 и 12

тельным. С другой стороны, некоторые ирритантные реакции, положительные через 24–48 ч, исчезают спустя 96 ч при повторной оценке.

Частота положительных результатов патч-тестов уменьшается от раннего детского возраста к взрослому [73].

Патч-тесты особенно информативны у пациентов с четкой клинической картиной контактной аллергии и при тестировании с подозреваемыми химическими веществами<sup>с</sup> [3].

**Ограничения.** Основная сложность трактовки результатов теста заключается в дифференциации реакций между ирритантной и аллергической [19] (табл. 2.40). Ирритантная реакция кожи спины («angry back syndrome») после постановки тестов возникает в 6% случаев обычно у пациентов с длительным течением первичного дерматита<sup>с</sup> [133].

**Таблица 2.40.** Причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов патч-тестов [42]

Ложноположительные результаты	
■	Высокая концентрация или обильное количество тестового материала (также богатые гистамином пищевые продукты).
■	Гиперчувствительность кожи.
■	Использование ирритантного материала.
■	Кожные высыпания в активной фазе и/или микробная инфекция на коже в области теста.
Ложноотрицательные результаты	
■	Недостаточная пенетрация аллергена.
■	Недостаточная концентрация аллергена.
■	Низкий уровень сенсибилизации пациента.
■	Дефекты техники проведения [72].

Отрицательные результаты тестов могут быть даже при правильной постановке и подборе подозреваемых веществ из-за невозможности воссоздать

обстоятельства, при которых развивается дерматит (например, частое использование мыла с раздражающим действием, мытье рук с растворителями и др.)<sup>c</sup> [134].

Во всех случаях желательно проводить тестирование после улучшения кожного процесса [73].

У некоторых пациентов, длительно принимающих ГКС (например, преднизолон) более 20 мг в день или подвергающихся химиотерапии, может наблюдаться снижение или отсутствие ответа на причинно-значимые агенты при проведении патч-тестов.

Желательно не применять топические ГКС или ингибиторы кальциневрина на область предполагаемого нанесения патч-теста в течение 5–7 дней до тестирования. Системные антигистаминные препараты не влияют на результаты патч-тестов.

При тестировании распространенный аллергический КД как побочная реакция возникает редко, но необходимо помнить о возможности сенсибилизации пациента без предыдущей гиперчувствительности (например, при использовании растительных раздражителей, таких как сок плюща или дуба и анилиновые красители)<sup>b</sup> [135].

## 2.5.5. Тесты *in vitro* для диагностики IgE-связанных реакций гиперчувствительности немедленного типа

### 2.5.5.1. Определение уровня общего IgE

Уровень общего IgE может увеличиваться при многих заболеваниях (гипер-IgE-синдром — синдром Иова, селективный IgA-дефицит, синдром Вискотта—Олдрича, синдром Ди Джорджи, IgE-миелома), в т.ч. при аллергических реакциях и паразитарных инвазиях [25] (табл. 2.41). Поэтому в странах Европы и США его измерение практически не используется в настоящее время для скрининга или подтверждения аллергии [26].

Определение уровня общего IgE применяется при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе. Терапевтический ответ при этом заболевании оценивается с помощью нескольких измерений общего IgE<sup>b</sup> [3].

Уровень общего IgE необходим для определения показаний к проведению терапии омализумабом (Ксолар) и подбора начальной дозы препарата<sup>b</sup> [3].

Таблица 2.41. Аллергические и неаллергические причины, связанные с изменением уровня общего IgE в сыворотке крови [82]

Высокий уровень общего IgE
Болезнь Аддисона, АтД, аутоиммунные заболевания, трансплантация костного мозга, буллезный пемфигоид, ожоги, хронический акродерматит, курение, муковисцидоз, лекарственно-опосредованный интерстициальный нефрит, плетеновая энтеропатия, цирроз печени, ВИЧ-инфекция, аллергический бронхолегочный аспергиллез, цитомегаловирусный мононуклеоз, вирусные инфекции Эпштейна—Барр, лепра, коклюш, системный кандидоз, вирусные респираторные инфекции, синдром Кавасаки, нефротический синдром, неопластические заболевания, паразитарные инвазии, первичные иммунодефициты, пудьмонарный гемосидероз, ревматоидный артрит
Низкий уровень общего IgE
Семейный дефицит IgE с рецидивирующими синопульмонарными инфекциями, ВИЧ-1-инфекция, первичный билиарный цирроз

Около 30% пациентов с атопией имеют нормальный уровень IgE, некоторые больные (особенно астмой) могут иметь моносенсibilизацию, которая не отражается на уровне общего IgE, границы нормы очень вариабельны [3, 42].

Уровень общего IgE увеличивается у здоровых детей к 15 годам жизни и затем снижается с возрастом [77]. Некоторые авторы рекомендуют определять уровень общего IgE у детей с отягощенным анамнезом для определения предрасположенности к атопическим заболеваниям [42].

### 2.5.5.2. Определение уровня специфических IgE

Методы определения аллергенспецифических IgE<sup>A</sup> к аллергенам клещей домашней пыли и животных, грибковым, пыльцевым, пищевым и лекарственным аллергенам *in vitro* в сыворотке крови основаны на инструментальной оценке взаимодействия комплексов иммунореагентов-антигенов и антител (IgE) с использованием индикаторной метки (изотопной ферментной флюоресцентной и др.) с помощью РАСТ и иммуноферментного анализа (ИФА, твердофазного — ELISA) [27] (табл. 2.42).

Как и при проведении прик-тестов, оценка результатов уровня специфических IgE должна коррелировать с анамнезом, физикальным обследованием и, в некоторых случаях, симптомами, наблюдаемыми после натуральной или лабораторной экспозиции аллергенов<sup>B</sup>. Многие пациенты без симптомов аллергии могут иметь высокий уровень специфических IgE [3, 42].

Таблица 2.42. Преимущества и недостатки тестов *in vitro* в диагностике атопических заболеваний [81, 82]

Преимущества
■ Безопасность.
■ На проведение не влияет состояние кожи и принимаемые ЛС.
■ Не зависит от кооперации с пациентом (особенно с ребенком).
■ Хорошая воспроизводимость.
■ Элиминация ложноположительных и ложноотрицательных результатов прик-тестов.
■ Однократная инвазивность (однократный забор крови).
Недостатки
■ Более дорогой метод, чем прик-тесты.
■ Менее чувствительный, чем прик-тесты.
■ Проводится не во всех лабораториях.
■ Готовность результатов только через несколько дней.
■ Менее чувствительный при ПА.
■ Измеряются только циркулирующие IgE.
■ Имеют место перекрестные реакции между ингаляционными и пищевыми аллергенами.
■ Не распознаются небелковые антигены.

### Показания для исследования уровня специфических IgE<sup>B</sup>[3]

- У пациента имеются противопоказания к постановке кожных тестов.
- Противоречие между результатами прик-тестов и данными анамнеза.
- Больным с распространенными заболеваниями кожи и при выраженном дермографизме.
- В случае невозможности отмены препаратов, прием которых влияет на результаты кожного тестирования.
- При необходимости проведения обследования у больного, имевшего анафилаксию (особенно в первые 6 нед. после реакции).
- В случае, если ребенок грудного возраста или у пациента возникает выраженный дискомфорт при выполнении прик-тестов.

### Противопоказания и ограничения

Определение уровня специфических IgE не имеет ни прогностического, ни диагностического значения в качестве скрининга у новорожденных и для оценки риска развития анафилактических реакций на яд насекомых и пенициллины<sup>В</sup> [3].

Определение уровня специфических IgE обычно менее чувствительно, чем проведение кожных прик-тестов [28].

Уровень специфических IgE при пищевой и ингаляционной аллергии, при котором и выше которого у большинства пациентов появляются симптомы аллергического заболевания, все еще обсуждается. В настоящее время решено, что титр специфических IgE обычно не связан с тяжестью симптомов, т.к. последнее зависит не только от уровня IgE, но и от способности медиаторов аллергии к высвобождению, от ответа органа-мишени на действие медиаторов и от неспецифической гиперчувствительности. Тем не менее проведенные исследования подтверждают мнение, что более высокая концентрация специфических IgE в крови соответствует большему риску клинических проявлений [3]. Оценка значимости повышения концентрации сывороточного IgE зависит от метода исследования, вида аллергена, возраста пациента, характера заболевания. Некоторые лаборатории дают категорические рекомендации по оценке тестов. Например: «Повышение уровня IgE класса 2 и более указывает на наличие аллергии». Так оценивать результаты тестов нельзя.

При наличии у пациента в анамнезе анафилактической реакции на определенный пищевой продукт и отрицательном тестировании *in vitro* рекомендуется избегать употребления данного пищевого продукта [3].

Тестирование *in vitro* не рекомендуется проводить изолированно (без кож-

ного тестирования и сбора анамнеза) при подозрении на инсектную аллергию или лекарственную аллергию на пенициллины [3].

Причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов при определении уровня специфических IgE приведены в табл. 2.43.

**Таблица 2.43.** Причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов при определении уровня специфических IgE [42, 79]

#### Ложноположительные результаты

- Повышенный уровень общего IgE.
- Формирование иммунных комплексов IgG-IgE и генерация ложного связывания IgE.

#### Ложноотрицательные результаты

- Выработка специфических анти-IgE-антител класса G.
- При определении сенсibilизации к клещам домашней пыли другие аллергены клещей, отличные от Der p 1 и 2, могут доминировать и связывать около 50% от общего уровня IgE [80].
- Связывание специфических IgE с тучными клетками перед тем, как они обнаруживаются в сыворотке.

### 2.5.5.3. Определение аллергенспецифических IgG и их субклассов

Определение IgG и их субклассов при ПА не имеет клинического значения, не подтверждает диагноз и не должно выполняться [66]<sup>В</sup>. Данные антитела обнаруживаются и у неаллергиков.

Хотя некоторые исследователи отметили небольшое увеличение IgG4 во время проведения АСИТ ядом перепончатокрылых насекомых, подтверждение и оценка влияния этих значений на терапевтическую эффективность иммунотерапии еще не установлена<sup>С</sup> [136].



### 2.5.5.4. Гистаминовые и лейкотриеновые тесты

Измерение высвобождения гистамина и лейкотриенов из базофилов после инкубации с аллергеном — ценный исследовательский метод диагностики аллергии *in vitro*<sup>В</sup>, хотя данный метод используется лишь в некоторых крупных специализированных центрах [137–139].

Возможно измерение гистамина и его метаболита (N-метилгистамин) в моче через 24 ч после подозреваемых анафилактических реакций<sup>В</sup> [140].

### 2.5.5.5. Определение триптазы крови

Триптаза, особенно  $\beta$ -форма, может быть обнаружена в крови через 4 ч после анафилактической реакции (маркер анафилаксии)<sup>В</sup> [141].

Уровень  $\alpha$ - и  $\beta$ -форм триптазы увеличивается у пациентов с системным мастоцитозом<sup>А</sup> [141].

### 2.5.5.6. Выявление эозинофилии

Обнаружение эозинофилов в различных жидкостях организма высоко коррелирует с диагнозом АР, астмы и эозинофильного бронхита [60]<sup>В</sup>. Тем не менее необходимо учитывать, что обнаружение высокого уровня эозинофилов в крови может свидетельствовать в пользу другого заболевания (табл. 2.44).

Повышение уровня эозинофильного катионного протеина (маркер активации эозинофилов) и хемоаттрактантов в жидкостях организма — индикаторы аллергического воспаления<sup>В</sup> [64].

Таблица 2.44. Возможные причины эозинофилии

<b>Аллергические и псевдоаллергические заболевания</b>
Аллергический КД, АР, астма, васкулит, лекарственная и пищевая аллергия, синдром Стивенса—Джонсона, крапивница и АО и др.
<b>Иммунодефицитные состояния</b>
Хроническая гранулематозная болезнь, реакция отторжения трансплантата, гипер-IgE-синдром, селективный IgA-дефицит, синдром Вискотта—Олдрича
<b>Паразитарные инвазии</b>
Амебиаз, анкилостомоз, аскаридоз, эхинококкоз, токсокароз и др.
<b>Заболевания кожи</b>
Буллезный пемфигоид, слизисто-кожный кандидоз, ангиолимфоидная гиперплазия, герпетический дерматит Дюринга, герпетическая инфекция, ихтиоз, псориаз и др.
<b>Заболевания ЖКТ</b>
Болезнь Крона, эозинофильный гастроэнтерит, язвенный колит и др.
<b>Инфекционные заболевания</b>
Бруцеллез, хламидийные инфекции, мононуклеоз и др.
<b>Аутоиммунные заболевания</b>
Дерматомиозит, синдром Фелти, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системная склеродерма
<b>Неопластические и миелопролиферативные заболевания</b>
Острая лимфоцитарная лейкемия, ангиоиммунобластическая лимфаденопатия, карциноматоз, эозинофильная гранулема, гистиоцитоз, системный мастоцитоз и др.
<b>Гематологические заболевания</b>
Полицитемия, постспленэктомический синдром, перцинозная анемия и др.
<b>Гормональный дисбаланс</b>
Микседема, тиреотоксикоз и др.
<b>Другие заболевания</b>
Склеродермоподобный синдром, синдром Гудпасчера, наследственная эозинофилия, гипоксия, перитонеальный диализ, саркоидоз, туберкулез и др.

### 2.5.6. Тесты *in vitro* для диагностики Т-связанных реакций гиперчувствительности замедленного типа

К данным тестам относятся простые и экономичные исследования, включающие определение абсолютного числа

лимфоцитов, абсолютного количества Т-клеток CD4<sup>+</sup> и соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> [3].

### 2.5.7. Другие диагностические иммунологические исследования

**Иммунно-связанные гаммапатии.** Обнаружение патологических белков в моче и крови, включая криоглобулины, может быть связано с некоторыми патологическими иммунными синдромами<sup>В</sup> [143].

**Неспецифические тесты для определения функционирования иммунной системы.** Общий анализ крови, СОЭ, С-реактивный белок (СРБ).

**Активация комплемента.** Оценка активации комплемента и выявление

снижения С3- и С4-компонентов может указывать на недостаточность системы комплемента, реакции на ЛС или присутствие циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), которое часто связано с увеличением сывороточных криоглобулинов и связыванием С1q<sup>В</sup> [144].

**Аутоиммунная патология.** Определение различных аутоантител важно для диагностики заболеваний соединительной ткани, васкулитов и других ревматологических заболеваний (см. разд. «Крапивница»)<sup>В</sup> [145].

### 2.5.8. Методы с недоказанной эффективностью и безопасностью

Из-за отсутствия доказательств эффективности не рекомендуется применение цитотоксических тестов, реакций провокации-нейтрализации,

электрокожного тестирования, кинезиологии, придологии, анализа по волосам или определение пищеспецифических IgG и их субклассов<sup>В</sup> [146–150].

### 2.5.9. Особенности аллергологического обследования при беременности

Запрещено проводить при беременности кожное тестирование и осуществлять другие методы диагностики аллергических болезней *in vivo*, по-

скольку их выполнение может привести к обострению заболевания, что, в свою очередь, может отразиться на состоянии беременной и плода [3].

## 2.5.10. Общие рекомендации по проведению аллергообследования

Диагноз аллергического заболевания основывается на корреляции между клинической картиной заболевания, анамнезом и результатами исследований. Диагноз не может быть поставлен только на основании результатов кожного тестирования, тестов *in vitro* или других исследований [29].

Положительные кожные тесты или присутствие специфических IgE не обязательно свидетельствует, что симптомы связаны с IgE-обусловленной аллергией. Положительные кожные прик-тесты выявляются у 43% пациентов без симптомов при натуральной экспозиции с соответствующим аллер-

геном [30]. В некоторых длительных исследованиях появление положительных кожных тестов у таких пациентов предсказывало развитие аллергических заболеваний, включая астму [31].

При подозрении на ингаляционную аллергию результаты кожных прик-тестов служат диагностическим методом первой линии; при соответствующих данных анамнеза и симптомах потребность в назначении тестов *in vitro* обычно отсутствует (табл. 2.45). Определение уровня специфических IgE и проведение провокационных тестов необходимы при неясном диагнозе или сенсibilизации ко многим аллергенам [3, 42].

Таблица 2.45. Рекомендации по тестированию *in vitro* и *in vivo*

Аллергены	Клинические симптомы/диагноз	Специфические IgE	Прик-тесты	Внутрикожное тестирование
Яд насекомых и лекарственная аллергия	Крапивница, АО, тошнота, рвота, диарез, хрипы; анафилаксия	Дополнительно к в/к тестированию	Вместе с в/к тестированием	Предпочтение (но вначале проводятся прик-тесты)
Ингаляционные аллергены	АР, астма	Возможно	Предпочтение	Не рекомендуется
Пищевые аллергены	Крапивница, АО, тошнота, рвота, боль в животе, диарез, хрипы, анафилаксия	Возможно	Возможно	Не рекомендуется

2.5

## Принципы элиминации аллергенов и профилактики аллергических болезней

### 2.6.1. Общие рекомендации по уменьшению контакта или элиминации аллергена

Уменьшение или элиминация (устранение) контакта с аллергеном — первый и необходимый шаг в лечении больных аллергией<sup>А</sup> [96]. Показано, что полное устранение контакта с аллергеном (например, смена места жительства, пребывание в санатории или госпитале) позволяет уменьшить симптомы аллергических заболеваний [97, 98].

В некоторых случаях добиться полного исключения контакта с аллергеном невозможно, но в результате выполнения рекомендаций контакт с ним существенно ограничивается, а значит, облегчается течение болезни, снижается потребность в лекарствах.

Элиминация внутренних аллергенов проводится по двум основным направлениям: 1) пациент должен избегать контакта с аллергеном; 2) назначаются мероприятия по изменению (уменьшению) экспозиции аллергена в квартире (или другом жилище) пациента. В клинической практике более эффективно приоритетное использование второго метода [33].

Эффективность элиминационных мероприятий зависит от отношения врача, мотивации пациента, сопутствующей сенсibilизации к внешним аллергенам и правильной идентификации всех причинно-значимых аллергенов.

### 2.6.2. Рекомендации больному с бытовой сенсibilизацией

Для пациентов с персистирующей астмой, АР или АтД, у которых клинически предполагается роль аллергенов, в частности ингаляционных бытовых, необходимо осуществлять мероприятия, направленные на уменьшение концентрации аллергенов клещей домашней пыли<sup>А</sup> [97].

Хорошая вентиляция жилища уменьшает влажность, снижение

влажности в доме менее 50 % важно для контроля над концентрацией клещевых аллергенов и спор грибов. Тем не менее использование осушителей воздуха в спальне не обладает доказанной эффективностью и не рекомендуется для рутинного применения [3].

Рекомендуется использовать специальные салфетки для уборки пыли с различных поверхностей (удаление

резервуаров пыли). Для обеспечения лучших условий для чистки желательнее заменить ковры и ковровые покрытия на линолеум или паркет. Гардины и занавеси в спальне можно заменить на моющиеся жалюзи, мебель с тканевым покрытием — на кожаную или виниловую. Мягкие игрушки желательнее убрать из спальни пациента, при необходимости их можно стирать в горячей воде (60 °С) или замораживать в морозильной камере домашнего холодильника для уничтожения клещей [101].

Желательно применять для уборки жилища вакуумные пылесосы (если возможно, с HEPA-фильтром). Пациенты с аллергией к клещам домашней пыли должны избегать самостоятельного проведения уборки или присутствия при смене мешка пылесоса. При необходимости можно использовать медицинскую маску.

Возможно использование специальных средств для уничтожения клещей домашней пыли: чистящих салфеток, аэрозолей, противоклещевого постельного белья, спреев, стиральных порошков, противоклещевых средств для чистки ковров (на основе бензилбензоата — акарициды), для чистки пылесосов и т.п. Клещи домашней пыли также чувствительны к прямому действию солнечных лучей.

Результаты РКИ по наличию эффекта от использования акарицидов для снижения уровня клещей домашней пыли неоднозначны. Disodium octaborate tetrahydrate (DOT) безопасен для людей и эффективно убивает клещей. В одном исследовании однократная аппликация DOT в комбинации с уборкой вакуумным пылесосом эффективно снижала и популяцию клещей домашней пыли, и уровень их аллергенов [101].

Удаление резервуаров пыли (ковров, мебели, игрушек и т.д.) остается важной частью элиминационной про-

граммы, хотя иногда это достаточно трудно и экономически невыгодно для пациента.

Рекомендуется регулярно стирать постельное белье (1–2 раза в неделю) при температуре выше 55 °С для уничтожения клещей (стирка холодной водой уменьшает содержание клещевых аллергенов на 90%, а стирка горячей водой уничтожает клещей) [100]; использовать для чехлов непроницаемые для клещей ткани [99].

Применение специальных противоклещевых постельных принадлежностей, чехлов на матрасах, не пропускающих аллергены, способствует снижению концентрации клещей домашней пыли, но не приводит к значительному уменьшению симптомов АР<sup>А</sup>. В нескольких исследованиях было показано, что использование таких чехлов не было эффективной стратегией по снижению симптомов АР или астмы [33, 34]. С другой стороны, Morgan и соавт. было описано выраженное улучшение самочувствия у пациентов с сенсibilизацией к клещам домашней пыли при использовании таких чехлов как части комплексной индивидуализированной программы по элиминации аллергенов [35].

В качестве спального места подойдут подвесные койки (гамаки, раскладушки), которые легко моются и могут быть проветрены на воздухе и солнце. Не рекомендуется допускать в спальную комнату домашних животных.

Поскольку аллергены клещей домашней пыли не остаются в воздухе на длительный период, эффект от использования очистителей воздуха незначителен. Рутинное применение очистителей воздуха также не рекомендуется.

Важно использовать комплексный подход, т.к. большинство мер по элиминации, применяющихся по отдельности, оказывается нерентабельным и неэффективным<sup>А</sup> [42].

### 2.6.3. Рекомендации больному с аллергией к тараканам

У 33% пациентов, страдающих аллергической IgE-опосредованной БА и АР, имеющих гиперчувствительность к домашней пыли, выявляется аллергия к тараканам [156]. В этом случае необходимо рекомендовать пациентам проводить следующие мероприятия.

- Уничтожать тараканов [105]. Применение пестицидов может приводить к эрадикации тараканов. Тем не менее для этого лучше использовать ловушки, т.к. приманки, борная кислота, другие химические препараты могут выступать в роли раздражителей у больных астмой.
- Закопачивать места обитания тараканов (шпаклевка трещин в стенах, потолках, полах).
- Сделать недоступными для насекомых остатки пищи и воды. Пища должна находиться в закрытых местах и контейнерах.
- Осуществлять постоянный контроль за загрязненностью.
- Мыть пол водой с детергентами (специальными растворами) для удаления аллергенов.
- Загрязненные тараканами постельные принадлежности, шторы, покрытия должны быть тщательно вымыты.

### 2.6.4. Рекомендации больному с грибковой сенсibilизацией

#### Внутри дома [42, 106, 156]

- Использовать обогреватели, кондиционеры, вентиляторы для создания оптимальной влажности (< 50%), особенно на кухне, в ванной и спальне.
- Поскольку большинство спор грибов проникает извне, необходимо держать закрытыми окна и двери так долго, насколько возможно.
- Использовать осушители воздуха для помещений с высокой (> 50%) влажностью.
- Использовать 5% раствор аммония для обработки поверхностей в ванной комнате и других помещениях для уничтожения грибов.
- Внимательно осмотреть ковры, обои, мебель, систему кондиционирования и другую обстановку на предмет обнаружения плесневых грибов. При необходимости заменить ковровые покрытия на легко моющиеся поверхности, обои — на крашенные краской стены.

- Немедленно устранить любые утечки воды в доме для уменьшения высокой влажности.
- Возможно использование очистителей воздуха, особенно с HEPA-фильтрами.

#### Вне дома [42, 106, 156]

- Не принимать участие в садовых работах осенью и весной, т.к. именно лежащие листья и трава служат источником плесени в воздухе. Не находиться рядом с собранными или горящими листьями, заплесневелым сеном или соломой.
- Избегать посещения складов, зернохранилищ, строек.
- Для защиты от плесени поверхностей, подверженных воздействию высокой влажности снаружи и внутри помещений, разработаны специальные средства, которые поставляются в аптеки для пациентов с аллергией.

## 2.6.5. Рекомендации больному с поллинозом

2.6

- Ограничить пребывание на улице в сухую жаркую погоду и в дневные часы, т.к. именно в это время отмечается высокая концентрация пыльцевых аллергенов.
- В период цветения причинно-значимых растений следует воздерживаться от походов в лес, поездок за город; можно рекомендовать больным выезжать в другие климатические зоны, пользуясь календарем цветения растений различных регионов.
- При выходе на улицу необходимо использовать солнцезащитные очки, а при возвращении домой — промывать слизистые оболочки носа и глаз, принимать душ, особенно тщательно промывать волосы (наибольшая концентрация пыльцы).
- Желательно проводить в квартире влажную ежедневную уборку.
- Нужно ограничить или исключить (при наличии симптомов ПА) употребление в пищу пищевых продуктов с перекрестной реактивностью.
- Нельзя использовать фитопрепараты, пищевые добавки, косметические средства, содержащие причинно-значимую пыльцу и растительные экстракты.
- Желательно избегать занятий садоводством, стрижки газонов и другой активности, связанной с риском повышенной экспозиции пыльцы растений.
- Плотно закрывать окна в квартире и на работе во время сезона поллиноза, допустимо проводить проветривание в те часы, когда концентрация пыльцы в воздухе наименьшая (например, вечером). Форточки желательно закрывать смоченной в воде марлей, не открывать окна в машине [42, 106, 156].

## 2.6.6. Устранение контакта с аллергенами животных

Нужно помнить, что безаллергенных животных не существует. Лучший выход — удалить животное из дома и не заводить новых [102] (табл. 2.46). Удаление животного — единственный эффективный путь для снижения контакта с его аллергенами. После этого необходимо провести многократную тщательную уборку помещения для полного удаления следов слюны, экскрементов, перхоти, шерсти животного. Аллергены кошки сохраняются в жилом помещении даже после удаления животного в течение длительного времени (около 6 мес.)<sup>А</sup> [36, 101]. Если нельзя удалить животное из дома, желательно не допускать его в спальную комнату, если возможно — содержать животное вне дома.

Нужно указывать пациентам с аллергией на собак и кошек на необходимость мыть животное не менее 2 раз в неделю [103]. Эти рекомендации основаны на исследовании, показавшем снижение уровня аллергенов из шерсти и перхоти собаки при мытье животного (хотя концентрация аллергенов увеличивалась снова через 3–4 дня) [37]. Другие исследования, оценивавшие эффективность мытья животных, показали противоречивые результаты, и во всех случаях эффект от таких мероприятий оказывался временным [103]. Предлагаются специальные шампуни для мытья животных, которые удаляют перхоть и нейтрализуют ее аллергенные свойства, одновременно защищая от блох и клещей.

Таблица 2.46. Эффективность элиминационных мероприятий при рините и астме для некоторых внутренних («indoor») аллергенов [32]

Мероприятия	Доказательства влияния на уровень аллергена	Доказательства клинической эффективности
<b>Клещи домашней пыли</b>		
Убрать, мыть в горячей воде или замораживать мягкие игрушки	Нет	В
Убрать ковры	Некоторые	А
Использовать непроницаемые для клещей чехлы для подушек и одеял	Некоторые	А (взрослые)/В (дети)
Мыть постельное белье при температуре 55–60 °С	Некоторые	А
Использовать акарицидные средства	Слабые	А
Убрать максимум объектов, скапливающих пыль	Нет	В
Использовать вакуумные пылесосы с HEPA-фильтрами	Слабые	В
<b>Животные</b>		
Убрать животное из дома	Слабые	В
Держать животное вдали от спальни	Слабые	В
Использовать очиститель воздуха с HEPA-фильтром	Некоторые	В
Мыть животное	Слабые	В
Использовать вакуумные пылесосы с HEPA-фильтрами	Нет	В
Убрать ковры	Нет	В

Ковры, матрасы, покрытия необходимо подвергать регулярной вакуумной чистке. Возможно использование непроницаемых для аллергенов чехлов.

В одном исследовании было показано отсутствие эффекта от применения вакуумных пылесосов (даже с HEPA-фильтрами) для снижения уровня аллергенов кошки [104]. Наоборот, было отмечено некоторое увеличение их уровня после уборки.

Поскольку аллергены животных остаются в воздухе намного дол-

ше, чем аллергены клещей домашней пыли, эффект от использования очистителей воздуха в этом случае может быть лучше. Тем не менее доказательная информация, подтверждающая это предположение, пока отсутствует.

При выходе в школу, на работу надо сменить одежду, если в доме был контакт с домашним животным. Желательно не посещать цирк, зоопарк и дома, где есть животные, не пользоваться одеждой из шерсти, меха животного.

### 2.6.7. Гипоаллергенные диеты при пищевой аллергии

Проблема ПА наиболее актуальна для детей раннего возраста или больных с пыльцевой сенсibilизацией (перекрестная ПА).

Из питания больных должны быть исключены все продукты, являющиеся причиной обострения болезни, после получения четких доказательств



их значимости. Если роль пищевых продуктов доказана, то больному назначается строгая элиминационная диета (диета с полным исключени-

ем причинно-значимых продуктов, провоцирующих обострение болезни) (подробнее см. разд. «Пищевая аллергия»).

## 2.6.8. Устранение контакта с лекарственными аллергенами

Больным с лекарственной аллергией необходимо тщательно изучать состав всех ЛС, состоящих из нескольких компонентов, и внимательно знакомиться

с инструкцией, в которой описываются возможные перекрестные реакции препаратов (см. разд. «Лекарственная аллергия») [42].

## 2.6.9. Рекомендации больному с аллергической анафилаксией

- Необходимо уметь правильно пользоваться автоматическим инъектором для введения эпинефрина и постоянно носить его с собой.
- Нужно иметь под рукой номер мобильного телефона лечащего врача, к которому можно обратиться в любой момент за экстренной помощью.
- Всегда надо брать с собой бирку, браслет или «Паспорт больного с аллергическим заболеванием» с информацией о диагнозе.
- Собираясь путешествовать за границу, желателен взять специальную карточку, содержащую данные о пищевых, лекарственных аллергенах и аллергенах насекомых на языке той страны, которую пациент собирается посетить.
- Пациент должен стараться не привлекать насекомых и избегать их укусов (не пользоваться духами, не надевать яркую одежду, не употреблять на улице зрелые фрукты, не открывать окна в автомобиле во время езды).
- Пациенту необходимо научиться правильно оценивать информацию об ингредиентах приобретаемых полуфабрикатов, чтобы избежать контакта с пищевыми аллергенами.
- Если пациенту часто приходится принимать пищу вне дома, он должен удостовериться, что те блюда, которые он заказывает, не содержат аллергенных компонентов.
- На производстве необходимо избегать контакта с ингаляционными/кожными аллергенами; так, распространение частиц латекса по воздуху можно предотвратить, используя латексные перчатки без талька [106].

## 2.6.10. Устранение контакта с воздушными поллютантами

К настоящему времени из-за методологических проблем отсутствуют исследования, демонстриру-

ющие эффективность измерения контроля факторов окружающей среды<sup>В</sup> [42].

## 2.6.11. Профилактика аллергических болезней

Выделяют первичную, вторичную и третичную профилактику аллергии. **Первичная профилактика** подразумевает предотвращение иммунной сенсибилизации (т.е. подавление выработки IgE). **Вторичная профилактика** направлена на предупреждение развития аллергии на фоне сформировавшейся иммунной сенсибилизации (например, недопущение прогрессирования риноконъюнктивита в более тяжелую патологию, а именно в БА). **Третичная профилактика** состоит в лечении аллергических заболеваний и предупреждении тяжелого рецидивирующего течения аллергических болезней: элиминация аллергенов и применение наиболее эффективных и безопасных препаратов у хорошо обученного пациента.

Факторы риска, приводящие к атопической гиперчувствительности у детей первых лет жизни перечислены в табл. 2.47, а риск развития аллергических заболеваний при отягощенном семейном анамнезе — в табл. 2.48.

**Первичная профилактика** для детей из групп риска включает следующие мероприятия [106] (рис. 2.5):

- Устранение контакта с профессиональными сенсибилизаторами и раздражающими веществами с первого месяца беременности<sup>Б</sup>.

- Прекращение активного и пассивного курения как фактора, способствующего ранней сенсибилизации ребенка<sup>А,Б</sup> [161]. Курение матери во время беременности оказывает тормозящее влияние на созревание легких плода, что способствует появлению эпизодов свистящего дыхания уже в младенчестве.
- Поддержание в помещении невысокой влажности (для предотвращения роста грибов)<sup>Б</sup> и уменьшение загрязненности воздуха помещения<sup>С</sup> [160].
- Естественное вскармливание (табл. 2.49) — важнейшее направление в профилактике развития атопической предрасположенности, которое необходимо сохранить как минимум до 4–6-го месяца жизни ребенка<sup>А,Б</sup> [157–159]. При этом кормящая мать не должна соблюдать никакой специальной диеты<sup>А</sup> [160]. Не рекомендовано введение прикорма до 4 мес. [160].
- При высоком риске аллергии у маленького ребенка необходимо максимально ограничить его контакт с ингаляционными аллергенами (аллергены клещей домашней пыли, тараканов, шерсти домашних животных)<sup>Б</sup> [160].
- Рекомендовано снижение массы тела для детей с избыточной массой тела для профилактики развития аллергии<sup>А</sup> [160].



**Рис. 2.5.** Алгоритм первичной профилактики астмы, поллиноза и атопического дерматита у детей с высоким и низким риском развития аллергии [160]

**Таблица 2.47.** Важные факторы, приводящие к атопической гиперчувствительности в первые годы жизни у детей из группы высокого риска [49, 51]

Генетические и перинатальные факторы	Факторы окружающей среды
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Отягощенный семейный анамнез по атопии.</li> <li>■ Прием алкоголя матерью во время беременности.</li> <li>■ Курение во время беременности.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Питание в первые дни/месяцы жизни (контакт с аллергенами коровьего молока, яиц, другими пищевыми аллергенами).</li> <li>■ Отсутствие или уменьшение грудного вскармливания.</li> <li>■ Ранняя экспозиция к специфическим и неспецифическим факторам (терапия антибиотиками, присутствие животных дома, вирусные или бактериальные инфекции и др.).</li> </ul>
Неонатальные факторы	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Функциональная и анатомическая незрелость желудочно-кишечной системы.</li> <li>■ Дефицит секреторных IgA.</li> </ul>	

Таблица 2.48. Риск развития аллергических заболеваний при отягощенном семейном анамнезе [50]

Семейный анамнез	Риск, %
Оба родители атопики	40–60
Оба родители атопики с одинаковыми симптомами (заболеваниями)	50–80
Один родитель атопик	20–40
Один из родственников атопик	25–35
Отрицательный по атопии семейный анамнез	5–16

Таблица 2.49. Механизмы, по которым кормление грудью может отсрочить развитие атопических заболеваний у новорожденных и детей в раннем возрасте [42, 48]

- Защита от желудочно-кишечных и респираторных инфекций.
- Снижает контакт с антигеном в раннем детском возрасте.
- Стимулирует созревание слизистой оболочки кишечника, что ограничивает проникновение «свободных» антигенов.
- Передача клеточно-опосредованного иммунитета.
- Передача интерлейкинов.
- Усиление продукции секреторных IgA для исключения кишечной абсорбции макромолекул.
- Оказывает положительный эффект на микрофлору кишечника.

Вторичная профилактика включает следующие мероприятия [106]:

- Своевременное лечение атопической экземы у детей, что помогает предупредить респираторную аллергию<sup>D</sup>.
- Лечение заболеваний верхних дыхательных путей (риноконъюнктивита) с целью уменьшить риск развития астмы<sup>D</sup>.

- Минимизировать контакт маленьких детей, сенсibilизированных к антигенам клещей домашней пыли, тараканов или шерсти животных, с этими аллергенами, что позволит не допустить приступа аллергии<sup>B</sup>.
- Если у работников предприятия возникают симптомы аллергии, вызванные профессиональной аллергической сенсibilизацией, то необходимо их изолировать от воздействия профессиональных вредностей<sup>C</sup>.
- Проведение АСИТ.

Третичная профилактика включает [106]:

- Исключение из питания детей с доказанной аллергией к белкам коровьего молока продуктов, содержащих этот компонент. При докармливании используют гипоаллергенные смеси (если таковые имеются), что позволит лучше контролировать заболевание<sup>B</sup>.
- Полное устранение или максимальное ограничение контакта больных астмой, риноконъюнктивитом или экземой, сенсibilизированных к бытовым аллергенам (клещи домашней пыли, тараканы, шерсть животных), с этими факторами, что позволит лучше контролировать заболевание и предотвратить обострения<sup>B</sup>.
- Проведение фармакотерапии, эффекты которой были бы направлены против воспалительного процесса, составляющего основу патогенеза аллергических заболеваний<sup>A</sup>.
- При наличии сенсibilизации к препаратам, содержащим ацетилсалициловую кислоту, и к другим НПВС необходимо полное прекращение их приема<sup>C</sup>.

## Литература к разд. 2.3–2.6

341. *Loveless M.H.* Allergy for corn and its derivatives: experiments with a masked ingestion test for its diagnosis // *Allergy*. — 1950. — Vol. 21. — P. 500–509.
342. *May C.D.* Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to food in asthmatic children // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1976. — Vol. 58. — P. 500–515.
343. *Bernstein L.D., Li J.T.* Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2008. — Vol. 100(3). — P. 1–148.
344. *Long W.F., Taylor R.J., Wagner C.J., Leavengood D.C., Nelson H.S.* Skin test suppression by antihistamines and the development of subsensitivity // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1985. — Vol. 76. — P. 113–117.
345. *Cook T.J., MacQueen D.M., Wittig H.J. et al.* Degree and duration of skin test suppression and side effects with antihistamines: a double blind controlled study with five antihistamines // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1973. — Vol. 51. — P. 71–77.
346. *Phillips M.J., Meyrick Thomas R.H., Moodley I., Davies R.J.* A comparison of the in vivo effects of ketotifen, clemastine, chlorpheniramine and sodium cromoglycate on histamine and allergen induced weals in human skin // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1983. — Vol. 15. — P. 277–286.
347. *Imind M., Dirksen A., Nielsen N.H., Svendsen U.G.* Duration of the inhibitory activity on histamine-induced skin weals of sedative and non-sedative antihistamines // *Allergy*. — 1988. — Vol. 43. — P. 593–596.
348. *Simons F.E., Simons K.J.* Clinical pharmacology of new histamine H1 receptor antagonists // *Clin. Pharmacokinet.* — 1999. — Vol. 36. — P. 329–352.
349. *Menardo J.L., Bousquet J., Michel F.* Comparison of three prick test methods with the intradermal test and with the RAST in the diagnosis of mite allergy // *Ann Allergy*. — 1982. — Vol. 48. — P. 235–239.
350. *Nelson H.S., Kolehmainen C., Lahr J. et al.* A comparison of multiheaded devices for allergy skin testing [Letter to the Editor] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113. — P. 1218–1219.
351. *Norman P.S.* Allergy. In: Principles and Practice in Allergy: In Vivo Methods of Study of Allergy. Skin and Mucosal Tests, Techniques and Interpretation, 2nd edn. / E. Middleton, C.E. Reed, E.F. Ellis (eds.). — St. Louis: Mosby, 1983. — P. 295–302.
352. *Celedon J.C., Sredl D., Weiss S.T. et al.* Ethnicity and skin test reactivity to aeroallergens among asthmatic children in Connecticut // *Chest*. — 2004. — Vol. 125. — P. 85–92.
353. *Aas K.* Some variables in skin prick testing // *Allergy*. — 1980. — Vol. 35. — P. 250–252.
354. *Skamstrup Hansen K., Bindsløv-Jensen C., Skov P.S. et al.* Standardization of food allergen extracts for skin prick test // *J. Chromatogr. Biomed. Sci. Appl.* — 2001. — Vol. 756(1–2). — P. 57–69.
355. *Kirmaz C., Yuksel H., Mete N. et al.* Is the menstrual cycle affecting the skin prick test reactivity? // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* — 2004. — Vol. 22(4). — P. 197–203.
356. *Demoly P., Michel F., Bousquet J.* In vivo methods for study of allergy. Skin tests, techniques and interpretation. In: Allergy, principles and practice, 5th edn. / E. Middleton, C. Reed et al. (eds.). — St. Louis: Mosby Co., 1998. — P. 530–539.
357. *Lockey R.F., Benedict L.M., Turkeltaub P.C., Bukantz S.C.* Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST) // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1987. — Vol. 79. — P. 660–677.
358. *Romano A., Di Fonso M., Giuffreda F. et al.* Diagnostic work-up for food-dependent, exercise-induced anaphylaxis // *Allergy*. — 1995. — Vol. 50. — P. 817–824.
359. *Heinemann C., Schliemann-Willers S., Kelterer D. et al.* The atopy patch test — reproducibility and comparison of different evaluation methods // *Allergy*. — 2002. — Vol. 57. — P. 641–645.
360. EAACI Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology // *Allergy*. — 1993. — Vol. 48(Suppl. 14). — P. 48–82.
361. *Bousquet J., Lockey R., Malling H.* WHO Position Paper: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases // *Allergy*. — 1998. — Vol. 53.
362. *Menardo J.L., Bousquet J., Rodiere M., Astruc J., Michel F.B.* Skin test reactivity in infancy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1985. — Vol. 75. — P. 646–651.
363. *Skassa-Brociek W., Manderscheid J.C., Michel F.B., Bousquet J.* Skin test reactivity to histamine from infancy to old age // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1987. — Vol. 80. — P. 711–716.

364. *Haahtela T., Jokela H.* Influence of the pollen season on immediate skin test reactivity to common allergens // *Allergy*. — 1980. — Vol. 35. — P. 15-21.
365. *Zetterstrom O., Johansson S.G.* IgE concentrations measured by PRIST in serum of healthy adults and in patients with respiratory allergy. A diagnostic approach // *Allergy*. — 1981. — Vol. 36. — P. 537-547.
366. *Dylkewicz M.S., Fineman S.* Executive summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1998. — Vol. 81. — P. 463-468.
367. *Bousquet J., Chané P., Chanal I., Michel F.B.* Comparison between RAST and Pharmacia CAP system: a new automated specific IgE assay // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1990. — Vol. 85. — P. 1039-1043.
368. *Chinoy B., Yee E., Bahna S.L.* Skin testing versus radioallergen sorbent testing for indoor allergens // *Clin. Mol. Allergy*. — 2005. — Vol. 3. — P. 4.
369. *Eigenmann P.A.* Diagnosis of allergy syndromes: do symptoms always mean allergy? // *Allergy*. — 2005. — Vol. 60(Suppl. 79). — P. 6-9.
370. *Linblad J., Farr R.* The incidence of positive intradermal reactions and the demonstration of skin sensitizing antibody to extracts of ragweed and dust in humans without history of rhinitis or asthma // *J. Allergy*. — 1961. — Vol. 32. — P. 392.
371. *Hagy G.W., Settípane G.A.* Risk factors for developing asthma and allergic rhinitis. A 7-year follow-up study of college students // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1976. — Vol. 58. — P. 330-336.
372. *Custovic A., Wijk R.G.* The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA(2)LEN) // *Allergy*. — 2005. — Vol. 60. — P. 1112-1115.
373. *Terreehorst L., Hak E., Oosting A.J. et al.* Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergic rhinitis // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349(3). — P. 237-246.
374. *Woodcock A., Forster L., Matthews E. et al.* Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349(3). — P. 225-236.
375. *Morgan W.J., Crain E.F., Gruchalla R.S. et al.* Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma // *N. Engl. J. Med.* — Sep 9 2004. — Vol. 351(11). — P. 1068-1080.
376. *Wood R.A., Chapman M.D., Adkinson N.F. et al.* The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1989. — Vol. 83(4). — P. 730-734.
377. *Hodson T., Custovic A., Simpson A. et al.* Washing the dog reduces dog allergen levels, but the dog needs to be washed twice a week // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 103(4). — P. 581-585.
378. *Roitt L., Brostoff J., Male D.* *Immunology*. 5th edn. — London: Mosby-Year Book Europe, 1998.
379. *Wasserman S.I.* Chemical mediators of inflammation. In: *Allergic diseases from infancy to adulthood*, 2nd edn. / C.W. Bierman, D.S. Peariman (eds.) — Philadelphia: W.B. Saunders, 1988. — P. 64-74.
380. *Siraganian R.P.* Mechanisms of IgE-mediated hypersensitivity. In: *Allergy: principles and practice*, 4th edn. / E. Middleton Jr., C.E. Reed et al. (eds.) — St. Louis: C.V. Mosby, 1993. — P. 105-134.
381. *Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M.* (eds). *Allergy*, 2nd edn. — London: Gower Medical Publishing, 2001.
382. *Cantani A.* *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology*. — Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2008.
383. *Anand K.M., Routes J.M.* Hypersensitivity reactions, immediate, 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/136217-overview>.
384. *Xystrakis E., Boswell S.E., Hawrylowicz C.M.* T regulatory cells and the control of allergic disease // *Expert Opin. Biol. Ther.* — 2006. — Vol. 6(2). — P. 121-133.
385. *Lawson J.A., Senthilselvan A.* Asthma epidemiology: has the crisis passed? // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2005. — Vol. 11(1). — P. 79-84.
386. *Keller M.B., Lowenstein S.R.* Epidemiology of asthma // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 23(4). — P. 317-329.
387. *Gupta R., Sheikh A., Strachan D.P., Anderson H.R.* Time trends in allergic disorders in the UK // *Thorax*. — 2007. — Vol. 62(1). — P. 91-96.
388. *Bortolussi R., Howlett S., Rajaraman K., Halperin S.* Deficient priming activity of newborn cord blood-derived polymorphonuclear neutrophilic granulocytes with lipopolysaccharide and tumor necrosis factor- $\alpha$  triggered with

- formyl-methionyl-leucyl-phenylamine. // *Pediatr. Res.* — 1993. — Vol. 34. — P. 243-248.
389. *Cantani A., Businco L.* Prevention of atopic disease in at risk newborns // *Allergie Immunol.* — 1991. — Vol. 23. — P. 387-390.
390. *Kjellman N.I.M.* Atopic disease in seven-year-old children // *Acta Paediatr. Scand.* — 1977. — Vol. 66. — P. 465-471.
391. *Clough J.B.* Pre- and post-natal events leading to allergen sensitization // *Clin. Exp. Allergy.* — 1993. — Vol. 23. — P. 462-465.
392. *Businco L., Falconieri P., Zannino L. et al.* Presentazione dei risultati di uno studio policentrico epidemiologico delle malattie allergiche in eta evolutiva in Italia // *Notiz. Allergol.* — 1993. — Vol. 12. — P. 275-278.
393. *Fischer T.I., Hansen J., Kreilgerd B., Maibach H.I.* The science of patch test standardization // *Immunol. Clin. N. Am.* — 1989. — Vol. 9. — P. 417-434.
394. *Вулф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д.* Дерматология по Томасу Фицпатрику. — М.: Практика, 2007. — С. 25-31.
395. *Vierucci A., Monterisi N.* La diagnosi di allergia alimentare // *Pediatrica.* — 1988. — Vol. 4. — P. 9-19.
396. *Blackley C.* Experimental researches on the causes and nature of Catarrhus aestivus. — London: Bailliere, Tindall & Cox, 1873.
397. *David T.J.* Conventional allergy tests // *Arch. Dis. Child.* — 1991. — Vol. 66. — P. 281-282.
398. *Wagenpfeil S., Grabbe J., Jeep S., Czarnetzki B.M.* Reproducibility of skin prick test reactions to common allergen in patients with atopic eczema // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — Vol. 89. — P. 143-144.
399. *Oppenheimer J.J., Nelson H.S.* Seasonal variation in immediate skin test reactions // *Ann. Allergy.* — 1993. — Vol. 71. — P. 227-229.
400. *Blok G.J., Flikweert D.C., Nauta J.J.P. et al.* Diagnosis of IgE-mediated allergy in the upper respiratory tract // *Allergy.* — 1991. — Vol. 46. — P. 99-104.
401. *Jones K.P., Rolf S., Stingl C., Walters G.E., Davies B.H.* The allergenicity of feather bedding material // *Allergy.* — 2002. — Vol. 57. — P. 266.
402. *Canonica G.W., Ciprandi G.* Antiallergic drugs and the immune response // *Allergy.* — 1989. — Vol. 44. — P. 1-5.
403. *Maibach H.I., Dannaker C.J., Lahti A.* Contact skin allergy. In: *Allergy: principles and practice*, 4th edn. / E. Middleton Jr, C.E. Reed et al. (eds.) — St. Louis: C.V. Mosby, 1993. — P. 1605-1647.
404. *Dreborg S., Frew A.* Position paper: allergen standardization and skin tests // *Allergy.* — 1993. — Vol. 48(Suppl. 14). — P. 49-82.
405. *Peat J.K., Woolcock A.J.* Sensitivity to common allergens: relation to respiratory symptoms and bronchial hyper-responsiveness in children from three different climatic areas of Australia // *Clin. Exp. Allergy.* — 1991. — Vol. 21. — P. 573-582.
406. Commissione SIAIC. Position Statement Memorandum sulla diagnostica delle allergopatie // *G. Ital. Allergol. Immunol. Clin.* — 1992. — Vol. 2. — P. 351-370.
407. *Munardo J.L., Bousquet J., Rodiere M., Astruc J., Michel F.B.* Skin test reactivity in infancy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1985. — Vol. 75. — P. 646-651.
408. *Dreborg S., Foucard T.* Allergy to apple, carrot and potato in children with birch pollen allergy // *Allergy.* — 1983. — Vol. 38. — P. 167-172.
409. *Hannuksela M., Lahti A.* Immediate reactions to fruits and vegetables // *Contact Dermatitis.* — 1978. — Vol. 4. — P. 79-84.
410. *Cantani A., Micera M.* The prick by prick test is safe and reliable in 58 children with atopic dermatitis and food allergy // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2006. — Vol. 10(3). — P. 115-120.
411. *Novembre E., Bernardini R., Brizzi I. et al.* The prevalence of latex allergy in children seen in a university hospital allergy clinic // *Allergy.* — 1997. — Vol. 52. — P. 101-105.
412. *Bernstein I.L.* Proceedings of the task force on guidelines for standardizing old and new technologies for the diagnosis and treatment of allergic diseases // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1988. — Vol. 82. — P. 487-526.
413. *Seidenari S., Manzini B.M., Danese P., Giannetti A.* Positive patch tests to whole mite culture and purified mite extracts in patients with atopic dermatitis, asthma, and rhinitis // *Ann. Allergy.* — 1992. — Vol. 69. — P. 201-206.
414. *Langeveld-Wildschut E.G., van Marion A.M.W., Thepen T. et al.* Evaluation of variables influencing the atopy patch test // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 96. — P. 66-73.
415. *Oranje A.P., Bruijnzeel D.P., Stenveld H.J., Dieges P.H.* Immediate- and delayed-type contact hypersensitivity in children older than 5 years with atopic dermatitis: a pilot study comparing

- different tests // *Pediatr. Dermatol.* — 1994. — Vol. 11. — P. 209–215.
416. *Fischer T.L., Hansen J., Kreilgerd B., Maibach H.I.* The science of patch test standardization // *Immunol. Clin. N. Am.* — 1989. — Vol. 9. — P. 417–434.
417. *Cantani A., Micera M.* Epidemiology of atopy in 220 children: diagnostic reliability of skin prick tests, and total and specific IgE levels // *Minerva Pediatr.* — 2003. — Vol. 55. — P. 129–142.
418. *Koller D.Y., Pirker C., Jarisch R., Gutz M.* Influence of the histamine control on skin reactivity in skin testing // *Allergy.* — 1992. — Vol. 47. — P. 58–59.
419. *McCoy K.S., Castile R.G., Allen E.D. et al.* Functional residual capacity measurements by plethysmography and helium dilution in normal infants // *Pediatr. Pulmonol.* — 1995. — Vol. 19. — P. 282–290.
420. *Calkhoven P.G., Aalbers M., Schilte P.P.M. et al.* Newly generated IgE antibodies to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children are directed against components distinct from Der p I and Der p II // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1991. — Vol. 88. — P. 265–271.
421. *De Amici M., Colivicchi M., Monafò V.* Phadiatop-Paediatric, un nuovo test di screening per l'atopia: un paragone con i risultati del RAST // *Pediatr. Med. Chir.* — 1993. — Vol. 28. — P. 719–723.
422. *Weeke B., Poulsen L.K.* Diagnostic tests for allergy. In: *Allergy / S.T. Holgate, M.K. Church (eds).* — London: Gower Medical Publishing, 1993. — P. 11–14.
423. *Kulig M., Tacke U., Forster J. et al.* Serum IgE levels during the first 6 years of life // *J. Pediatr.* — 1999. — Vol. 134. — P. 453–458.
424. *Ciprandi G., Tosca M.A., Fasce L., Canonica G.W.* Allergen-specific conjunctival challenge in children with allergic asthma: a clinical tool // *Allergy.* — 1994. — Vol. 49. — P. 489–491.
425. *Rimes M., Gustafsson P.M., Kjellman N.I.M.* Conjunctival provocation test: high clinical reproducibility but little local temperature change // *Allergy.* — 1992. — Vol. 47. — P. 324–326.
426. *Bellioni P., Salvinelli F.* *Semeiotica Otorinolaringoiatrica.* — Rome: Verduci Editore, 1987.
427. *Druce H.M., Schumacher M.J.* Nasal provocation challenge. Report of the Committee on Upper Airway Allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1990. — Vol. 86. — P. 261–264.
428. *Weeke B., Madsen F., Frolund L.* Reproducibility of challenge tests at different times // *Chest.* — 1987. — Vol. 91(Suppl.). — P. 83–89.
429. *Baki A., Ugar B.* Diagnostic value of the nasal provocation test with *Dermatophagoides pteronyssinus* in childhood asthma // *Allergy.* — 1995. — Vol. 50. — P. 751–754.
430. *Souto Martinez I., Duque Hernandez J., de la Torre Morin F. et al.* Valor de las pruebas de provocación en pacientes pediátricos con rinitis alérgica perenne por sensibilización a caros // *Rev. Esp. Alergol. Immunol. Clin.* — 1994. — Vol. 9. — P. 209–217.
431. *Pfaff J.K., Morgan W.J.* Pulmonary function in infants and children // *Pediatr. Clin. N. Am.* — 1994. — Vol. 41. — P. 401–423.
432. *Williams D., Bruton J., Wilson I.* Screening a state middle school for asthma using the free running asthma screening test // *Arch. Dis. Child.* — 1993. — Vol. 69. — P. 667–669.
433. International Asthma Management Project. International consensus report on diagnosis and management of asthma // *Allergy.* — 1992. — Vol. 47(Suppl. 13). — P. 1–61.
434. *Twarog F.J.* Home monitoring of asthma with peak expiratory flow rates // *Ann. Allergy.* — 1991. — Vol. 67. — P. 457–460.
435. *Crapo R.O.* Pulmonary-function testing // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 331. — P. 25–30.
436. *Kerrebijn K.F.* Endogenous factors in childhood CNSLD: methodological aspects in population studies. In: *Bronchitis, Vol. III / N.G. Orie, R. der van Lende (eds).* — The Netherlands: Royal Vangorcum Assen, 1970. — P. 38.
437. *Platts-Mills T.A., Vaughan J.W., Carter M.C. et al.* The role of intervention in established allergy: avoidance of indoor allergens in the treatment of chronic allergic disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — Vol. 106. — P. 787.
438. *Platts-Mills T.A., Tovey E.R., Mitchell E.B. et al.* Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance // *Lancet.* — 1982. — Vol. 2. — P. 675.
439. *Htut T., Higenbottam T.W., Gill G.W. et al.* Eradication of house-dust mite from homes of atopic asthmatic subjects: a double-blind trial // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 107. — P. 55.
440. *McDonald L.G., Tovey E.* The role of water temperature and laundry procedures in reducing house-dust mite populations and allergen content of



- bedding // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — Vol. 90. — P. 599.
441. Woodfolk J. A., Hayden M. L., Couture N. et al. Chemical treatment of carpets to reduce allergen: comparison of the effects of tannic acid and other treatments on proteins derived from dust mites and cats // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 96. — P. 325.
442. Wood R. A., Chapman M. D., Adkinson N. F. Jr. et al. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1989. — Vol. 83. — P. 730.
443. Ohman J. L., Baer H., Anderson M. C. et al. Surface washes of living cats: an improved method of obtaining clinically relevant allergen // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1983. — Vol. 72. — P. 288.
444. Custovic A., Green R., Fletcher A. et al. Aerodynamic properties of the major dog allergen, Can f 1: distribution in homes, concentration and particle size of allergens in the air // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1997. — Vol. 155. — P. 94.
445. Wood R. A., Eggleston P. A., Rand C. et al. Cockroach allergen abatement with extermination and sodium hypochlorite cleaning in inner-city homes // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2001. — Vol. 87. — P. 60.
446. Всемирная организация по аллергии: Руководство по профилактике аллергии и аллергической астмы / Под ред. S. G. O. Johansson, Tari Haahntela // *Аллергол. и иммунал.* — 2005. — Т. 6. — № 1. — С. 81–91.
447. Sell S., Rich R. R., Fleisher T. A. et al. *Clinical Immunology: Principles and Practice.* — St. Louis: Mosby-Year Book, 1996. — P. 449–477.
448. Аллергология. Клинические рекомендации / Под ред. P. M. Хаитова, Н. И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
449. Nelson H. S. Diagnostic procedures in allergy. I. Allergy skin testing // *Ann. Allergy.* — 1983. — Vol. 51. — P. 411–417.
450. Ownby D. R., Andreson J. A. An improved prick skin-test procedure for young children // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1982. — Vol. 69. — P. 533–535.
451. McCann W. A., Ownby D. R. The reproducibility of the allergy skin test scoring and interpretation by board-certified/board-eligible allergists // *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* — 2002. — Vol. 89(4). — P. 368–371.
452. Dor P. J., Vervolet D., Sapene M. et al. Induction of late cutaneous reaction by kallikrein injection: comparison with allergic-like late response to compound 48/80 // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1983. — Vol. 71. — P. 363–370.
453. Lieberman P., Kemp S. F., Openheimer J. et al. The diagnosis and management of anaphylaxis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 115. — P. 483–523.
454. Sogn D. D., Evans R., Shepherd G. M. et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults // *Arch. Intern. Med.* — 1992. — Vol. 152. — P. 1025–1032.
455. Stafford C. T. Hymenoptera venom immunotherapy: current guidelines // *Immunol. Allergy Prac.* — 1985. — Vol. 7. — P. 322–330.
456. Scherr M., Gräter W. C., Baer H. et al. Report of the Committee on Standardization I A method of evaluating skin response // *Ann. Allergy.* — 1971. — Vol. 29. — P. 30–34.
457. Schwindt C. D., Hutcheson P. S., Leu S. Y. et al. Role of intradermal skin tests in the evaluation of clinically relevant respiratory allergy assessed using patient history and nasal challenges // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2005. — Vol. 94. — P. 627–633.
458. Ho M. H., Heine R. G., Wong W. et al. Diagnostic accuracy of skin prick testing in children with tree nut allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 117(6). — P. 1506–1508.
459. Nugent J. S., Quinn J. M., McGrath C. M. et al. Determination of the incidence of sensitization after penicillin skin testing // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2003. — Vol. 90(4). — P. 398–403.
460. Bernstein D. I., Wanner M., Borish L. et al. Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001 // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113(6). — P. 1129–1136.
461. Lockey R. F., Turkeltaub P. C., Olive C. A. et al. The Hymenoptera venom study. II. Skin test results and safety of venom skin testing // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1989. — Vol. 84. — P. 967–974.
462. Oldfield W. L. G., Larche M., Kay A. B. Effect of T-cell peptides derived from

- Feld I on allergic reactions and cytokine production in patients sensitive to cats: a randomized controlled trial // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360. — P. 47–53.
463. *Geba G. P., Ptak W., Askenase P. W.* Topical tacrolimus and cyclosporine A differentially inhibit early and late effector phases of cutaneous delayed-type and immunoglobulin E hypersensitivity // *Immunology*. — 2001. — Vol. 104(2). — P. 235–242.
464. *Gungor A., Houser S. M., Aquino B. F. et al.* A comparison of skin endpoint titration and skin-prick testing in the diagnosis of allergic rhinitis // *Ear Nose Throat J.* — 2004. — Vol. 83(1). — P. 54–60.
465. *Perera M. G., Bernstein I. L., Michael J. G. et al.* Predictability of the radioallergen sorbent test (RAST) in ragweed pollenosis // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1975. — Vol. 111. — P. 605–610.
466. *Spector S. L.* Bronchial inhalation challenge with antigens // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1979. — Vol. 64. — P. 580.
467. American Conference for Government Industrial Hygienists. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 7th edn. — Cincinnati: ACGIH Signature Publications, 2007.
468. *Gannon D. F. G., Newton D. T., Belcher J. et al.* Development of OASYS-2: a system for the analysis of serial measurement of peak expiratory flow in workers with suspected occupational asthma // *Thorax*. — 1996. — Vol. 51. — P. 484–489.
469. *Salib R. J., Lau L. C., Howarth P. H.* Nasal lavage fluid concentrations of eotaxin-1 (CCL11) in naturally occurring allergic rhinitis: relationship to disease activity, nasal luminal eosinophil influx, and plasma protein exudation // *Clin. Exp. Allergy*. — 2005. — Vol. 35(8). — P. 995–1002.
470. *Noah T. L., Tudor G. E., Ivins S. S. et al.* Repeated measurement of nasal lavage fluid chemokines in school-age children with asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — Vol. 96(2). — P. 304–310.
471. *Jadassohn J.* Excerpts from Classics in Allergy. — Columbus: Ross Laboratories, 1969. — P. 26–27.
472. *Beltrani V. S., Beltrani V. P.* Contact dermatitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1997. — Vol. 78(2). — P. 160–173.
473. *Bruynzeel D. P., Maibach H. I.* Excited skin syndrome (angry back) // *Arch. Dermatol.* — 1986. — Vol. 122. — P. 323–328.
474. *Fischer T., Maibach H. I.* Patch testing in allergic contact dermatitis in exogenous dermatoses. In: *Environmental Dermatitis / T. Menne, H. I. Maibach (eds.)*. — Boca Raton: CRC Press, 1991. — P. 94–95.
475. *Duarte I., Lazzarini R., Bedrikow R.* Excited skin syndrome: study of 39 patients // *Am. J. Contact Dermat.* — 2002. — Vol. 13(2). — P. 59–65.
476. *Hamilton R. G., Adkinson N. F. Jr.* Measurement of allergen-specific immunoglobulin G antibody. In: *Manual of Clinical Laboratory Immunology, 4th edn. / N. R. Rose, E. C. DeMacario et al. (eds.)* — Washington: American Society for Microbiology, 1992. — P. 702–708.
477. *Dale H. H.* Excerpts from Classics in Allergy. — Columbus: Ross Laboratories, 1969. — P. 44–45.
478. *Vautrin D. A., Sainte-Laudg J., Kamy G. et al.* Human basophil activation measured by CD68 expression and LTC4 release in IgE-mediated food allergy // *Ann. Allergy*. — 1999. — Vol. 82. — P. 33–40.
479. *Wide L., Bennich H., Johansson S. G.* Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies // *Lancet*. — 1967. — Vol. 2(7526). — P. 1105–1107.
480. *Frew A. J.* Immunotherapy of allergic disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 111(2 Suppl.). — P. 712–719.
481. *Schwartz L. B., Yunginger J. W., Miller J. et al.* Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis // *J. Clin. Invest.* — 1989. — Vol. 83. — P. 1551–1555.
482. *Miura K., Lavens-Phillips S., MacGlashan D. W. Jr.* Localizing a control region in the pathway to leukotriene C4 secretion following stimulation of human basophils with anti-IgE antibody // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 167. — P. 7027–7037.
483. *Moreno-Ancillo A., Cosmes Martin P. M., Dominguez-Noche C. et al.* Carbamazepine induced transient monoclonal gammopathy and immunodeficiency // *Allergol. Immunopathol. (Madr)* — 2004. — Vol. 32(2). — P. 86–88.
484. *Janssen B. J., Gros P.* Structural insights into the central complement component C3 // *Mol. Immunol.* — 2006 July 26.
485. *Lee S. J., Kavanaugh A.* Autoimmunity, vasculitis, and autoantibodies // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 117(2). — P. 445–450.
486. *Golbert T. M.* A review of controversial and therapeutic techniques employed in

- allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1975. — Vol. 56. — P. 170-190.
487. Teuber S.S., Vogt P.J. An unproven technique with potentially fatal outcome: provocation/neutralization in a patient with systemic mastocytosis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1999. — Vol. 82. — P. 62-65.
488. Johansson S.G.O., Dannaeus A., Lilja G. The relevance of anti-food antibodies for the diagnosis of food allergy // *Ann. Allergy.* — 1984. — Vol. 53. — P. 665-672.
489. Ernst E. Iridology: a systematic review // *Forsch. Komplementarmed.* — 1999. — Vol. 6. — P. 7-9.
490. Sethi T.J., Lessof M.H., Kemeny D.M. et al. How reliable are commercial allergy tests? // *Lancet.* — 1987. — Vol. 1. — P. 92-94.
491. Miadonna A., Leggieri E., Tedeschi A. et al. Clinical significance of specific IgE determination on nasal secretion // *Clin. Allergy.* — 1983. — Vol. 13(3). — P. 155-164.
492. Gould H.J., Takhar P., Harries H.E. et al. Germinal centre reactions in allergic inflammation // *Trends Immunol.* — 2006. — Vol. 27(10). — P. 446-452.
493. Perera M.G., Bernstein I.L., Michael J.G. et al. Predictability of the radioallergosorbent test (RAST) in ragweed pollenosis // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1975. — Vol. 111. — P. 605-610.
494. Kontou-Fili K. Patients with negative skin tests // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 2(4). — P. 353-357.
495. Johansson S.G., Bieber T., Dahl R. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003 // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113(5). — P. 832-836.
496. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров / Под ред. А. А. Баранова, Р. М. Хаимова. — М.: Союз педиатров России, 2008.
497. Kull I., Bohme M., Wahlgren C.F. et al. Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 116. — P. 657-661.
498. Kull I., Almquist C., Lilja G., Pershagen G., Wickman M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 114. — P. 755-760.
499. Oddy W.H., Sherriff J. L., de Klerk N.H. et al. The relation of breast-feeding and body mass index to asthma and atopy in children: a prospective cohort study to age 6 years // *Am. J. Public Health.* — 2004. — Vol. 94(9). — P. 1531-1537.
500. Muche-Borowski C., Kopp M., Reese I. et al. Allergy Prevention // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2009. — Vol. 106(39). — P. 625-631.
501. Vork K.L., Broadwin R.L., Blaisdell R.J. Developing asthma in childhood from exposure to second-hand tobacco smoke: insights from a meta-regression // *Environ. Health Perspect.* — 2007. — Vol. 115(10). — P. 1394-1400.
502. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации / Под ред. А. Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2008.
503. Гуцин И. С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. — М.: Фармарус Принт, 1998. — С. 5-11.

Аллергические  
заболевания

---

## Аллергический ринит и конъюнктивит

### Коды по МКБ-10:

- 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.
- J31.0** Хронический ринит.
- J33** Полип носа.
- J33.0** Полип полости носа.
- J33.8** Другие полипы синуса.
- J33.9** Полип носа неуточненный.
- J34** Другие болезни носа и носовых синусов.
- 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.

### 3.1.1. Особенности

Аллергический риноконъюнктивит (АР) — это IgE-обусловленное воспаление слизистой оболочки носа и конъюнктивы глаз, возникающее после контакта с причинно-значимым аллергеном и проявляющееся ринореей, заложенностью носа, приступами чихания, слезотечением и другими симптомами [11]. АР часто сопровождается симптомами конъюнктивита<sup>c</sup> [12].

Около 600 млн пациентов всех стран, любого возраста и этнических групп страдают от аллергического ринита/риноконъюнктивита. Заболевание влияет на социальную жизнь, учебу и ра-

боту, часто сопровождаясь усталостью, головной болью, когнитивными расстройствами и нарушением сна.

В большинстве исследований соотношение аллергического ринита к неаллергическому составляет 3:1 [61]. У 44–87 % пациентов ринит может быть смешанной этиологии<sup>c</sup> [10, 61, 62].

Многие пациенты с астмой также страдают и АР, подтверждая концепцию «одна система — одно заболевание». Более 80% астматиков страдают ринитом, у 10–40% пациентов с АР развивается астма [11]. Проведение АСИТ может снизить риск развития астмы [149].

### 3.1.2. Этиология

Наиболее часто АР вызывают «indoor» (клещи, животные, насекомые, плесневые грибы) и «outdoor» (пыльца,

плесневые грибы) ингаляционные аллергены (табл. 3.1; см. разд. «Ингаляционные аллергены»).

Таблица 3.1. Аллергены-триггеры, необходимые для развития аллергического риноконъюнктивита [2]

Тип аллергена	Пример аллергена	Тип вызываемого ринита, содержание аллергена
Пыль	Домашняя пыль, клещи домашней пыли, тараканы	Круглогодичный АР
Пыльца	Деревьев, луговых и сорных трав	Сезонный АР
Плесневые грибы	<i>Alternaria, Cladosporium, Aspergillus</i>	Сезонные и/или круглогодичные симптомы
Животные	Кошки, собаки, лошади	Эпизодический или круглогодичный АР; аллерген содержится в слюне
	Мыши, крысы	Эпизодический или круглогодичный АР; аллерген содержится в моче
Профессиональные	Мука, латекс, лабораторные животные, древесная пыль, ферменты, холодный воздух, формальдегид, клей и т.д.	Эпизодический или круглогодичный ринит; симптомы обратимы при раннем диагнозе и элиминации аллергена, но приводят к хронизации процесса и возможному возникновению БА при продолжительной экспозиции

3.1

Концентрация пылевых аллергенов обычно выше в солнечные ветреные дни с низкой влажностью. Уровень грибковых аллергенов (*Alternaria, Cladosporium*) в воздухе увеличивается во время сухой ветреной погоды [119].

Сезонный АР проявляется IgE-связанной реакцией при контакте с сезонными аэроаллергенами (пыльца, аллергены грибов)<sup>с</sup>, а круглогодичный АР — при контакте с круглогодичными аллергенами (клещи домашней пыли, аллергены животных, грибов, профессиональные аллергены)<sup>с</sup> [1, 2].

Пищевые аллергены редко бывают причиной АР.

### 3.1.3. Патогенез

АР у sensibilizированных пациентов сопровождается гиперпродукцией IgE в ответ на внешние и внутренние, пищевые и другие виды аллергенов [22].

Патогенез АР подразумевает две фазы аллергического ответа: ранняя и поздняя. Как ранняя, так и поздняя фаза аллергического ринита характе-

Профессиональные агенты могут вызывать ринит по аллергическому и неаллергическому механизмам.

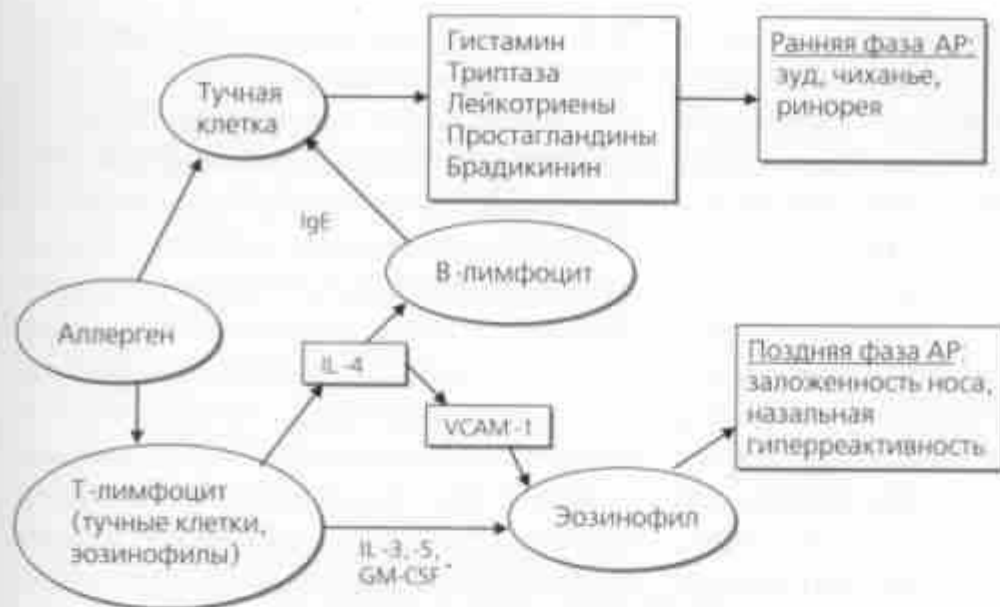
Возможные факторы риска аллергического ринита перечислены в табл. 3.2.

Таблица 3.2. Факторы риска возникновения аллергического ринита<sup>с</sup> [64]

- Семейный анамнез по атопии.
- Повышение уровня общего IgE > 100 МЕ/мл в возрасте до 6 лет.
- Положительные результаты прик-тестов.

ризуются чиханьем, ринореей и заложенностью носа, хотя заложенность носа более выражена именно в позднюю фазу АР<sup>с</sup> [2].

**Ранняя фаза аллергического ответа.** IgE связываются с аллергеном (при повторном контакте) и с рецепторами на



**Рис. 3.1.** Механизм развития аллергического риноконъюнктивита [2]

\* GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колоннестимулирующий фактор

поверхности тучных клеток. Это приводит к дегрануляции тучных клеток и выделению медиаторов [154]. Тучные клетки секретируют как пресинтезированные медиаторы (гистамин, триптаза, химаза, гепарин и др.), так и новосинтезированные (простагландины и лейкотриены). Способностью к выделению новосинтезированных медиаторов обладают также базофилы, эозинофилы и макрофаги (см. разд. «Патогенез аллергических реакций I типа»).

Медиаторы вызывают клинические симптомы ранней фазы *аллергической реакции*, развивающейся спустя 15–20 мин после контакта с аллергенами: зуд, чиханье, ринорея, заложенность носа и др.

**Поздняя фаза аллергического ответа.** Через 4–8 ч после контакта с аллергеном формируется поздняя фаза реакции, в которой преимущественно участвуют эозинофилы, базофилы и другие клетки. Накопление этих клеток и секреция ими цитокинов приводят к развитию *аллергического воспаления*. Центральную роль в его формировании отводят эозинофилам. Считается, что их избыток в тканях обусловлен повышением продукции в костном моз-

ге, увеличением продолжительности жизни, активацией прилипания к сосудистому эндотелию и хемотаксисом. Показано, что адгезия к стенке сосуда при АР осуществляется за счет повышенной экспрессии молекул клеточно-сосудистой адгезии (VCAM-1), рецепторами для которых служат  $\beta_1$ -интегрины клеточной стенки эозинофилов (рис. 3.1).

Медиаторы, высвобождающиеся из эозинофилов во время поздней фазы, приводят к воспалительному процессу и повреждению тканей. Лечение интраназальными ГКС эффективно снижает число эозинофилов и подавляет высвобождение цитокинов во время поздней фазы [65–67].

**Прайминг-эффект.** Прайминг-эффект («priming-effect») — уменьшение количества аллергена, необходимого для запуска немедленной реакции, при постоянном контакте с ним, а воздействие тех же концентраций аллергена вызывает более выраженные клинические симптомы [155].

Этот эффект обусловлен увеличением количества воспалительных клеток во время постоянного длительного контакта с аллергеном и повторными

поздними фазами аллергического ответа. Воздействие аллергена подготавливает (праймирует) слизистую оболочку к последующим контактам, делая ее более чувствительной. В результате при каждой последующей провокации количество пылевых частиц, необходимое для появления симптомов **ринита**, снижается в десятки раз. Феномен прайминга объясняет, в частности, тот факт, что лица, sensibilized к пыльце деревьев и луговых трав, после окончания сезона пыления деревьев отвечают выраженными симптомами ринита даже на минимальные концентрации пыльцы трав в воздухе [159].

Прайминг-эффект демонстрирует важность знания полного спектра причинно-значимых аэроаллергенов для пациента и сезонной зависимости аллергических симптомов, что позволяет назначать эффективную противовоспалительную терапию перед сезоном пыления или перед другим длительным либо повторяющимся контактом с аллергеном. Учитывать прайминг-эф-

фект необходимо также при проведении провокационных тестов.

**Неспецифическая назальная гиперреактивность.** Неспецифическая назальная гиперреактивность также является важной особенностью аллергического и неаллергического ринита [23]. Ее можно описать как усиленный назальный ответ на нормальный стимул, что приводит к заложенности носа, ринорее, приступам чихания. Этот феномен можно наблюдать после назальной стимуляции следующими факторами:

- нагревание слизистой оболочки носа;
- воздействие холодного воздуха на слизистую оболочку, что может привести к активации тучных клеток и возникновению поздней фазы АР;
- провокация слизистой оболочки гистамином или метахолином, акролеином, капсаицином;
- резкие запахи;
- изменение позы;
- изменение температуры тела;
- употребление горячих напитков.

### 3.1.4. Классификация

Ранний АР классифицировали по времени экспозиции аллергена как сезонный, круглогодичный и профессиональный [13]. К развитию круглогодичного ринита чаще всего приводит sensibilization к «indoor» аллергенам, таким как грибковые, клещи домашней пыли, тараканы и аллергены животных. При круглогодичном АР симптомы отмечают более чем 2 ч в день или не менее 9 мес. в год<sup>А</sup> [1]. Сезонный АР связан с гиперчувствительностью к разновидностям «outdoor» аллергенов из пыльцы и плесневых грибов. Однако данная классификация не является достаточной, исходя из следующих факторов:

- В некоторых регионах и странах пыльца и плесневые грибы явля-

ются круглогодичными аллергенами (например, в некоторых штатах США).

- Симптомы круглогодичного ринита могут не присутствовать постоянно весь год.
- Большинство пациентов sensibilized ко многим различным аллергенам, и симптомы появляются целый год. У некоторых из пациентов с круглогодичными симптомами есть сезонные обострения на аллергены из пыльцы и плесневых грибов.
- Климатические особенности изменяют время и продолжительность сезона пыления, что может затруднить прогноз и установление диагноза.



- Пациенты с поллинозом могут путешествовать и контактировать с причинно-значимыми аллергенами в любое время года.
- Некоторые пациенты с пыльцевой аллергией могут быть сенсibilизированы к плесневым грибам, что затрудняет определение причинно-значимого сезона.

С учетом этого в согласительном документе EAACI (ARIA, Allergic rhinitis and its impact on asthma — «Аллергический ринит и его влияние на астму») было решено выделять следующие виды АР [1, 11]:

- **Интерmittирующий** (сезонный или круглогодичный, острый, случайный) АР (симптомы менее 4 дней в неделю или менее 4 нед.).
- **Персистирующий** (сезонный или круглогодичный, хронический, длительный) АР (симптомы более 4 дней в неделю или более 4 нед.).
- **По тяжести:** легкий (нормальный сон, нормальная повседневная активность, занятия спортом, отдых, учеба в школе; отсутствие мучительных симптомов) и среднетяжелый/тяжелый АР (наличие мучительных симптомов, приводящих к

появлению хотя бы одного из таких признаков, как нарушение сна, нарушение повседневной активности, невозможность заниматься спортом, нарушение профессиональной деятельности или учебы в школе).

- **По стадии течения:** обострение, ремиссия.

Отдельно от аллергического и неаллергического ринита можно выделить профессиональный ринит, сочетающий оба компонента.

Ученые совместной целевой группы (Joint Task Force) в клинических рекомендациях «Диагностика и лечение ринита: обновленный практический параметр» («The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter») представили термин «**эпизодический**» АР, характеризующий кратковременное возникновение симптомов ринита из-за спорадического контакта с ингаляционными аллергенами, которые обычно не встречаются в окружении пациента (табл. 3.3). Например, посещение квартиры, в которой живет кошка, сенсibilизированным к ее аллергенам пациентом (при этом домашних животных у самого пациента может не быть).

Таблица 3.3. Классификация ринита [1, 11]

<b>Аллергический ринит</b>	
Аллергический	Интерmittирующий/персистирующий
	Сезонный/круглогодичный/эпизодический
<b>Профессиональный ринит</b>	
Профессиональный	Интерmittирующий/персистирующий
	Протекающий по IgE-связанному механизму
	Протекающий по неизвестному иммунному механизму
<b>Неаллергический ринит</b>	
Инфекционный (острый и хронический)	Вирусный
	Бактериальный
	Вызванный другими инфекционными агентами
Медикаментозный	Вызванный приемом аспирина/НПВС
	Вызванный приемом сосудосуживающих препаратов
	Вызванный приемом пероральных контрацептивов
	Связанный с применением других ЛС

Гормональный	Ринит беременных
	Связанный с менструальным циклом
Другие причины	Ирритантный
	Связанный с пищей
	Связанный с эмоциями
	Связанный с физическими упражнениями
	Атрофический
Идиопатический	Эозинофильный (NARES)

Ринит часто сопровождается синуситом. Эти два заболевания могут сосуществовать вместе у одного пациента, поэтому правильный термин для синусита — «риносинусит».

В зависимости от продолжительности выделяют острый и хронический (более 12 нед.) риносинусит. Симптомы риносинусита обычно более выраженные, чем у аллергического ринита.

3.1

### 3.1.5. Диагностика

Особенности диагностики АР приведены в табл. 3.4.

Таблица 3.4. Особенности диагностики аллергического ринита

- Диагноз АР основывается на соответствии между типичной историей болезни и диагностическими тестами.
- Типичные симптомы АР включают ринорею, приступы чихания, заложенность носа, зуд в полости носа.
- Часто проявляются симптомы конъюнктивита, особенно у пациентов с аллергией к внешним («outdoor») аллергенам.
- Диагностические тесты основаны на определении аллергенспецифических IgE по кожному тестированию или в крови (специфические IgE).
- Измерение общего уровня IgE практически не используется в диагностике АР.
- У многих пациентов без симптомов АР могут выявляться положительные кожные тесты и/или определяться специфические IgE в крови.

#### Анамнез

Алгоритм сбора анамнеза у пациентов с подозрением на АР представлен в табл. 3.5 и на рис. 3.2.

Таблица 3.5. Основные вопросы при сборе анамнеза [1, 2]

- Какой симптом беспокоит вас больше других? (Необходимо спросить/осмотреть пациента по поводу возможной ринореи, приступов чихания, заложенности носа, зуда, слезотечения.)
- Вам когда-нибудь ставили диагноз «поллиноз», «аллергический ринит» или «астма»?
- Как давно вас беспокоит эти симптомы?
- Симптомы держатся постоянно или появляются и исчезают?
- С чем вы связываете появление симптомов (например, пребывание за городом, контакт с животными и т.д.)?
- Выделения из носа прозрачные и водянистые?
- Вас беспокоит боль в ушах или в области лица? (Ответ «да» может свидетельствовать об отите или синусите.)
- У вас присутствуют глазные симптомы?
- Кто-нибудь из вашей семьи страдал (ет) от аллергии?
- Какими препаратами вы пользовались по поводу этих симптомов?
- У вас есть другие сопутствующие заболевания? Какие препараты вы принимаете постоянно?



3.1

Рис. 3.2. Алгоритм сбора анамнеза аллергического риноконъюнктивита [1, 2]

Наличие у пациента АР должно расцениваться как фактор риска развития БА.

Характерные симптомы АР: заложенность носа, ринорея, зуд в полости носа, приступы чихания, снижение обоняния, зуд и отек век, слезотечение, отечность, инъектированность конъюнктив, корочки, ощущение инородного тела в глазах (рис. 3.3 и 3.4).

Группой Joint Task Force были опубликованы визуальные аналоговые шкалы для оценки тяжести назальных и других симптомов АР [10, 63].

Шкалы для оценки назальных и неназальных симптомов представляют собой линейки по определению каждого из симптомов с делениями от 1 до 7, где 1 — отсутствие симптомов, 3 — легкие симптомы, 5 — средние симптомы с умеренным нарушением дневной ак-

тивности/сна, 7 — тяжелые симптомы с выраженным нарушением дневной активности и сна.

Шкалы для оценки тяжести назальных симптомов: «приступы чихания», «ринорея», «заложенность носа», «зуд в полости носа», «постназальный затек» и «все назальные симптомы».

Шкалы для оценки тяжести неназальных симптомов: «глазные симптомы», «симптомы горла», «хронический кашель», «ушные симптомы», «головная боль», «когнитивные расстройства».

Оценка тяжести симптомов основывается на субъективном выборе пациентом одного из баллов (от 1 до 7) по каждой шкале, соответствующих его нынешнему состоянию.

Частота симптомов хронического риносинусита приведена в табл. 3.6.

Аллергические заболевания

3.1



Рис. 3.3. Симптомы аллергического ринита

Аллергические заболевания

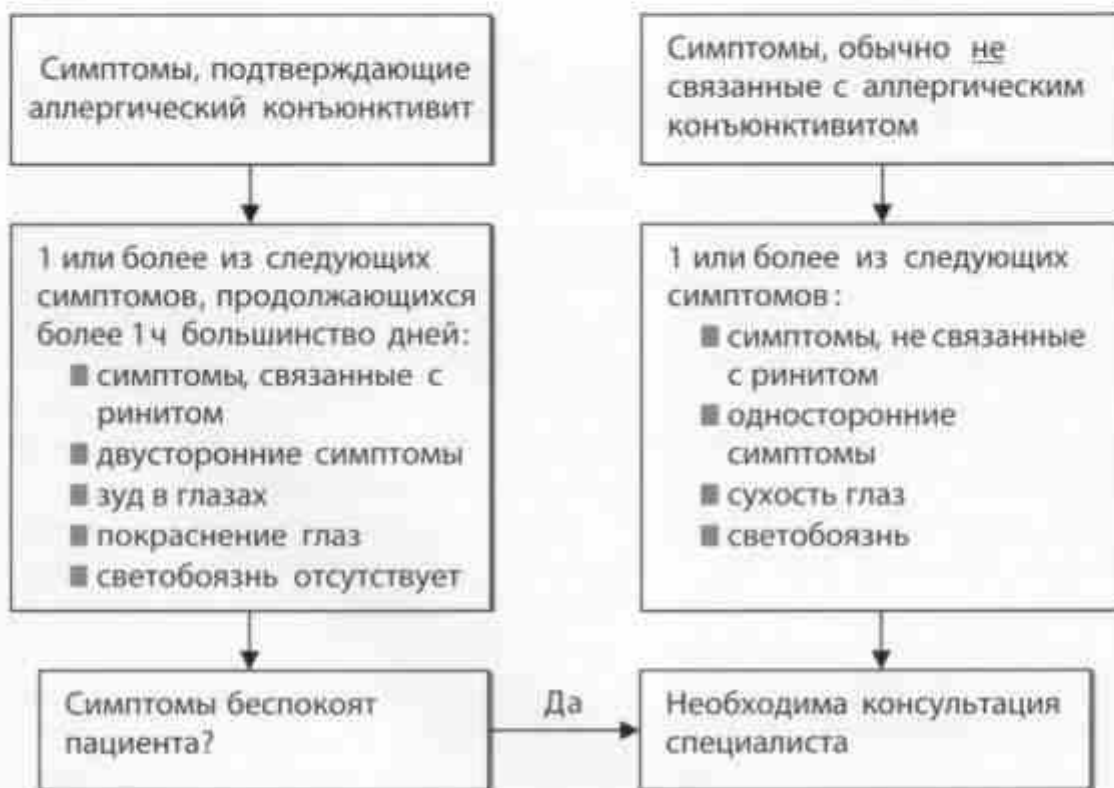


Рис. 3.4. Симптомы аллергического конъюнктивита

Таблица 3.6. Частота симптомов хронического риносинусита [21]

Симптом	Количество пациентов с симптомом, %
Заложенность носа	94
Выделения из носа	82
Давление/боль в области лица	83
Потеря обоняния	68
Усталость	84
Головная боль	83
Боль/давление в ушах	68
Кашель	65
Галитоз (запах изо рта)	53
Зубная боль	50
Лихорадка	33

### Физикальное обследование

Передняя риноскопия: у больных АР слизистая оболочка обычно блед-

ная, цианотично-серая, отечная. Характер секрета — слизистый и водянистый.

Хроническая назальная обструкция может приводить к формированию характерного «аллергического лица», «аллергических синяков» («allergic shiners»), особенно у детей (темные круги под глазами, нарушение развития лицевого черепа, включающее неправильный прикус, дугообразное небо, уплощение моляров).

Необходимо внимательное обследование пациента по поводу возможного наличия сопутствующего отита, дисфункции евстахиевой трубы, хронического синусита, назальных полипов, конъюнктивита, астмы и АтД [110, 111] (табл. 3.7).

Таблица 3.7. Физикальное обследование пациента с симптомами ринита [10]

Общий статус	Масса тела и рост, бледность лица, преимущественное дыхание через рот, возможные свидетельства системных заболеваний
Глаза	Слезотечение, эритема и отек конъюнктивы, отек или дерматит век, линии Денни—Моргана или венозный стаз, темные круги под нижними веками («allergic shiners»)
Нос	Опускание крыльев носа, поперечная наружная складка носа, наружная деформация носа (седловидный нос), искривление перегородки носа или ее перфорация, гипертрофия, отек, эритема или бледность слизистой оболочки, корки, выделения из носа (количество, цвет, консистенция), назальные полипы, наличие опухоли или инородного тела
Уши	Эритема, ретракция, перфорация, снижение или увеличение подвижности, тупость тимпанической мембраны
Ротоглотка	Галитоз, тонзиллярная или аденоидная гипертрофия, постназальный затек
Шея	Лимфаденопатия, увеличение щитовидной железы
Грудь	Признаки астмы. Деформация грудной клетки, изменение перкуторного звука, хрипы при аускультации
Живот	Увеличение печени или селезенки, болезненность при пальпации
Кожа	Высыпания, особенно экзематозные или уртикарные, либо выраженный дермографизм
Другие системы органов	При соответствующих данных анамнеза или основного состояния

3.1

Аллергические заболевания

## Лабораторные и инструментальные исследования

Кожное тестирование (прик-тесты) с атопическими аллергенами<sup>А</sup> поможет выявить сенсибилизацию пациента к тому или иному аллергену, а также выбрать ведущие аллергены для проведения АСИТ [1, 2].

Количество аллергенов для кожного тестирования определяется исходя из анамнеза, возраста пациента, особенностей проживания, профессии и др. Следует предпочитать этот метод обследования определению специфических IgE в крови у пациентов с ринитом из-за его простого и быстрого проведения, низкой стоимости и высокой чувствительности. Положительные прик-тесты при отсутствии симптомов ринита в некоторых случаях свидетельствуют о возможности позднего развития сезонного АР [64].

Определение уровня специфических IgE<sup>А</sup> в крови (ИФА, РАСТ) [25] служит менее чувствительным и более дорогостоящим методом по сравнению с кожными пробами. У 25% больных с положительными кожными пробами результаты РАСТ отрицательны. Отменять антигистаминные препараты перед проведением исследования не нужно<sup>А</sup> [2].

Определение общего уровня IgE (и эозинофилов) в сыворотке крови обладает низкой диагностической значимостью. В большинстве случаев не рекомендуется использование этого метода для диагностики АР [24] в отличие от определения уровня специфических IgE [117].

Цитологическое исследование мазков из полости носа и отделяемого из глаз в момент обострения заболевания<sup>В</sup> служит доступным и недорогим

методом, предназначенным для выявления эозинофилов. Однако практическое применение метода ограничено, т.к. появление эозинофилов в назальном секрете возможно при других заболеваниях (БА, полипы носа в сочетании с БА или без нее, неаллергический ринит с эозинофильным синдромом — NARES). Тем не менее этот метод широко используется в исследовательской деятельности.

Отрицательный назальный провокационный тест с аллергеном у пациентов с количеством эозинофилов в мазке более 5% поможет подтвердить диагноз NARES [114]. При обнаружении нейтрофилов можно предположить инфекционный характер процесса, причем количество нейтрофилов обычно выше при бактериальной инфекции, чем при вирусной [115], хотя присутствие нейтрофилов в мазке имеет низкую диагностическую значимость, т.к. определяется во многих асимптоматичных случаях [116].

Для подтверждения ликвореи (истечение ликвора через дефект/разрыв твердой мозговой оболочки и костей черепа) используется определение наличия  $\beta$ 2-трансферрина в назальном секрете<sup>В</sup> [118].

Провокационный назальный тест используется обычно в исследовательской работе, реже — в клинической практике для подтверждения чувствительности к аллергену (см. разд. «Диагностика аллергических заболеваний»). Одна доза аллергена применяется для измерения назальной реактивности, а постепенно увеличивающиеся дозы — для диагностики чувствительности [113]. Это важный метод в диагностике профессионального ринита. Показания к проведению назального провокационного теста приведены в табл. 3.8.

**Таблица 3.8.** Показания к проведению назального провокационного теста [26]

- Расхождение между данными анамнеза и результатами тестов (в случае сомнения в диагнозе).
- При диагностике профессионального ринита.
- Перед проведением иммунотерапии по поводу АР (редко).
- В исследовательской работе.
- Как замена пероральному тесту, проводится при непереносимости аспирина. Если тест отрицательный, пероральная провокация все еще необходима [27].
- Тестирование неспецифической гиперреактивности с неспецифическими стимулами (гистамином, метахолином, холодным воздухом, кивином и т.д.). В настоящее время используется в основном в исследованиях.

Возможные дополнительные исследования по показаниям: рентгенография и компьютерная томография (КТ) полости носа и околоносовых пазух<sup>р</sup>, эндоскопическое исследование носовой полости [112].

Для диагностики хронического риносинусита необходима консультация ЛОР-врача. В последнее время не рекомендуется использовать рентгенографию придаточных пазух носа для диагностики хронического риносинусита в отличие от КТ, проведение которой может оказаться полезным [1].

Рекомендации ARIA по диагностике аллергического риноконъюнктивита представлены на рис. 3.5.

3.1



Аллергические заболевания

**Рис. 3.5.** Алгоритм диагностики аллергического риноконъюнктивита (ARIA-2008) [1]

### 3.1.6. Дифференциальная диагностика

**Острый инфекционный ринит** (при острых респираторных заболеваниях)

- Может быть вызван вирусами, реже бактериями, грибами и простейшими.
- Назальные симптомы преобладают на 2–3-й день и угасают к 5–7-му дню заболевания. Не рекомендуется назначать антибиотики при неосложненных случаях вирусного ринита. Необходимо наблюдение пациента в течение 7–10 дней до самостоятельного разрешения симптомов [84]. Острый бактериальный риносинусит обычно связан с вирусной инфекцией верхнего респираторного тракта и характеризуется длительным течением заболевания (> 7–10 дней). В этом случае требуется назначение антимикробной терапии [85].
- Острые вирусные инфекции верхнего респираторного тракта — наиболее частый предрасполагающий фактор для развития бактериального синусита, составляющего от 90 до 98 % всех эпизодов синусита у детей и взрослых [10, 82, 83].
- Острый инфекционный ринит часто протекает более тяжело у пациентов с сопутствующим АР, особенно если инфекционный процесс начался во время экспозиции аллергена.
- Симптомы, сохраняющиеся более 2 нед., могут свидетельствовать о наличии АР.

#### Медикаментозный ринит [8, 9]

Медикаментозный ринит может быть вызван применением аспирина и других НПВС [97] (см. разд. «Аспирин-индуцированное респираторное заболевание», «Лекарственная аллергия»), служить результатом длительного и постоянного применения сосудосуживающих интраназальных препаратов

(например, эфедрина, фенилэфрина, оксиметазолина, ксилометазолина), а также вдыхания кокаина<sup>c</sup> [15].

Другие ЛС, которые могут привести к возникновению медикаментозного ринита: резерпин, фентоламин, метилдопа, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), хлорпромазин и пероральные контрацептивы [98].

Аспирин и другие НПВС могут приводить к возникновению ринореи, служащей единственным симптомом ринита или одним из компонентов респираторного заболевания, вызываемого приемом аспирина (aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD, «Samster's triad», аспириновая триада) [99].

**Особенности медикаментозного ринита**, вызванного длительным использованием сосудосуживающих препаратов (деконгестантов):

- Пациенты отмечают постоянную заложенность носа, при риноскопии слизистая оболочка ярко-красного цвета [100].
- Наблюдается тахифилаксия — быстро снижающийся ответ на деконгестант (при использовании ЛС более 5–7 дней), что приводит к более частому использованию препарата («порочный круг») для облегчения носового дыхания.
- При отмене сосудосуживающих препаратов пациент выздоравливает. Наиболее сложными являются первые 7 дней после отмены. Если пациент не может сразу прекратить использование ЛС, то возможно продолжение применения деконгестанта только в одну ноздрию. Через некоторое время пациент отметит улучшение во второй ноздре, что поможет отменить препарат.



- Необходимо назначить пациенту седативный антигистаминный препарат для облегчения ночной заложенности носа.
- Желательно рекомендовать пациенту регулярно увлажнять слизистую оболочку носа путем промывания через шприц водно-солевым раствором ( $\frac{1}{2}$  чайной ложки соли на стакан теплой воды).
- Как и при АР, характерен положительный ответ на терапию интраназальными ГКС, которые необходимы для успешной отмены препаратов, вызывающих данное заболевание. Эффект интраназальных ГКС обусловлен подавлением местного воспаления слизистой оболочки полости носа.
- В тяжелых случаях у взрослых возможно назначение ГКС внутрь (например, преднизолон 40 мг/сут) в течение 5–10 дней и интраназальных ГКС одновременно до выздоровления [101].
- Необходимо предупреждать пациентов о последствиях использования сосудосуживающих препаратов более 5–7 дней.
- При многих формах заболевания наблюдается преобладающая заложенность носа, которая возникает из-за повышенной чувствительности ноцицептивных рецепторов у некоторых пациентов к различным стимулам (изменения температуры, воздушные irritants, горячая и острая пища, холодный сухой воздух, физическая нагрузка и др.) [79–81].
- NARES характеризуется обнаружением большого количества эозинофилов (5–20%) в носовом секрете<sup>c</sup> и обычно хорошо поддается терапии интраназальными ГКС [86, 87]<sup>a</sup>. Этиология заболевания неизвестна. У некоторых пациентов NARES может предшествовать развитию назальных полипов и гиперчувствительности к аспирину и НПВС [88].
- При выраженной ринорее на фоне неаллергического ринита наблюдается хороший эффект от интраназальных АХП (ипратропия бромид) [78].
- Некоторые формы ринита могут быть частью системных заболеваний, таких как гранулематоз Вегенера, саркоидоз и синдром Черджа—Стросс.
- Атрофический ринит — хроническое состояние, характеризующееся прогрессирующей атрофией слизистой оболочки носа, образованием корок, сухостью, зловонием и снижением/отсутствием обоняния [102]. При атрофическом рините показано орошение слизистой оболочки носа солевым раствором, в некоторых случаях при гнойном отделяемом рекомендуются местные или системные антибактериальные препараты [103].

### Другие формы неаллергического ринита

- Другие формы ринита имеют многофакторную этиологию (атрофический, эозинофильный, идиопатический, вазомоторный ринит) (см. табл. 3.3) и протекают по IgE-независимому механизму<sup>c</sup> [7, 77].
- Неаллергический ринит может быть эпизодическим или круглогодичным.
- Для других форм ринита характерны отсутствие положительно-го аллергологического анамнеза, отрицательные результаты кожного тестирования и отсутствие адекватного ответа на терапию антигистаминными препаратами.

### Профессиональный ринит

- Профессиональный ринит возникает в ответ на действие аэроагента,

- присутствующего на рабочем месте пациента и действие которого может приводить к аллергической или ирритантной реакции [14].
- Частые причины профессионального ринита: лабораторные животные (крысы, мыши и т. д.), древесная пыль, латекс, ферменты, зерно, химикалии (соли платины, кислотные ангидриды, клеи и растворители) [89–91].
  - Воздействие раздражителей приводит к появлению эозинофилов, базофилов, эозинофильного катионного протеина и триптазы в отделяемом из носа [93].
  - Диагноз профессионального ринита возможен, когда симптомы ринита появляются на работе и уменьшаются вне ее. Оптимальной тактикой лечения служит рекомендация пациенту избегать воздействия профессионального триггера и симптоматическая терапия заболевания.
  - Профессиональный ринит часто предшествует развитию профессиональной БА [92]. Ранняя идентификация профессионального причинного агента и его элиминация — важные меры в лечении профессионального ринита и предотвращении появления профессиональной астмы<sup>В</sup> [1, 2].
  - Факторами риска развития астмы являются атопия и выраженная экспозиция ирритантов [94].
  - Часто требуются месяцы и годы для появления первых симптомов профессиональных заболеваний [89].

### Гормональный ринит

- Гормональный ринит иногда возникает во время менструального цикла, пубертатного периода, беременности [16] и при специфических эндокринологических нарушениях, таких как гипотиреоз и акромегалия.
- Гормональный ринит или риносинусит чаще развиваются в послед-

нем триместре беременности. Его тяжесть зависит от уровня эстрогена в крови [17]. Симптомы ринита исчезают после родов [96].

- Некоторые авторы считают наиболее частой причиной назальных симптомов во время беременности не гормональные нарушения, а обострение сопутствующих заболеваний: аллергического ринита, синусита, медикаментозного ринита и/или вазомоторного ринита [10]. Симптомы аллергического ринита встречаются у  $1/3$  беременных женщин [95].
- Диагноз «ринит беременных» (гормональный ринит) правомочен в случае исключения аллергического, инфекционного, медикаментозного ринита и при начале симптомов во II–III триместре беременности, персистенции до родов и разрешении в течение 2 нед. после них [96]<sup>С</sup>.

### Назальные симптомы, связанные с физическими или химическими факторами

Физические и химические факторы могут вызывать симптомы, сходные с АР, у пациентов с чувствительной слизистой оболочкой носа и даже у здоровых лиц при высокой концентрации химических триггеров.

Причины: изменения температуры, эффект длительного пребывания на холодном сухом воздухе [18], ингаляции большого количества газов хлора у пловцов.

### Ринит у курильщиков

У курильщиков чаще развивается раздражение глаз и снижение обоняния, чем у некурящих.

Табачный дым может изменять мукоцилиарный клиренс и вызывать эозинофильное или аллергоподобное воспаление слизистой оболочки носа у детей без атопии [19].

**Ринит, вызванный пищей**

Пищевая аллергия — очень редкая причина изолированного ринита [20]. Чаще всего симптомы ринита появляются вместе с другими признаками анафилактической реакции.

С другой стороны, пищевые продукты и алкоголь в некоторых случаях могут вызывать симптомы ринита, протекающего по неизвестным неаллергическим механизмам.

**Односторонний ринит, анатомические дефекты и ликворея**

Искривление перегородки носа и гипертрофия слизистой оболочки могут приводить к постназальному затеку или заложенности носа.

Односторонняя заложенность, особенно связанная с кровотечением, гипосмией или аносмией, болью, может быть причиной опухоли [108]. Одностороннее поражение или полипы носа для неосложненного АР нехарактерны.

У детей частой причиной заложенности является гипертрофия аденоидов.

Прозрачная ринорея, даже в отсутствие травмы или недавнего хирургического вмешательства, может быть затеком спинномозговой жидкости (ликворея) через дефекты или разрывы твердой мозговой оболочки и костей черепа [109].

Дифференциальная диагностика аллергического и неаллергического ринита представлена в табл. 3.9.

3.1

Аллергические заболевания

Таблица 3.9. Дифференциальная диагностика аллергического и неаллергического ринита

Клинические критерии	Аллергический ринит	Вазомоторный ринит
Особенности анамнеза	Обычно начинается в раннем детстве	Обычно начинается в старшем возрасте
Контакт с причинно-значимым аллергеном	Пыльца растений, клещи домашней пыли и др.	Аллерген не выявляют
Сезонность заболевания	Может носить сезонный характер	Сезонность нехарактерна
Эффект элиминации	Присутствует	Отсутствует
Другие аллергические болезни	Часто присутствуют	Отсутствуют
Наследственная предрасположенность	Часто присутствует	Отсутствует
Другие критерии	Сочетание с конъюнктивитом, АТД, БА, аллергической крапивницей	Развитию ринита часто предшествует длительное применение сосудосуживающих ЛС, искривление или дефект носовой перегородки
Риноскопия	Слизистая оболочка бледно-розовая (вне обострения), цианотичная, отечная (при обострении)	Слизистая оболочка синюшная, мраморная, пятна Волчека, гипертрофия слизистой оболочки
Кожные тесты	Положительные с причинно-значимыми аллергенами	Отрицательные
Содержание эозинофилов в крови	Часто повышено	Обычно нормальное
Концентрация общего IgE в крови	Может быть повышена	В пределах нормы
Эффект от применения антигистаминных препаратов/местных ГКС	Выраженный положительный	Отсутствует или менее выражен (ГКС могут быть эффективными при этом заболевании)

Особенности сопутствующих аллергическому риниту заболеваний и осложнений приведены в табл. 3.10.

Таблица 3.10. Особенности сопутствующих аллергическому риниту заболеваний и осложнений [1, 48]

- Аллергический конъюнктивит часто сопровождается аллергическим ринитом.
- Иногда при АР могут возникать другие формы конъюнктивита, которые протекают не по IgE-связанному механизму.
- Хотя придаточные пазухи могут вовлекаться в аллергический процесс, роль АР как фактора риска хронического риносинусита остается неизвестной.
- АР не является фактором риска для развития назальных полипов.
- Роль АР как фактора риска для развития отита неизвестна.
- Хронический кашель может быть вызван несколькими причинами, в т.ч. АР и хроническим риносинуситом.

### 3.1.7. Лечение

Лечение АР проводится в амбулаторных условиях. Госпитализация может потребоваться только в случае обострения сопутствующей БА. Посещение аллерголога при неосложненном АР и вне обострения — 1 раз в 3–6 мес.

Элиминация причинно-значимых аллергенов (см. разд. «Принципы элиминации аллергенов и профилактики аллергических болезней»). К сожалению, большинство исследований не продемонстрировало выраженное уменьшение симптомов и/или количества применяемых ЛС после проведения мероприятий по элиминации аллергенов у пациентов с ринитом [1, 2].

Медикаментозная терапия (табл. 3.11). Ее назначение обосновано, если элиминация аллергенов не приводит к уменьшению выраженности симптомов<sup>А</sup> [1].

Таблица 3.11. Важные положения фармакотерапии аллергического риноконъюнктивита [1, 2]

- Интраназальные ГКС — препараты выбора для лечения АР у детей и взрослых.
- Антигистаминные препараты ( $H_1$ -блокаторы) II поколения и интраназальные  $H_1$ -блокаторы также высоко эффективны при АР у детей и взрослых.
- Применение  $H_1$ -блокаторов I поколения не рекомендуется из-за наличия большого количества побочных эффектов и при возможности использования  $H_1$ -блокаторов II поколения [33].
- Топические  $H_1$ -блокаторы рекомендованы во многих случаях для лечения аллергического ринита и конъюнктивита.
- Не рекомендуется назначение (в/м и внутрь) системных ГКС.
- Топические кромоны слабоэффективны при лечении АР.
- Монтелукаст рекомендован для лечения АР у пациентов старше 6 лет.
- Интраназальный ипратропия бромид рекомендован для лечения ринореи, связанной с АР.
- Интраназальные деконгестанты могут быть использованы короткий период времени у пациентов с выраженной заложенностью носа.
- Пероральные деконгестанты (и их комбинация с системными  $H_1$ -блокаторами) в некоторых случаях могут назначаться взрослым пациентам с АР, но при этом следует учитывать высокую вероятность возникновения побочных эффектов.
- При лечении АР и выборе препаратов нужно учитывать тяжесть и продолжительность заболевания, предпочтения пациента, а также эффективность, доступность и цену медикаментов.

Терапия должна назначаться с учетом возраста, тяжести, частоты и спектра симптомов, контакта с аллергеном и сопутствующих заболеваний. Дополнительными факторами служат: ответ на предыдущую терапию, предпочтения пациента и членов его семьи, приверженность к терапии и экономическая составляющая лечения.

При уменьшении/исчезновении симптомов необходимо рассмотреть вопрос об уменьшении объема терапии (ступень вниз), при сохранении симптомов — увеличении (ступень вверх).

В случае эпизодического ринита возможно назначение терапии «по требованию» или коротким курсом.

Лечение АР облегчает протекание БА<sup>А</sup> [1] (табл. 3.12).

Таблица 3.12. Единый подход к терапии ринита и астмы [2]

- Применение системных  $H_1$ -блокаторов не рекомендуется, но не запрещается во время лечения астмы.
- Интраназальные ГКС и ингаляционные ГКС — наиболее эффективные препараты в лечении ринита и астмы.
- Интраназальные ГКС могут быть эффективны в снижении частоты госпитализаций по поводу обострений астмы. Роль ингаляционных ГКС в лечении ринита неизвестна.
- Моктелукаст эффективен в терапии АР и астмы у пациентов старше 6 лет.
- Проведение АСИТ подкожным методом высокоэффективно и рекомендуется при рините и астме у взрослых, но может сопровождаться побочными эффектами, особенно у астматиков.
- Омализумаб (анти-IgE-антитела) эффективен и при рините, и при астме, но его применение при АР ограничено из-за высокой стоимости и недостаточной доказательной базы.

Эффективность ЛС может различаться у каждого пациента. Также нужно учитывать, что препараты не обладают длительно действующим эффектом после их отмены. Поэтому при персистирующем АР необходима поддерживающая терапия. При длительном лечении развития тахифилаксии обычно не отмечается.

### Системные $H_1$ -блокаторы

#### Место в терапии

- Антигистаминные препараты II поколения служат базовой терапией

АР вне зависимости от степени его тяжести<sup>А</sup> [1].

- Регулярная терапия при персистирующем рините более эффективна, чем «по требованию». Это связано с тем, что АР является системным заболеванием, которое часто связано с другими проявлениями аллергии — БА, крапивницей, АтД. Кроме того, в клинических исследованиях показано, что при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания монотерапия интраназальными ГКС не всегда достаточно эффективна (в дополнительном назначении антигистаминных препаратов нуждается более 50% пациентов) [1, 7].
- Необходимо предпочитать применение  $H_1$ -блокаторов II поколения в связи с более удобным режимом дозирования, быстрым развитием действия и меньшим количеством побочных эффектов [120].
- При легком течении АР (эпизодическом АР) антигистаминные препараты II поколения могут использоваться в качестве монотерапии; тахифилаксия обычно не развивается.
- $H_1$ -блокаторы могут использоваться в качестве интермиттирующей терапии (например, при эпизодическом рините), тем не менее длительное и постоянное их применение при сезонном и круглогодичном АР более эффективно, в первую очередь из-за наличия постоянного контакта с аллергеном [122].
- Хотя антигистаминные препараты различаются по началу действия, побочным эффектам, супрессии прик-тестов и дозам, ни один из них не превосходит по эффективности другие препараты из этой группы [121].
- Термин «антигистаминные препараты III поколения» должен использоваться для обозначения ЛС с новыми

свойствами [31]. К настоящему времени препаратов с такими свойствами нет.

### Международные и торговые названия, дозы и кратность приема

- Антигистаминные препараты ( $H_1$ -блокаторы) II поколения: лоратадин<sup>А</sup> (Кларитин, Ломилан, Кларотадин и др.) или цетиризин<sup>А</sup> (Цетрин, Зиртек, Зодак, Цетиризин и др.) в дозе 10 мг/сут, дезлоратадин<sup>В</sup> (Эриус) в дозе 5 мг/сут. Возможно применение эбастина<sup>В</sup> (Кестин) в дозе 10–20 мг/сут, фексофенадина<sup>В</sup> (Телфаст) в дозе 120–180 мг/сут или левоцетиризина (Ксизал) в дозе 5 мг/сут.
- В качестве альтернативы в некоторых случаях возможно использование  $H_1$ -блокаторов I поколения: клемастин<sup>В</sup> (Тавегил) по 1 мг 2–3 раза в сутки или хлоропирамин<sup>В</sup> (Супрастин) по 25 мг 2–3 раза в сутки.

### Побочные эффекты

- $H_1$ -блокаторы I поколения могут вызывать сонливость и снижение концентрации внимания.
- $H_1$ -блокаторы II поколения не оказывают седативного действия, за исключением фексофенадина, который у некоторых больных может проявлять седативную активность [4].

### Интраназальные $H_1$ -блокаторы

#### Место в терапии

- Быстрое начало действия — в течение 15 мин [5] — одно из преимуществ данной группы препаратов. Возможно их применение для немедленного купирования симптомов АР.
- Был продемонстрирован равный или превосходящий эффект применения интраназальных  $H_1$ -блокаторов по сравнению с антигистаминными препаратами II поколения в лечении сезонного АР<sup>А</sup> [123, 124].

- Интраназальные  $H_1$ -блокаторы — препараты выбора при легком и среднем интермиттирующем рините и легком персистирующем рините [1, 2].
- Интраназальные  $H_1$ -блокаторы могут служить дополнением к интраназальным ГКС при средней тяжести или тяжелом персистирующем рините при недостаточном контроле заболевания путем монотерапии интраназальными ГКС [125]. Интраназальные  $H_1$ -блокаторы менее эффективны, чем интраназальные ГКС<sup>А</sup> [1].

### Международные и торговые названия, дозы и кратность приема

- Левокабастин<sup>В</sup> (Гистимет) — по 2 инстилляции в каждый носовой ход 2–4 раза в сутки; азеластин<sup>А</sup> (Аллергодил) — по 1–2 инстилляции в каждый носовой ход 2 раза в сутки.

### Побочные эффекты

- Горький привкус во рту.
- Изменение вкусовых ощущений.

### Топические (интраназальные) глюкокортикостероиды

#### Место в терапии

- Местные (интраназальные) ГКС — препараты выбора в лечении АР<sup>А</sup> [29].
- Они более эффективны, чем интраназальные кромоны, системные антигистаминные препараты и комбинация  $H_1$ -блокаторы + антагонисты лейкотриеновых рецепторов<sup>А</sup> [1, 2].
- Клиническое начало действия интраназальных ГКС приходится на 3–12 ч лечения [131], в некоторых случаях — на 2–3-й день; максимальный эффект развивается ко 2–3-й неделе и сохраняется на протяжении всего курса лечения. Для достижения контроля над заболеванием рекомендуют их регулярное и продолжительное применение. Но ис-

пользование интраназальных ГКС «по потребности» может быть эффективно в некоторых случаях при лечении сезонного АР [132].

- При начале лечения за 2 нед. до сезона пыления эффективность терапии увеличивается [6].
- Интраназальные ГКС также эффективны при терапии некоторых форм неаллергического ринита, особенно NARES [133] и вазомоторного ринита<sup>А</sup> [133, 134].
- Интраназальные ГКС оказывают опосредованное положительное действие на симптомы аллергического конъюнктивита [1, 2].

#### **Международные и торговые названия, дозы и кратность приема**

- Беклометазон<sup>А</sup> (Насобек) — в дозе 400 мкг/сут, мометазон<sup>А</sup> (Назонекс) — по 200 мкг 2 раза в сутки, будесонид<sup>А</sup> (Тафен назаль) — по 100–200 мкг 2 раза в сутки, флутиказон<sup>А</sup> (Фликсоназе) — по 100 мкг 2 раза в сутки.
- При назальных полипах назначают курсовое лечение интраназальными ГКС (беклометазон, будесонид, флутиказон)<sup>А</sup> [104–107]. Длительность курса терапии составляет до 3 мес. с обязательным наблюдением ЛОР-врача (см. разд. «Аспирин-индуцированное респираторное заболевание»).

#### **Побочные эффекты**

- Раздражение слизистой оболочки носа.
- Боль в горле.
- Редко: кровотечение, перфорация перегородки носа [135].

#### **Системные глюкокортикостероиды**

##### **Место в терапии**

- Системные ГКС не рекомендуются использовать из-за высокой ве-

роятности развития системных побочных реакций (при возможности применения и хорошем эффекте интраназальных ГКС).

- В некоторых случаях тяжелого течения АР и при назальных полипах допустимо применение системных ГКС коротким курсом<sup>В</sup> [138]. Проведение парентеральных и внутривенных инъекций ГКС не рекомендуется [139].

#### **Топические антихолинергические препараты**

##### **Место в терапии**

- Ипратропия бромид уменьшает ринорею, но не оказывает действия на другие симптомы АР<sup>А</sup> [1].
- Необходимо использовать препарат 3 раза в сутки.
- Добавление ипратропия бромида возможно, когда ринорея персистирует, несмотря на использование интраназальных ГКС и системных H<sub>1</sub>-блокаторов.
- Возможно применение препарата при неаллергическом рините, когда доминирующим симптомом являются профузные водянистые выделения из носа в ответ на раздражающие факторы или изменения температуры (например, при рините, вызванном приемом пищи, холодным воздухом, или при простудных заболеваниях) [141].
- В некоторых случаях комбинированное применение ипратропия бромида и интраназальных ГКС или антигистаминных препаратов приводит к дополнительному эффекту при лечении ринореи [142]<sup>А</sup>.

#### **Международные и торговые названия, дозы и кратность приема**

- Ипратропия бромид (Ринатек). В России пока не зарегистрирован.

### Побочные эффекты и противопоказания

- Сухость слизистой оболочки носа.
- С осторожностью применяется у пожилых. Противопоказания к назначению препарата: глаукома, повышение внутриглазного давления.

### Интраназальные деконгестанты

#### Место в терапии

- Эфедрин, оксиметазолин и ксилометазолин эффективны при заложенности носа как при АР, так и неаллергическом рините. Тем не менее ЛС данной группы неэффективны при других симптомах ринита.
- Возможно назначение препаратов данной группы коротким курсом при полной блокаде носового дыхания за несколько минут до использования интраназальных ГКС (интермиттирующая или эпизодическая терапия).

#### Международные и торговые названия, дозы и кратность приема

- Нафазолин<sup>D</sup> (Нафтизин, Санорин), оксиметазолин<sup>D</sup> (Називин, Назол), ксилометазолин<sup>D</sup> (Ксимелин, Отривин, Ринонорм) и фенилэфрин (Мезатон, Ирифрин) (лечение сезонного аллергического ринита<sup>A</sup>) — по 2–3 инстилляции 2–4 раза в сутки [1, 2].

#### Побочные эффекты

- Не рекомендуются к применению более 3–5 дней из-за опасности развития медикаментозного ринита<sup>C</sup> [128]. Скорость развития медикаментозного ринита индивидуальна: в некоторых случаях занимает 3 дня, а в других — заболевание не развивается даже через 6 нед. постоянного применения [129].
- Раздражение слизистой оболочки носа.
- Возможно усиление ринореи.

### Системные деконгестанты

#### Место в терапии

- Системные деконгестанты разрешены к применению у детей старше 6 лет в соответствующих возрасту дозах и обычно хорошо переносятся [127].
- Отмечается слабый эффект при применении системных деконгестантов (например, псевдоэфедрина) при заложенности носа и наличие у них потенциальных побочных эффектов [126]. Рекомендуется измерять АД у пациентов, принимающих препараты данной группы. Необходимо применять с осторожностью у пациентов с ринитом и сопутствующими заболеваниями цереброваскулярной или сердечно-сосудистой системы, гипертиреозом и закрытоугольной глаукомой.
- В целом рутинное применение при АР не рекомендуется.

#### Побочные эффекты

- Повышение АД, бессонница, тахикардия, тремор, головная боль, обострение глаукомы или тиреотоксикоза<sup>A</sup> [1].

### Кромоны (кромоглициевая кислота и недокромил натрия)

#### Место в терапии

- Кромоглициевая кислота менее эффективна, чем интраназальные ГКС, но более эффективна, чем плацебо, в лечении АР<sup>B</sup> [2].
- Возможно использование кромонов при легком течении АР, эпизодических симптомах в сезон или при ограниченном контакте с аллергеном [140]. Тем не менее эффект от их применения кратковременный.
- Интраокулярные кромоны высокоэффективны в лечении аллергического конъюнктивита [1, 2].



- Кетотифен (антигистаминный системный препарат со стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток) назначают при невозможности использования  $H_1$ -блокаторов и местного применения кромонов. В настоящее время назначается редко из-за медленного начала действия, невыраженного эффекта и побочных реакций (седативный эффект, сухость во рту).

### Международные и торговые названия, дозы и кратность приема

- Кромоглициевая кислота в виде интраназального спрея (Кромоглин, Кромосол, Кромогексал, Кромоген) — по 2,8 мг в каждый носовой ход 4–6 раз в сутки (лечение сезонного и круглогодичного ринита<sup>В</sup>).
- Кетотифен<sup>В</sup> (Задитен, Кетотифен) — по 1 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес. и более.

### Побочные эффекты

- Местное раздражение.
- Неприятный вкус во рту.
- Головная боль.

### Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

#### Место в терапии

- Для антагонистов лейкотриеновых рецепторов характерны хорошая переносимость, редкие побочные эффекты, умеренная эффективность при всех симптомах ринита, конъюнктивита, астмы. Препараты этой группы эффективны как при сезонном, так и круглогодичном АР<sup>А</sup> [143].
- Было обнаружено, что эффективность монтелукаста выше, чем плацебо, при назальных и глазных симптомах [1, 2].
- Комбинация монтелукаста с лоратадином не обеспечивает дополнительного эффекта при симптомах АР, если сравнивать с применением каждого из препаратов по отдельности [35].

- В целом применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов более эффективно, чем плацебо, равнозначно использованию системных  $H_1$ -блокаторов, но уступает по эффективности интраназальным ГКС при терапии сезонного АР [36].

### Международные и торговые названия, дозы и кратность приема

- Монтелукаст (Сингуляр, Монкаста): взрослым и детям старше 15 лет — по 1 таб. (10 мг) в сутки на ночь (перед сном); детям 6–14 лет — по 1 жевательной таблетке (5 мг) вечером (перед сном).
- Зафирлукаст (Аколат) — взрослым и детям старше 12 лет по 1 таб. (20 мг) 2 раза в сутки.

### Побочные эффекты

- Побочные эффекты редки (боль в животе, головная боль, повышение активности аминотрансфераз и др.).

### Анти-IgE-антитела

В одном исследовании был показан эффект от применения омализумаба (Ксолар, анти-IgE) при симптомах риноконъюнктивита<sup>А</sup> [144]. Тем не менее недостаток научных данных о влиянии препарата на симптомы АР и высокая стоимость терапии пока препятствуют его широкому применению при данном заболевании. Возможно использование препарата при лечении атопической БА.

### Солевой раствор

- Простой и недорогой метод лечения, имеющий некоторые доказательства эффективности [40].
- Применение изотонических или гипертонических солевых растворов для орошения и промывания слизистых оболочек при АР менее эффективно, чем использование интраназальных ГКС и других ЛС. Но их назначение в комбинации с

- препаратами других групп позволяет уменьшить симптомы заболевания [145].
- Механизм действия солевых растворов: очищение слизистой оболочки, улучшение ее защитных свойств; удаление аллергена, воспалительных медиаторов.
  - Использование солевых растворов безопасно, дешево и обычно хорошо переносится и принимается пациентами [146].
  - Применение порошка целлюлозы (Назаваль) также уменьшает симптомы аллергического ринита [41].
- Комбинации препаратов**
- Проводились исследования по совместному применению системных  $H_1$ -блокаторов и интраназальных ГКС, но к настоящему времени все еще недостаточно информации для рекомендаций по этому поводу.
  - Комбинация  $H_1$ -блокаторов с антилейкотриеновыми препаратами (АЛП) не увеличивает эффективности каждого из препаратов и менее эффективна, чем применение интраназальных ГКС в качестве монотерапии [37].
  - Комбинация ипратропия бромидом с беклометазоном дипропионатом более эффективна, чем каждое ЛС по отдельности для лечения ринореи [38] (табл. 3.13).
- В табл. 3.14 рассматриваются преимущества и недостатки интраназального применения ЛС.

Таблица 3.13. Комбинированная терапия сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита [10]

Комбинированная терапия	Эффективность
Системные $H_1$ -блокаторы + системные деконгестанты	Более выраженный эффект при заложенности носа, чем от монотерапии $H_1$ -блокаторами
Системные $H_1$ -блокаторы + системные АЛП	Могут быть более эффективны, чем монотерапия $H_1$ -блокаторами или АЛП Менее эффективны, чем монотерапия интраназальными ГКС
Системные $H_1$ -блокаторы + интраназальные $H_1$ -блокаторы	РКИ, подтверждающие эффективность комбинации, отсутствуют
Системные $H_1$ -блокаторы + интраназальные ГКС	РКИ, подтверждающие эффективность комбинации, отсутствуют
Интраназальные АХП + интраназальные ГКС	Более эффективны для терапии ринореи, чем каждый из ЛС по отдельности
Интраназальные $H_1$ -блокаторы + интраназальные ГКС	Недостаточно информации для подтверждения эффективности Возможно назначение в некоторых случаях смешанного ринита
АЛП + интраназальные ГКС	РКИ, подтверждающие эффективность комбинации, отсутствуют

Таблица 3.14. Преимущества и недостатки интраназального применения лекарственных средств [1, 2]

#### Преимущества применения интраназальных препаратов

- Высокие концентрации действующего вещества доставляются прямо в организм, что позволяет избежать или минимизировать системные побочные эффекты.
- Некоторые из ЛС (например, кромоны) должны использоваться для лечения АР только интраназально, т.к. они плохо всасываются при пероральном приеме.
- Некоторые ЛС могут вызывать системные побочные эффекты при пероральном или инъекционном применении (например, ГКС, пероральные деконгестанты).
- При интраназальном применении отмечается более быстрое развитие действия, чем при пероральном применении препарата.
- Был показан эффект интраназальных ГКС при аллергическом конъюнктивите [29].

#### Недостатки интраназального применения ЛС

- Некоторые пациенты отмечают образование корок и развитие носовых кровотечений при интраназальном применении ЛС.
- У многих пациентов с АР также имеется конъюнктивит и/или астма, что требует подбора комбинированной местной и/или системной терапии.
- Другие побочные эффекты зависят от вида применяемого ЛС. При длительном использовании интраназальных деконгестантов существует высокий риск развития медикаментозного ринита [30]. Интраназальное назначение ипратропия бромидом может привести к сухости носа, а интраназальных ГКС — к носовым кровотечениям.
- Не рекомендуется назначать интраназальные ЛС при полной заложенности носа.

### Аллергенспецифическая иммунотерапия

Иммунотерапию применяют для лечения АР, связанного с гиперчувствительностью к пыльце растений и клещам домашней пыли, а также, хотя и с меньшим эффектом, при сенсibilизации к аллергенам животных и плесени<sup>А</sup> [1, 2].

Круглогодичная АСИТ более эффективна, чем предсезонная, независимо от вида аллергена<sup>А</sup> (см. разд. «Аллергенспецифическая иммунотерапия»).

В отличие от фармакотерапии эффект от проведения иммунотерапии сохраняется в большинстве случаев на годы после ее отмены [147].

АСИТ позволяет предотвратить развитие новой сенсibilизации, снизить риск развития астмы [148]<sup>В</sup>.

Возможность проведения иммунотерапии должна рассматриваться у пациентов с симптомами АР после контакта с аллергенами и при обнаружении специфических IgE-антител к этим аллергенам по результатам прик-тестов или диагностики *in vitro*.

### Хирургическое лечение

Возможность хирургического вмешательства рассматривается у пациентов с анатомическими и механическими нарушениями в полости носа, а также при сопутствующих состояниях, таких как назальные полипы и гипертрофия аденоидов [84].

Наиболее частые хирургические процедуры: септопластика, уменьшение гипертрофии нижней носовой раковины, аденоидэктомия, полипэктомия и др.

Сводная информация по эффективности препаратов для терапии неаллергического ринита и АР приведена в табл. 3.15–3.17.

3.1

Таблица 3.15. Монотерапия неаллергического (идиопатического) ринита [10]

Пероральные ЛС	
H <sub>1</sub> -блокаторы	Неэффективны при неаллергическом рините
Деконгестанты	Псевдоэфедрин снижает заложенность носа
Интраназальные ЛС	
H <sub>1</sub> -блокаторы	Эффективны при вазомоторном рините (в некоторых случаях)
АХП (ипратропия бромид)	Эффективны только при ринорее
ГКС	Эффективны при некоторых формах неаллергического ринита, включая вазомоторный ринит и NARES

Таблица 3.16. Эффективность лекарственных средств для купирования симптомов риноконъюнктивита [2]

	Чиханье	Ринорея	Заложенность носа	Зуд в полости носа	Глазные симптомы
H <sub>1</sub> -блокаторы системные	++	++	+	+++	++
H <sub>1</sub> -блокаторы интраназальные	++	++	+	++	0
H <sub>1</sub> -блокаторы, капли для глаз	0	0	0	0	+++
Интраназальные ГКС	+++	+++	+++	++	++
Кромоны интраназальные	+	+	+	+	0
Кромоны, капли для глаз	0	0	0	0	++
Деконгестанты интраназальные	0	0	++++	0	0
Деконгестанты системные	0	0	+	0	0
АХП	0	++	0	0	0
АЛП	0	+	++	0	++

Таблица 3.17. Доказательства эффективности лекарственных средств для лечения аллергического риноконъюнктивита (ARIA-2008) [1, 43, 44]

ЛС	Сезонный АР		Круглогодичный АР		Персистирующий АР
	Взрослые	Дети	Взрослые	Дети	
<b>H<sub>1</sub>-блокаторы</b>					
Системные	A	A	A	A	A
Интраназальные	A	A	A	A	Нет данных
Интраокулярные	A	A	B	B	Нет данных
<b>ГКС</b>					
Интраназальные	A	A	A	A	Нет данных
Пероральные	A	B	B	B	Нет данных
Внутримышечные	A	B	B	B	Нет данных
<b>Кромоны</b>					
Интраназальные	A	A	A	B	Нет данных
Интраокулярные	A	A	B	B	Нет данных
<b>Деконгестанты</b>					
Интраназальные	C	C	C	C	Нет данных

ЛС	Сезонный АР		Круглогодичный АР		Персистирующий АР
	Взрослые	Дети	Взрослые	Дети	
Пероральные	A				Нет данных
Перорально + H <sub>1</sub> -блокаторы	A	B	B	B	Нет данных
<b>АСИТ при АР</b>					
Подкожная	A	A	A	A	Нет данных
Сублингвальная	A	A	A	A	Нет данных
Интраназальная	A				Нет данных
<b>АСИТ при астме</b>					
Подкожная	A	A	A	A	Нет данных
Сублингвальная	A	A	A	A	Нет данных
<b>Элиминация аллергенов</b>					
Клещи домашней пыли	D	D	D	D	Нет данных
Другие внутренние аллергены	D	D	D	D	Нет данных
Полное удаление профессионального агента			A (для астмы)		Нет данных
Частичное удаление латекса			B		Нет данных
<b>Другие виды терапии</b>					
Анти-IgE-антитела	A	A (старше 12 лет)	A	A (старше 12 лет)	Нет данных
АЛП	A	A (старше 12 лет)			Нет данных
Ипратропия бромид			A	A	Нет данных
Гомеопатия	D	D	D	D	Нет данных
Акупунктура	D	D	D	D	Нет данных
Фитотерапия	B	D	D	D	Нет данных

3.1

### Другие виды терапии

- Не доказана эффективность и безопасность использования акупунктуры, гомеопатии и других методов нетрадиционной медицины в терапии АР. В настоящее время применение данных видов терапии при АР не рекомендуется [39].
- Была показана эффективность лечения некоторыми лекарственными растениями при АР [45], но проведено

слишком мало исследований, чтобы делать какие-либо выводы. В настоящее время применение фитотерапии при АР не рекомендуется.

На рис. 3.6 приведена схема выбора препаратов в зависимости от типа АР, согласно рекомендациям ARIA.

В табл. 3.18 рассматриваются особенности терапии и диагностики АР, согласно рекомендациям различных сообществ.

3.1



\* Суммарная доза топических ГКС должна рассчитываться с учетом применяемых при наличии астмы.  
 \*\* В особенности у пациентов с астмой.

**Рис. 3.6.** Схема выбора препаратов в зависимости от типа аллергического ринита (ARIA-2008) [1]

Таблица 3.18. Особенности терапии и диагностики аллергического риноконъюнктивита, согласно рекомендациям различных сообществ [1, 42]

Источник рекомендаций	International Consensus on Rhinitis (1994)	Joint Task Force on Practice Parameters for Rhinitis (1998)	EAAACI consensus on allergic rhinitis (2000)	ARIA (2008)
Тип утверждений	Мнение экспертов	Мнение экспертов	Консенсус	Основаны на доказательной медицине
Диагностические тесты: прик-тесты или специфические IgE	При персистирующих симптомах или планировании АСИТ	Для подтверждения аллергии как причины оп-ределения причинно-значимых аллергенов или для АСИТ	Без комментариев	При персистирующих симптомах и/или среднетяжелых/тяжелых симптомах либо планировании АСИТ
Элиминация аллергенов	Не рекомендованы	Рекомендована для всех пациентов		Может быть полезна у некоторых пациентов
I поколение H <sub>1</sub> -блокаторов	Основное лечение АР легкой/средней степени тяжести, в комбинации с интраназальными ГКС при тяжелом течении	Препараты первой линии для терапии и профилактики, но неэффективны как монотерапия при заложенности носа	Препараты первой линии для терапии АР, но неэффективны как монотерапия при заложенности носа	Препараты первой линии, за исключением тяжелого персистирующего ринита (или добавляются к интраназальным ГКС)
Топические H <sub>1</sub> -блокаторы (интраназальные или интраокулярные)	То же, что и для системных H <sub>1</sub> -блокаторов	То же, что и для системных H <sub>1</sub> -блокаторов		То же, что и для системных H <sub>1</sub> -блокаторов, быстрый эффект
Интраназальные ГКС	Препараты выбора при среднетяжелом/тяжелом АР и заложенности носа, но действие развивается медленнее, чем у H <sub>1</sub> -блокаторов	Для терапии среднетяжелого АР	Препараты выбора при среднетяжелом/тяжелом или персистирующем АР и заложенности носа, особенно при круглогодичном рините	Препараты выбора при среднетяжелом/тяжелом и, особенно, при персистирующем АР, несмотря на медленное начало действия (12 ч), эффективны при заложенности носа
АЛП	Без комментариев	Без комментариев		При АР эффективность сходна с H <sub>1</sub> -блокаторами. Эффективны при астме и рините

## Аллергические заболевания

## Аллергические заболевания

### Источники рекомендаций

Источники рекомендаций	International Consensus on Rhinitis (1994)	Joint Task Force on Practice Parameters for Rhinitis (1998)	EAACI consensus on allergic rhinitis (2000)	ARIA (2008)
Бромиды (интраназальные или интраокулярные)	Безопасны и эффективны, но менее эффективны, чем другие ЛС	Безопасны и эффективны у некоторых пациентов, особенно при профилактическом приеме до сезона	Безопасны и эффективны, но менее эффективны, чем другие ЛС	Безопасны и эффективны, но менее эффективны, чем другие ЛС. В комбинации с системными $H_1$ -блокаторами уменьшают заложенность носа
Деконгестанты	Применение в комбинации с системными $H_1$ -блокаторами для уменьшения заложенности носа	Применение в комбинации с системными $H_1$ -блокаторами для уменьшения заложенности носа	Без комментариев	Применение в комбинации с системными $H_1$ -блокаторами для уменьшения заложенности носа
Системные ГКС	Не рекомендованы	Не рекомендованы из-за побочных эффектов	Не рекомендованы из-за побочных эффектов	Не рекомендованы из-за побочных эффектов и отсутствия доказательств эффективности
Интраназальный ипратропия бромид	Рекомендован при ринорее, но менее эффективен при других симптомах	Рекомендован для уменьшения ринорей, но неэффективен при других симптомах	Рекомендован при ринорее, но менее эффективен при других ЛС	Рекомендован при ринорее, не контролируемой другими ЛС
Подкожная АСИТ	Показана при слабом ответе на терапию, низкой приверженности к фармакотерапии, наличии астмы	Показана при тяжелых симптомах и отсутствии эффекта от другой терапии	Показана при 1 или 2 причинно-значимых аллергенах, недостаточной адекватной и фармакотерапии; риск системных реакций	Показана при 1 или 2 причинно-значимых аллергенах, недостаточной адекватной и фармакотерапии; риск системных реакций
Сублингвальная АСИТ	Без комментариев	Показаны такие же, как и для подкожной терапии; может быть безопаснее, чем подкожная АСИТ	Показаны такие же, как и для подкожной терапии; безопаснее, чем подкожная АСИТ	Показаны такие же, как и для подкожной терапии; безопаснее, чем подкожная АСИТ



### 3.1.8. Профилактика

Профилактические меры уменьшают частоту и выраженность обострений риноконъюнктивита, предотвращают появление других аллергических заболеваний<sup>А</sup> [28]. В профилактические мероприятия входит:

- Исключение контакта с провоцирующими аллергенами, с неспецифическими раздражителями (табачный дым, выхлопные газы и др.)
- Исключение профессиональной вредности.
- Своевременное и адекватное применение ЛС в качестве симптоматической и патогенетической терапии.
- Проведение лечебных и диагностических мероприятий с исполь-

зованием аллергенов только в специализированных стационарах и кабинетах под наблюдением аллерголога-иммунолога.

- Обучение пациентов: предоставление подробной информации об элиминационных мероприятиях, выдача памяток, ознакомление с современными методами профилактики, терапии и возможными побочными эффектами. Неэффективность терапии может быть связана с нарушением техники использования интраназальных спреев и капель. Необходимо обучать больных этой методике<sup>С</sup> [3].

### 3.1.9. Аллергический конъюнктивит

Определение *аллергический конъюнктивит* (АК) включает следующие формы заболевания: сезонный и круглогодичный АК, весенний кератоконъюнктивит (весенний катар), конъюнктивит с гиперплазией сосочков (гигантский сосочковый конъюнктивит) и атопический кератоконъюнктивит. Необходимо помнить, что для всех перечисленных форм АК общими симптомами являются гиперемия, зуд в области глаз и слезотечение.

Патогенез сезонного и круглогодичного АК обусловлен аллергическими реакциями ГНТ и ГЗТ. Данные формы заболевания очень часто имеют хроническое течение в сочетании с назальными симптомами. Течение атопического кератоконъюнктивита может сопровождаться осложнениями в виде язв роговицы (бактериальной, герпетической этиологий), отслойки сетчатки, кератоконуса, катаракты, стафилококкового блефарита. Конъюнктивит

с гиперплазией сосочков часто наблюдается при постоянном ношении контактных линз. Заболевание обостряется в период цветения растений весной. Основные жалобы пациентов при данном виде заболевания: зуд в области глаз и прозрачное или белое отделяемое, которое со временем становится густым. Возможные причины сосочкового конъюнктивита: полимерный материал контактных линз, антисептики, например тиомерсал, отложения белка на поверхности линзы [162].

Во всех случаях при осмотре и опросе пациента необходимо уделять внимание тщательной дифференциальной диагностике различных видов конъюнктивита и других заболеваний глаз (табл. 3.19). Для адекватной диагностики форм АК необходима совместная консультация окулиста и аллерголога с последующим аллергологическим обследованием пациента (прик-тесты и/или *in vitro*).

Таблица 3.19. Дифференциальная диагностика различных видов заболеваний глаз

Заболевание	Симптомы			Отделяемое	Главная особенность
	Зуд	Ощущение песка в глазах	Светобоязнь		
Аллергический конъюнктивит	+	±	-	Водянистое/слизистое	Зуд, сопутствующий ринит
Весенний конъюнктивит (весенний катар)	++	±	-	Вязкое/слизистое	Особая офтальмоскопическая картина
Атопический кератоконъюнктивит	+++	±	±	Вязкое/слизистое	Сопутствующий АтД
Гигантский сосочковый конъюнктивит	++	+	-	Водянистое/слизистое	Ношение линз
Вирусный конъюнктивит	-	+	-	Водянистое/слизистое	Нет/сопутствующие симптомы ОРВИ
Бактериальный конъюнктивит	-	+	±	Слизистое/гнойное	Персистирующее гнойное отделяемое
Хламидийный конъюнктивит	-	+	±	Слизистое/гнойное	Сопутствующая урогенитальная инфекция
Герпетический кератит	-	+	+	Слизистое	Диффузное помутнение роговицы
Контактный дерматоконъюнктивит	+	-	-	Слизистое	Вовлечение век
Блефароконъюнктивит	±	++	-	Слизистое	Воспалительная реакция век
Синдром «сухого» глаза	-	+++	±	Слизистое	Уменьшение слезоотделения

3.1

### 3.1.9.1. Лечение

В РКИ было показано купирование симптомов ринита и связанного с ним АК при терапии пероральными, интраназальными, интраокулярными антигистаминными препаратами, интраназальными ГКС, а также при проведении иммунотерапии [68–72].

Пациентам с атопией в период цветения растений рекомендуется прекратить ношение линз из-за резкого усиления аллергических симптомов в это время.

#### Интраокулярные $H_1$ -блокаторы

##### Место в терапии

● Интраокулярные формы  $H_1$ -блокаторов высокоэффективны для терапии АК [34].

● Интраокулярные  $H_1$ -блокаторы позволяют быстро купировать симптомы АК, однако из-за короткого периода действия их рекомендуется применять до 4 раз в сутки [162].

##### Международные и торговые названия, дозы и кратность приема

● Олопатадин (Опатанол), левокабастин и азеластин (Аллергодил)<sup>А</sup> в виде глазных капель — по 1 капле в каждый конъюнктивальный мешок 2 раза в сутки.

##### Побочные эффекты

● При длительном применении возможно раздражающее действие на глаз.

## Интраокулярные глюкокортикостероиды

### Место в терапии

- Применение интраокулярных ГКС возможно при тяжелых симптомах АК, при этом необходимо оценивать потенциальный риск побочных эффектов (увеличение риска развития катаракты и повышения внутриглазного давления) и пользу от использования этих препаратов.
- Интраназальные ГКС также оказывают опосредованное положительное действие на симптомы АК [1, 2].

### Международные и торговые названия, дозы и кратность приема

- При тяжелом течении АК показано применение следующих ЛС в виде глазных капель и мазей: преднизолон<sup>Р</sup> — по 1–2 капли 0,5% раствора 3 раза в сутки, в острых случаях — каждые 2–4 ч в течение 2 дней, с постепенной отменой в последующие 1–2 нед; дексаметазон — по 1–2 капли 0,1% раствора 4–5 раз в сутки в течение 2 дней, затем 3–4 раза в сутки, но не более 3–6 нед; гидрокортизон, дексаметазон (Максидекс, Офтандексаметазон) в форме глазной мази, применяемой до 2–3 раз в сутки на протяжении 2–3 нед. [161].

### Побочные эффекты

- Длительное применение интраокулярных ГКС сопряжено с повышением внутриглазного давления и формированием катаракты.

## Интраокулярные деконгестанты

### Место в терапии

- Вазоконстрикторы (тетризолин, нафазолин) показаны при покраснении глаз, хотя они не приводят к уменьшению аллергического ответа [73].

### Международные и торговые названия, дозы и кратность приема

- Тетризолин (Октилия, Визин), нафазолин — по 1–2 капли в каждый конъюнктивальный мешок 1–3 раза в сутки.

### Побочные эффекты

- Длительное использование интраокулярных деконгестантов может привести к повторной гиперемии («порочный круг») и так называемому медикаментозному конъюнктивиту [73]. Применение деконгестантов сроком до 10 дней обычно не вызывает такое состояние [74].

## Кромоны

### Место в терапии

- Интраокулярные кромоны высокоэффективны в лечении АК [1, 2], хотя эффект от применения стабилизаторов мембран тучных клеток обычно наступает медленно. Требуется несколько дней применения данных ЛС для получения оптимального контроля симптомов [10, 76].
- Рекомендуется использование данной группы препаратов для профилактики или длительного применения при хронических симптомах конъюнктивита.

### Международные и торговые названия, дозы и кратность приема

- Кромоглициевая кислота в виде глазных капель<sup>В</sup> (Лекролин, Хай-Кром, Кромогексал) — по 1–2 капли в конъюнктивальный мешок 4–6 раз в сутки (можно за 1–2 нед. до предполагаемого контакта с аллергеном).
- Кетотифен (Задитен) глазные капли: взрослым и детям старше 12 лет по 1 капле 2 раза в сутки в оба глаза, длительность применения не более 6 нед.

### Солевой раствор

- Простой и недорогой метод лечения, имеющий некоторые доказательства эффективности [40].
- Использование холодных компрессов и орошения солевым раствором или искусственной слезой в некоторых случаях может купировать легкие симптомы АК.

### Другие препараты и их комбинации

Комбинация интраокулярных антигистаминных препаратов и вазоконстрикторов (нафазолина нитрат + антазолина мезилат — Санорин-аналергин, антазолина гидрохлорид + тетризоли-

на гидрохлорид — Сперсаллерг) приводит к большему эффекту, чем каждый препарат по отдельности [75].

Как перспективные средства терапии АК рассматривают топические НПВС (глазные капли на основе диклофенака), механизм действия которых заключается в торможении активности арахидоновой кислоты. Также у препаратов из этой группы отсутствуют серьезные побочные эффекты, которые обычно присущи топическим ГКС [162].

Дозы, кратность приема, торговые и международные названия системных ЛС (антигистаминных и др.) см. в предыдущих разделах.

## 3.1.10. Особенности течения и терапии аллергического риноконъюнктивита у беременных

У 30–70% беременных во II и III триместрах беременности отмечают симптомы заложенности носа, которые связаны с влиянием прогестерона (так называемый гормональный ринит). Как правило, эти симптомы появляются в конце беременности и исчезают после родов [47].

При выборе препаратов для беременной пациентки с АР необходимо учитывать категории риска назначения ЛС беременным в классификации Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) [160] (табл. 3.20):

- Системные антигистаминные препараты: бромфенирамин, трипролидин, гидроксизин, дезлоратадин, фексофенадин относятся к категории С; хлорфенирамин, клемастин, цетиризин, лоратадин, дифенгидрамин — к категории В.
- Кромоглициевая кислота — категория С.

- Деконгестанты: псевдоэфедрин — С.
- Интраназальные ГКС: беклометазон — С, будесонид — В, флунизолид — С, флутиказон — С, мометазон — С, триамцинолон — С.
- АЛП — С.
- Другие средства в виде интраназальных спреев: азеластин — С, ипратропия бромид — В, оксиметазолин — С.

При лечении АР предпочтение отдают ЛС местного действия: антигистаминные препараты для местного применения (азеластин и левокабастин), местные формы ГКС (беклометазон, флутиказон, будесонид) [152]. Не было показано различий в безопасности и эффективности применения между различными видами интраназальных ГКС при беременности, поэтому можно продолжить прием препарата из этой группы, который эффективно купировал симптомы АР до беременно-

сти. Если интраназальный ГКС впервые назначается при беременности, то предпочтителен выбор будесонида как препарата категории В по FDA

[152]. Как и все препараты при беременности, интраназальные ГКС должны применяться в минимально эффективной дозе.

Таблица 3.20. Категории риска назначения лекарственных средств беременным в классификации FDA

Категория А	В контролируемых исследованиях у женщин не выявлено риска для плода в I триместре (и нет доказательств риска в других триместрах). Возможность повреждающего действия на плод представляется маловероятной
Категория В	Изучение репродукции у животных не выявило риска для плода, а контролируемые исследования у беременных женщин не проводились; или нежелательные эффекты (помимо снижения фертильности) были показаны в экспериментах на животных, но их результаты не подтвердились в контролируемых исследованиях у женщин в I триместре беременности (и нет доказательств риска в других триместрах)
Категория С	Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, однако потенциальная польза ЛС для беременной может оправдать его использование; или исследования на животных и адекватные хорошие контролируемые исследования у беременных женщин не проводились
Категория D	Имеются доказательства риска для плода человека, однако польза применения у беременных женщин может превышать риск (например, если ЛС необходимо в угрожающей жизни ситуации или для лечения тяжелого заболевания, при котором более безопасные препараты не могут быть использованы или неэффективны)
Категория X	Исследования на животных либо на людях выявили нарушения развития плода, и/или имеются доказательства риска для плода, основанные на опыте применения ЛС у людей. Риск применения у беременных женщин превышает любую возможную пользу. Противопоказаны беременным женщинам и женщинам, которые могут забеременеть

Стабилизаторы мембран тучных клеток для местного применения (кромоглициевая кислота, недокромил, лодоксамид) безопасны и эффективны в качестве базисной терапии при АР у беременных [151].

Системные антигистаминные препараты не следует назначать в I триместре беременности. Антигистаминные препараты I поколения ранее рекомендовались как наиболее изученные и безопасные препараты при беременности. Тем не менее в настоящее время накоплено достаточно информации, подтверждающей безопасность антигистаминных препаратов II поколения, что вместе с отсутствием седативных

и других побочных эффектов по сравнению с препаратами I поколения дает право предпочитать именно их назначение при беременности [10]<sup>с</sup>. При необходимости должны использоваться наименьшие дозы клорпирамина или лоратадина<sup>с</sup>.

При лактации возможно применение наименьших доз лоратадина или цетиризина<sup>с</sup>. Необходимо взвешивать потенциальную пользу для матери и риск для плода при назначении данной группы препаратов. Надо объяснить беременной или кормящей пациентке о наличии минимального риска и сохранении здоровья матери в интересах плода.

Следует избегать назначения системных деконгестантов при беременности [150]. Безопасность применения интраназальных деконгестантов при беременности не изучалась.

Не следует начинать курс АСИТ во время беременности, но если беременность случилась во время проведения АСИТ, курс можно продолжить, но дозы необходимо подбирать индивидуально [153].

### 3.1.11. Особенности течения и терапии аллергического риноконъюнктивита у детей

3.1

Во многих случаях АР в раннем детском возрасте является началом атопического марша (см. разд. «Атопический марш») [46]. Но интермиттирующий АР до 2 лет нехарактерен. Наиболее часто АР проявляется в школьные годы.

Сбор анамнеза очень важен. Можно обнаружить семейную историю атопических заболеваний и развитие атопии у ребенка (табл. 3.21).

Таблица 3.21. Факторы риска, predisposing к развитию аллергического ринита/риноконъюнктивита [60]

- Атопия у родителей.
- Первый ребенок в семье.
- Курение матерью одной пачки сигарет в день в течение первого года жизни ребенка.
- Астма у матери.
- Повышение уровня общего и специфических IgE в крови.
- Ранний контакт с аллергенами коровьего молока и других пищевых продуктов.
- Наличие домашних животных.

Симптомы, персистирующие у детей более 2 нед., с большей вероятностью позволяют заподозрить аллергический ринит, чем инфекционный (табл. 3.22).

В РКИ была показана неэффективность применения комбинации антигистаминных ЛС и деконгестантов в терапии симптомов инфекции верхнего респираторного тракта [130].

#### Лечение аллергического риноконъюнктивита у детей

Принципы лечения АР у детей такие же, как и у взрослых (табл. 3.23 и 3.24). Необходимо иметь в виду побочные эффекты некоторых ЛС в этой возрастной группе.

Таблица 3.22. Дифференциальный диагноз различных типов ринита в детском возрасте [157, 158]

	Аллергический		Вазомоторный		NARES		Инфекционный	
	сезонный	круглогодичный	Детский	Взрослый	Детский/взрослый	Детский	Детский	Детский
Возраст начала	Детский	Детский	Взрослый	Взрослый	Детский/взрослый	Детский	Детский	Детский
Анамнез								
Семейный анамнез	+	+	-	-	±	-	-	-
Частота	Сезонная	Круглогодичная	Круглогодичная	Круглогодичная	Круглогодичная	Эпизодическая	Эпизодическая	Эпизодическая
Этиология	Аллергены	Аллергены	Ирританты	Ирританты	?	Вирус/бактерия	Вирус/бактерия	Вирус/бактерия
<b>Симптомы</b>								
Лихорадка	-	-	-	-	-	+	+	+
Заложенность	±	+	±	±	+	±	±	±
Зуд	+	+	-	-	±	-	-	-
Чихание	+	+	±	±	±	±	±	±
Ринорея	+	+	-	-	+	+	+	+
Анусми	±	±	±	±	+	-	-	-
<b>Физикальное обследование</b>								
Насальная слизистая оболочка	Бледная	Бледная/розовая	Бледная/отечная	Бледная/отечная	Бледная/отечная	Красная/отечная	Красная/отечная	Красная/отечная
Отделяемое из носа	Водянистое	Слизистое	Минимальное/слизистое	Минимальное/слизистое	Водянистое	Желтое/серое	Желтое/серое	Желтое/серое
	профузное	профузное						
<b>Лабораторные исследования</b>								
Прик-тесты/РАСТ	+	+	-	-	-	-	-	-
Эозинофилия > 10 %	+	+	-	-	++	-	-	-
Высокий уровень общего IgE	60 %	+	-	-	-	-	-	-
<b>Ответ на терапию</b>								
Элиминация аллергена	+	+	-	-	-	-	-	-
Антигистаминные ЛС	+++	+	±	±	+	±	±	±
Деконгестанты	±	±	+	+	±	±	±	±
Кромоны	++	++	±	±	±	±	±	±
Интраназальные ГКС	+++	++	±	±	±	±	±	±
Иммуноотерапия	+++	+++	±	±	+++	-	-	-

Аллергические заболевания

3.1

Таблица 3.23. Лекарственные средства, используемые в лечении аллергического риноконъюнктивита у детей [2, 10]

Класс ЛС	Препарат	Способ применения и дозы
Антигистаминные препараты II поколения	Фексофенадин (Телфаст)	6–12 лет: 30 мг 1 раз в сутки > 12 лет: 120–180 мг 1 раз в сутки
	Цетиризин (Цетрин, Зиртек)	6–23 мес.: 2,5 мг 1 раз в сутки 1–6 лет: по 2,5 мг 2 раза в сутки или 5 мг 1 раз в сутки > 6 лет: 10 мг 1 раз в сутки или по 5 мг 2 раза в сутки
	Леводетиризин (Ксизал)	6–11 лет: 2,5 мг 1 раз в сутки 12 лет: взрослая доза
	Лоратадин (Кларитин)	2–5 лет: 5 мг/сут 6 лет: 10 мг/сут
	Деалоратадин (Эриус)	1–5 лет: по 1,25 мг (2,5 мл) 1 раз в сутки 6–11 лет: по 2,5 мг (5 мл) 1 раз в сутки > 12 лет: 5 мг (1 таб. или 10 мл сиропа) 1 раз в сутки
Интраназальные антигистаминные ЛС	Азеластин (Аллергодил)	5–11 лет: по 1 дозе 2 раза в сутки > 12 лет: по 1–2 дозы 2 раза в сутки
Интраназальные ГКС	Беклометазон (Ринокленил, Насобек)	С 6 лет: 1–2 дозы 1 раз в сутки
	Будесонид (Тафен назаль)	С 6 лет: 1–2 дозы (50 мкг) 1 раз в сутки; максимальная суточная доза 200 мкг
	Флутиказон (Фликсоназе)	4–11 лет: 1 доза (50 мкг) 1 раз в сутки > 12 лет: 2 дозы 1 раз в сутки
	Мометазон (Назонекс)	2–11 лет: 1 доза 1 раз в сутки
АЛП	Монтелукаст	6–14 лет: 5 мг/сут 15 лет: взрослая доза
Кромоны	Кромоглициевая кислота (Кромоглин, Кромосол)	2 года: по 1–2 дозы 3–4 раза в сутки
Интраназальные деконгестанты	Фенилафрин (Мезатон, Ирифрин)	6–12 лет: 2 капли или 2 дозы каждые 6 ч
	Оксиметазолин (Називин, Назол)	> 6 лет: 2 дозы в каждую ноздрю 2 раза в сутки

Таблица 3.24. Эффективность лекарственных средств для лечения аллергического риноконъюнктивита у детей [156]

ЛС	Местно		Перорально
	Нос	Глаза	
Кромоны	+	+	–
Антигистаминные	±	+	+
ГКС	+	+	+
Деконгестанты	+	+	–
АХП	±	–	–
АЛП			+

\* АЛП для местного применения отсутствуют.

3.1

Аллергические заболевания



### Интраназальные ГКС

- В многочисленных исследованиях у детей показано, что применение современных интраназальных ГКС (мометазон [55], флутиказона пропионат [56]) в терапевтических дозах не влияет на рост и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему<sup>А</sup> [136]. Доказано, что мометазон не вызывает побочных системных эффектов даже при длительном (1 год) применении.
- Учитывая данные отдельных клинических исследований, свидетельствующие о задержке роста детей 3–9 лет при применении беклометазона [137] и задержке роста нижних конечностей у детей при применении будесонида, данные ГКС нежелательно применять у детей до 6 лет.
- Для повышения эффективности интраназальных ГКС рекомендуется использование увлажняющих средств и очищение носовой полости от слизи перед введением препаратов.

### Антигистаминные препараты

- Антигистаминные препараты II поколения — базовая терапия АР. Эффективность и безопасность их применения у детей доказана [32].
- Несмотря на то что многие антигистаминные препараты II поколения эффективны и безопасны для терапии детей с АР, только цетиризин, левоцетиризин и лоратадин были изучены в плане длительной терапии и безопасности в этой возрастной группе [57].
- Возможно применение интраназальных антигистаминных препаратов [58]: азеластин — у детей

старше 5 лет по 1 дозе 2 раза в сутки.

### Кромоны

- Кромоглициевую кислоту применяют у детей с АР легкого течения в форме интраназальных спреев по 1–2 дозы в каждый носовой ход 4 раза в сутки. Кромоглициевая кислота — препарат первого выбора у детей до 3 лет, второго выбора — у детей старше 3 лет. Наиболее эффективно профилактическое применение препарата (перед контактом с аллергеном). Побочные эффекты данной группы препаратов минимальны.

### Наблюдение и иммунотерапия

- Кратность наблюдения у педиатра и аллерголога: при обострении по клиническим показаниям, в основном, 1 раз в 5–7 дней; вне обострения — 1 раз в 6 мес.
- АСИТ обычно не рекомендуется у детей до 5 лет по соображениям безопасности и трудностей в выполнении инъекций длительное время. Несмотря на то что в нескольких исследованиях у детей дошкольного возраста была показана эффективность и безопасность сублингвальной иммунотерапии, требуются дополнительные РКИ для определения ее долгосрочной эффективности и дозировок в данной возрастной группе [59].
- Тем не менее у детей старше 5 лет эффективность иммунотерапии (особенно подкожного метода) подтверждена данными многочисленных РКИ [1, 2, 7, 10] (см. разд. «Аллерген-специфическая иммунотерапия»).

## 3.1.12. Атопический марш

Атопический марш определяется как последовательная манифестация

аллергических заболеваний в раннем детстве (ПА, АтД, АР, БА) [49].

Первичной сенсibilизацией у детей часто является ПА [52]. Длительная сенсibilизация к пищевым продуктам может предвещать развитие ингаляционной аллергии (ринита, астмы).

АтД — одно из наиболее распространенных кожных заболеваний, наблюдаемое у младенцев и детей. Обычно развитие дерматита приходится на первые 6 мес. жизни [50]. Прогноз АтД у детей обычно благоприятный, но риск развития астмы и АР очень высок [51].

Не у всех детей с аллергической сенсibilизацией обязательно разовьется атопическое заболевание или появятся симптомы после контакта с аллергеном.

Сенсibilизация к внутренним аллергенам часто случается в раннем детском возрасте. Пыльцевая сенсibilизация присоединяется позже, но к 4 годам она может быть уже у 11 % таких детей [53]. Не менее двух сезонов поллинозиса и экспозиции аллергена необходимо перед развитием симптомов АР и/или астмы [54].

## Литература

1. *Bousquet J., Khaltaev N. et al.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update // *Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 63. — Supl. 86. — P. 8-160.
2. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis // *Clin. Exp. Allergy.* — 2008. — Vol. 38. — P. 19-42.
3. *Gani F., Pozzi E., Crivellaro M.A. et al.* The role of patient training in the management of seasonal rhinitis and asthma: clinical implications // *Allergy.* — 2001. — Vol. 56. — P. 65-68.
4. *Колхир П. В., Игнатъев И. В., Сычев Д. А., Кукес В. Г.* Влияние носительства генотипов по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1, кодирующего гликопротеин Р, на фармакокинетику блокатора  $H_1$ -гистаминовых рецепторов III поколения фексофенадина // *Аллергол. и иммунол.* — 2006. — Т. 3. — № 3. — С. 279.
5. *McNeely W., Wiseman L. R.* Intranasal azelastine. A review of its efficacy in the management of allergic rhinitis // *Drugs.* — 1998. — Vol. 55. — P. 91-114.
6. *Graft D., Aaronson D., Chervinsky P. et al.* A placebo- and active-controlled randomized trial of prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis with mometasone furoate aqueous nasal spray // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1996. — Vol. 98. — P. 724-731.
7. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров / Под ред. А. А. Баранова, Р. М. Хаимова. — М.: Союз педиатров России, 2008.
8. *Kushnir N. M.* Rhinitis Medicamentosa. — Oct 13 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/995056-overview>.
9. *Lin C. Y., Cheng P. H., Fang S. Y.* Mucosal changes in rhinitis medicamentosa // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* — 2004. — Vol. 113(2). — P. 147-151.
10. *Wallace D. V., Dykewicz M. S. et al.* The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter // *J. Allergy Clin. Immunol.* — Aug 2008. — P. 1-84.
11. *Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N.* Allergic rhinitis and its impact on asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 108(Suppl. 5). — P. 147-334.
12. *Bonini S.* Allergic conjunctivitis: the forgotten disease // *Chem. Immunol. Allergy.* — 2006. — Vol. 91. — P. 110-120.
13. *Dykewicz M. S.* Rhinitis and sinusitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 111(Suppl. 2). — P. 520-529.
14. *Gautrin D., Desrosiers M., Castano R.* Occupational rhinitis // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 6. — P. 77-84.
15. *Schwartz R. H., Estroff T., Fairbanks D. N., Homann N. G.* Nasal symptoms associated with cocaine abuse during adolescence // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1989. — Vol. 115. — P. 63-64.
16. *Mabry R. L.* Rhinitis of pregnancy // *South Med. J.* — 1986. — Vol. 79. — P. 965-971.
17. *Ellegard E. K.* Clinical and pathogenetic characteristics of pregnancy rhinitis // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2004. — Vol. 26. — P. 149-159.
18. *Silvers W. S.* The skier's nose: a model of cold-induced rhinorrhea // *Ann. Allergy.* — 1991. — Vol. 67. — P. 32-36.
19. *Vinke J. G., KleinJan A., Severijnen L. W., Fokkens W. J.* Passive smoking causes an allergic cell infiltrate in the nasal mucosa of non-atopic children // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* — 1999. — Vol. 51. — P. 73-81.
20. *Bousquet J., Metcalfe D., Warner J.* Food allergy. Report of the Codex Alimentarius // *ACI Int.* — 1997. — Vol. 9. — P. 10-21.
21. *Meltzer E. O., Hamilos D. L., Hadley J. A. et al.* Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 114(Suppl. 6). — P. 155-212.
22. *Poole J. A., Rosenwasser L. J.* The role of immunoglobulin E and immune inflammation: implications in allergic rhinitis // *Curr. Allergy Asthma Rep.* — 2005. — Vol. 5. — P. 252-258.
23. *Gerth van Wijk R. G., de Graafin Veld C., Garrelds I. M.* Nasal hyperreactivity // *Rhinology.* — 1999. — Vol. 37. — P. 50-55.
24. *Dykewicz M. S., Fineman S.* Executive summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1998. — Vol. 81. — P. 463-468.
25. *Bousquet J., Chanaz P., Chanal I., Michel F. B.* Comparison between RAST and Pharmacia CAP system: a new automated specific IgE assay // *J. Allergy*

- Clin. Immunol. — 1990. — Vol. 85. — P. 1039-1043.
26. *Malm L., Gerth van Wijk R., Bachert C.* Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society // *Rhinology*. — 2000. — Vol. 38. — P. 1-6.
  27. *Nizankowska-Mogilnicka E., Bochenek G., Mastalerz L. et al.* Aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin sensitivity. EAACI/GA2LEN guideline // *Allergy*. — 2007. — Vol. 62. — P. 1111-1118.
  28. *Warner J. A.* Primary sensitization in infants // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1999. — Vol. 83. — P. 426-430.
  29. *Weiner J. M., Abramson M. J., Puy R. M.* Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomized controlled trials // *BMJ*. — 1998. — Vol. 317. — P. 1624-1629.
  30. *Scadding G. K.* Rhinitis medicamentosa [editorial] // *Clin. Exp. Allergy*. — 1995. — Vol. 25. — P. 391-394.
  31. *Holgate S., Canonica G., Simons F. et al.* Consensus group on new-generation antihistamines (CONGA): present status and recommendations // *Clin. Exp. Allergy*. — 2003. — Vol. 33. — P. 1305-1324.
  32. *De Blic J., Wahn U., Billard E., Ait R., Pujazon M. C.* Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 267-275.
  33. *Plaut M., Valentine M. D.* Clinical practice. Allergic rhinitis // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 1934-1944.
  34. *Odelram H., Bjorksten B., Klercker T. et al.* Topical levocabastine versus sodium cromoglycate in allergic conjunctivitis // *Allergy*. — 1989. — Vol. 44. — P. 432-436.
  35. *Meltzer E. O., Malmstrom K., Lu S. et al.* Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — Vol. 105. — P. 917-922.
  36. *Wilson A. M., O'Byrne P. M., Parameswaran K.* Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Med.* — 2004. — Vol. 116. — P. 338-344.
  37. *Di Lorenzo G., Pacor M. L., Pellitteri M. E. et al.* Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in monotherapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis // *Clin. Exp. Allergy*. — 2004. — Vol. 34. — P. 259-267.
  38. *Dockhorn R., Aaronson D., Bronsky E. et al.* Ipratropium bromide nasal spray 0.03% and beclomethasone nasal spray alone and in combination for the treatment of rhinorrhea in perennial rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1999. — Vol. 82. — P. 349-359.
  39. *Passalacqua G., Bousquet P. J., Carlsen K. H. et al.* ARIA update: I. Systematic review of complementary and alternative medicine for rhinitis and asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 117. — P. 1054-1062.
  40. *Ragab S. M., Lund V. J., Scadding G.* Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial // *Laryngoscope*. — 2004. — Vol. 114. — P. 923-930.
  41. *Emberlin J. C., Lewis R. A.* A double blind, placebo controlled trial of inert cellulose powder for the relief of symptoms of hay fever in adults // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2006. — Vol. 22. — P. 275-285.
  42. *Plaut M., Valentine M. D.* Clinical practice. Allergic rhinitis // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 1934-1944.
  43. *Bousquet J., van Cauwenberge P., Ait Khaled N. et al.* Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GALEN) // *Allergy*. — 2006. — Vol. 61. — P. 1086-1096.
  44. *Passalacqua G., Durham S. R.* Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 119. — P. 881-891.
  45. *Schapoval A.* Randomised controlled trial of butterbur and cetirizine for treating seasonal allergic rhinitis // *BMJ*. — 2002. — Vol. 324. — P. 144-146.
  46. *Wahn U., Lau S., Bergmann R. et al.* Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997. — Vol. 99. — P. 763-769.
  47. *Ellegard E. K.* Clinical and pathogenetic characteristics of pregnancy rhinitis // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2004. — Vol. 26. — P. 149-159.
  48. *Hellings P. W., Fokkens W. J.* Allergic rhinitis and its impact on otorhinolaryngology // *Allergy*. — 2006. — Vol. 61. — P. 656-664.

49. *Nickel R., Lau S., Niggemann B. et al.* Messages from the German Multicentre Allergy Study // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2002. — Vol. 13(Suppl. 15). — P. 7-10.
50. *Spergel J. M., Paller A. S.* Atopic dermatitis and the atopic march // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 112(Suppl. 6). — P. 118-127.
51. *Gustafsson D., Sjöberg O., Foucard T.* Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis — a prospective follow-up to 7 years of age // *Allergy.* — 2000. — Vol. 55. — P. 240-245.
52. *Hattevig G., Kjellman B., Björkstén B.* Appearance of IgE antibodies to ingested and inhaled allergens during the first 12 years of life in atopic and non-atopic children // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 1993. — Vol. 4. — P. 182-186.
53. *Ghunaim N., Wickman M., Almqvist C. et al.* Sensitization to different pollens and allergic disease in 4-year old Swedish children // *Clin. Exp. Allergy.* — 2006. — Vol. 36. — P. 722-727.
54. *Kulig M., Klettke U., Wahn V. et al.* Development of seasonal allergic rhinitis during the first 7 years of life // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — Vol. 106. — P. 832-839.
55. *Brannan M. D., Herron J. M., Afrime M. B.* Safety and tolerability of once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray in children // *Clin. Ther.* — 1997. — Vol. 19. — P. 1330-1339.
56. *Ngamphaiboon J., Thepchatri A., Chatchatee P., Chumdermpadetsuk S.* Fluticasone propionate aqueous nasal spray treatment for perennial allergic rhinitis in children // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1997. — Vol. 78. — P. 479-484.
57. *Simons F. E., Silas P., Portnoy J. M. et al.* Safety of cetirizine in infants 6 to 11 months of age: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 111. — P. 1244-1248.
58. *Herman D., Garay R., Le-Gal M.* A randomized double-blind placebo controlled study of azelastine nasal spray in children with perennial rhinitis // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* — 1997. — Vol. 39. — P. 1-8.
59. *Agostinis F., Tellarini L., Canonica G. W., Falagiani P., Passalacqua G.* Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children // *Allergy.* — 2005. — Vol. 60. — P. 133.
60. *Wright A. L., Holberg C. J., Martinez F. D. et al.* Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood // *Pediatrics.* — 1994. — Vol. 94. — P. 895-901.
61. *Settipane R. A.* Rhinitis: a dose of epidemiological reality // *Allergy Asthma Proc.* — 2003. — Vol. 24. — P. 147-154.
62. *Settipane R. A., Charnock D. R.* Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic // *Clin. Allergy Immunol.* — 2007. — Vol. 19. — P. 23-34.
63. *Spector S. L., Nicklas R. A., Chapman J. A. et al.* Symptom severity assessment of allergic rhinitis, part 1 // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2003. — Vol. 91. — P. 105-114.
64. *Hagy G. W., Settipane G. A.* Prognosis of positive allergy skin tests in an asymptomatic population: a three year follow-up of college students // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1971. — Vol. 48. — P. 200-211.
65. *Gelfand E. W.* Inflammatory mediators in allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 114. — P. 135-138.
66. *Otsuka H., Denburg J. A., Befus A. D. et al.* Effect of beclomethasone dipropionate on nasal metachromatic cell sub-populations // *Clin. Allergy.* — 1986. — Vol. 16. — P. 589-595.
67. *Pipkorn U., Proud D., Lichtenstein L. M. et al.* Inhibition of mediator release in allergic rhinitis by pretreatment with topical glucocorticosteroids // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — Vol. 316. — P. 1506-1510.
68. *van Adelsberg J., Philip G., Pedinoff A. J. et al.* Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period // *Allergy.* — 2003. — Vol. 58. — P. 1268-1276.
69. *Philip G., Malmstrom K., Hampel F. C. et al.* Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring // *Clin. Exp. Allergy.* — 2002. — Vol. 32. — P. 1020-1028.
70. *Yanez A., Rodrigo G. J.* Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2002. — Vol. 89. — P. 479-484.
71. *Weinstein S. F., Philip G., Hampel F. C. Jr. et al.* Onset of efficacy of montelukast in seasonal allergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc.* — 2005. — Vol. 26. — P. 41-46.
72. *Calderon M. A., Alves B., Jacobson M. et al.* Allergen injection immunotherapy

- for seasonal allergic rhinitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — CD001936.
73. Spector S. L., Raizman M. B. Conjunctivitis medicamentosa // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1994. — Vol. 94. — P. 134–136.
74. Abelson M. B., Butrus S. I., Weston J. H., Rosner B. Tolerance and absence of rebound vasodilation following topical ocular decongestant usage // *Ophthalmology.* — 1984. — Vol. 91. — P. 1364–1367.
75. Abelson M. B., Paradis A., George M. A. et al. Effects of Vasocon-A in the allergen challenge model of acute allergic conjunctivitis // *Arch. Ophthalmol.* — 1990. — Vol. 108. — P. 520–524.
76. Nizami R. M. Treatment of ragweed allergic conjunctivitis with 2% cromolyn solution in unit doses // *Ann. Allergy.* — 1981. — Vol. 47. — P. 5–7.
77. Bernstein L., Li J., Bernstein D. et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter // *Ann. Allergy.* — 2008. — Vol. 100. — P. 1–148.
78. Stjarne P., Lundblad L., Lundberg J. M., Anggard A. Capsaicin and nicotine-sensitive afferent neurones and nasal secretion in healthy human volunteers and in patients with vasomotor rhinitis // *Br. J. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 96. — P. 693–701.
79. Shusterman D., Balmes J., Murphy M. A., Tai C. F., Baraniuk J. Chlorine inhalation produces nasal airflow limitation in allergic rhinitic subjects without evidence of neuropeptide release // *Neuropeptides.* — 2004. — Vol. 38. — P. 351–358.
80. Silvers W. S., Poole J. A. Exercise-induced rhinitis: a common disorder that adversely affects allergic and nonallergic athletes // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — Vol. 96. — P. 334–340.
81. Linneberg A., Berg N. D., Gonzalez-Quintela A., Vidal C., Elberling J. Prevalence of self-reported hypersensitivity symptoms following intake of alcoholic drinks // *Clin. Exp. Allergy.* — 2008. — Vol. 38. — P. 145–151.
82. Wald E. R., Guerra N., Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications // *Pediatrics.* — 1991. — Vol. 87. — P. 129–133.
83. Gwaltney J. M. Acute sinusitis and rhinosinusitis in adults. In: *UpToDate / B.D. Rose (ed.)*. — Waltham, 2008.
84. Slavin R. G., Spector S. L., Bernstein I. L. et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 116. — P. 13–47.
85. Sinus and Allergy Health Partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2000. — Vol. 123. — P. 5–31.
86. Ellis A., Keith P. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome // *Curr. Allergy Asthma Rep.* — 2006. — Vol. 6. — P. 215–220.
87. Kirshna M., Mauroleon G., Holgate S. Essentials in allergy. — UK: Informa Health Care, 2001.
88. Moneret-Vautrin D. A., Hsieh V., Wayoff M. et al. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad: nasal polyposis, intrinsic asthma, and intolerance to aspirin // *Ann. Allergy.* — 1990. — Vol. 64. — P. 513–518.
89. Archambault S., Malo J. L., Infante-Rivard C., Ghezzo H., Gautrin D. Incidence of sensitization, symptoms, and probable occupational rhinoconjunctivitis and asthma in apprentices starting exposure to latex // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 107. — P. 921–923.
90. Clapp W. D., Thorne P. S., Frees K. L. et al. The effects of inhalation of grain dust extract and endotoxin on upper and lower airways // *Chest.* — 1993. — Vol. 104. — P. 825–830.
91. Grize L., Gassner M., Wuthrich B. et al. Trends in prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in 5–7-year old Swiss children from 1992 to 2001 // *Allergy.* — 2006. — Vol. 61. — P. 556–562.
92. Boulet L. P., Laviolette M., Turcotte H. et al. Bronchial subepithelial fibrosis correlates with airway responsiveness to methacholine // *Chest.* — 1997. — Vol. 112. — P. 45–52.
93. Gorski P., Krakowiak A., Ruta U. Nasal and bronchial responses to flour-inhalation in subjects with occupationally induced allergy affecting the airway // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* — 2000. — Vol. 73. — P. 488–497.
94. Gautrin D., Ghezzo H., Infante-Rivard C., Malo J. L. Host determinants for the development of allergy in apprentices exposed to laboratory animals // *Eur. Respir. J.* — 2002. — Vol. 19. — P. 96–103.
95. Schatz M., Zeiger R. S. Diagnosis and management of rhinitis during pregnancy // *Allergy Proc.* — 1988. — Vol. 9. — P. 545–554.
96. Ellegard E., Karlsson G. Nasal congestion during pregnancy // *Clin.*

- Otolaryngol. Allied Sci. — 1999. — Vol. 24. — P. 307-311.
97. *Materson B. J.* Adverse effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in antihypertensive therapy with focus on quinapril // *Am. J. Cardiol.* — 1992. — Vol. 69. — P. 46-53.
  98. *Wolstenholme C. R., Philpott C. M., Oloto E. J., Murty G. E.* Does the use of the combined oral contraceptive pill cause changes in the nasal physiology in young women? // *Am. J. Rhinol.* — 2006. — Vol. 20. — P. 238-240.
  99. *Ediger D., Sin B. A., Heper A., Anadolu Y., Misirligil Z.* Airway inflammation in nasal polyposis: immunopathological aspects of relation to asthma // *Clin. Exp. Allergy.* — 2005. — Vol. 35. — P. 319-326.
  100. *Knipping S., Holzhausen H. J., Goetze G., Riederer A., Bloching M. B.* Rhinitis medicamentosa: electron microscopic changes of human nasal mucosa // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2007. — Vol. 136. — P. 57-61.
  101. *Ramey J. T., Bailen E., Lockey R. F.* Rhinitis medicamentosa // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 16. — P. 148-155.
  102. *Bunnag C., Jareoncharsri P., Tansuriyawong P., Bhothisuwan W., Chantarakul N.* Characteristics of atrophic rhinitis in Thai patients at the Siriraj Hospital // *Rhinology.* — 1999. — Vol. 37. — P. 125-130.
  103. *Leonard D. W., Bolger W. E.* Topical antibiotic therapy for recalcitrant sinusitis // *Laryngoscope.* — 1999. — Vol. 109. — P. 668-670.
  104. *Klossek J. M., Neukirch F., Pribil C. et al.* Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study // *Allergy.* — 2005. — Vol. 60. — P. 233-237.
  105. *Meltzer E. O., Hamilos D. L., Hadley J. A. et al.* Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 114. — P. 155-212.
  106. *Ragab S., Parikh A., Darby Y. C., Scadding G. K.* An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma // *Clin. Exp. Allergy.* — 2001. — Vol. 31. — P. 1385-1391.
  107. *Stevenson D. D., Hankammer M. A., Mathison D. A., Christiansen S. C., Simon R. A.* Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1996. — Vol. 98. — P. 751-758.
  108. *Baumgartner B. J., Ladd T., Esquivel C.* Low-grade adenocarcinoma of the nasal cavity—an unusual presentation: case report and review of the literature // *Ear Nose Throat J.* — 2007. — Vol. 86. — P. 97-100.
  109. *Dunn C. J., Alaani A., Johnson A. P.* Study on spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhoea: its aetiology and management // *J. Laryngol. Otol.* — 2005. — Vol. 119. — P. 12-15.
  110. *Badhwar A. K., Druce H. M.* Allergic rhinitis // *Med. Clin. N. Am.* — 1992. — Vol. 76. — P. 789-803.
  111. *Noble S. L., Forbes R. C., Woodbridge H. B.* Allergic rhinitis // *Am. Fam. Physician.* — 1995. — Vol. 51. — P. 837-846.
  112. *Zinreich S. J.* Radiologic diagnosis of the nasal cavity and paranasal sinuses. In: *Sinusitis: pathophysiology and treatment* / H. M. Druce (ed.). — New York: Marcel Dekker, 1994.
  113. *Schumacher M. J., Pain M. C.* Nasal challenge testing in grass pollen hay fever // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1979. — Vol. 64. — P. 202-208.
  114. *Settipane G. A., Klein D. E.* Non allergic rhinitis: demography of eosinophils in nasal smear, blood total eosinophil counts and IgE levels // *N. Engl. Reg. Allergy Proc.* — 1985. — Vol. 6. — P. 363-366.
  115. *Slavin R. G.* Allergic rhinitis, conjunctivitis, and sinusitis: sinusitis. ACP Medicine Online: WebMD Inc., 2006. Available at: [www.medscape.com/viewarticle/534991](http://www.medscape.com/viewarticle/534991).
  116. *Malmberg H.* Symptoms of chronic and allergic rhinitis and occurrence of nasal secretion granulocytes in university students, school children and infants // *Allergy.* — 1979. — Vol. 34. — P. 389-394.
  117. *Owby D. R.* Clinical significance of IgE. In: *Allergy: Principles and Practice* / E. Middleton Jr., C. Reed et al. (eds.) — St. Louis: Mosby Year Book, 1993. — P. 1059-1076.
  118. *Skedros D. G., Cass S. P., Hirsch B. E., Kelly R. H.* Beta-2 transferrin assay in clinical management of cerebral spinal fluid and perilymphatic fluid leaks // *J. Otolaryngol.* — 1993. — Vol. 22. — P. 341-344.
  119. *Damialis A., Gioulekas D., Lazopoulou C., Balafoutis C., Vokou D.* Transport of airborne pollen into the city of Thessaloniki: the effects of wind direction, speed and persistence // *Int.*

- J. Biometeorol. — 2005. — Vol. 49. — P. 139–145.
120. *Hindmarch I.* Psychometric aspects of antihistamines // *Allergy*. — 1995. — Vol. 50. — P. 48–54.
  121. *Meltzer E. O.* Evaluation of the optimal oral antihistamine for patients with allergic rhinitis // *Mayo Clin. Proc.* — 2005. — Vol. 80. — P. 1170–1176.
  122. *Ciprandi G., Passalacqua G., Minicarini M., Ricca V., Canonica G. W.* Continuous versus on demand treatment with cetirizine for allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1997. — Vol. 79. — P. 507–511.
  123. *Berger W., Hampel F. Jr., Bernstein J. et al.* Impact of azelastine nasal spray on symptoms and quality of life compared with cetirizine oral tablets in patients with seasonal allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — Vol. 97. — P. 375–381.
  124. *Corren J., Storms W., Bernstein J. et al.* Effectiveness of azelastine nasal spray compared with oral cetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis // *Clin. Ther.* — 2005. — Vol. 27. — P. 543–553.
  125. *Ratner P., Hampel F., van Bavel J. et al.* Combination therapy with azelastine hydrochloride nasal spray is more effective than either agent alone in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis // *Ann. Allergy*. — 2008. — Vol. 100. — P. 74–81.
  126. *Greiner A. N., Meltzer E. O.* Pharmacologic rationale for treating allergic and nonallergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 118. — P. 985–998.
  127. *Roberge R. J., Hirani K. H., Rowland P. L., Berkeley R., Krenzeloek E. P.* Dextromethorphan- and pseudoephedrine-induced agitated psychosis and ataxia: case report // *J. Emerg. Med.* — 1999. — Vol. 17. — P. 285–288.
  128. *Morris S., Eccles R., Martez S. J., Riker D. K., Witek T. J.* An evaluation of nasal response following different treatment regimes of oxymetazoline with reference to rebound congestion // *Am. J. Rhinol.* — 1997. — Vol. 11. — P. 109–115.
  129. *Watanabe H., Foo T. H., Djazaeri B. et al.* Oxymetazoline nasal spray three times daily for four weeks in normal subjects is not associated with rebound congestion or tachyphylaxis // *Rhinology*. — 2003. — Vol. 41. — P. 167–174.
  130. *Taylor J. A., Novack A. H., Almquist J. R., Rogers J. E.* Efficacy of cough suppressants in children // *J. Pediatr.* — 1993. — Vol. 122. — P. 799–802.
  131. *Meltzer E. O., Rickard K. A., Westlund R. E., Cook C. K.* Onset of therapeutic effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2001. — Vol. 86. — P. 286–291.
  132. *Kaszuba S. M., Baroody F. M., deTineo M. et al.* Superiority of an intranasal corticosteroid compared with an oral antihistamine in the asneeded treatment of seasonal allergic rhinitis // *Arch. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 161. — P. 2581–2587.
  133. *Wight R. G., Jones A. S., Beckingham E., Andersson B., Ek L.* A double blind comparison of intranasal budesonide 400 micrograms and 800 micrograms in perennial rhinitis // *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* — 1992. — Vol. 17. — P. 354–358.
  134. *Pipkorn U., Berge T.* Long-term treatment with budesonide in vasomotor rhinitis // *Acta. Otolaryngol.* — 1983. — Vol. 95. — P. 167–171.
  135. *Schoezel E. P., Menzel M. L.* Nasal sprays and perforation of the nasal septum // *JAMA*. — 1985. — Vol. 253. — P. 2046.
  136. *Moller C., Ahlstrom H., Henricson K. A. et al.* Safety of nasal budesonide in the long-term treatment of children with perennial rhinitis // *Clin. Exp. Allergy*. — 2003. — Vol. 33. — P. 816–822.
  137. *Schenkel E. J., Skoner D. P., Bronsky E. A. et al.* Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray // *Pediatrics*. — 2000. — Vol. 105. — P. 22.
  138. *van Cauwenberge P., van Hoecke H., van den Bulcke L., van Zele T., Bachert C.* Glucocorticosteroids in allergic inflammation: clinical benefits in allergic rhinitis, rhinosinusitis, and otitis media // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 2005. — Vol. 25. — P. 489–509.
  139. *Iglesias P., Gonzalez J., Diez J. J.* Acute and persistent iatrogenic Cushing's syndrome after a single dose of triamcinolone acetonide // *J. Endocrinol. Invest.* — 2005. — Vol. 28. — P. 1019–1023.
  140. *Pelikan Z., Pelikan-Filipek M.* The effects of disodium cromoglycate and beclomethasone dipropionate on the immediate response of the nasal mucosa to allergen challenge // *Ann. Allergy*. — 1982. — Vol. 49. — P. 283–292.
  141. *Meltzer E. O.* Intranasal anticholinergic therapy of rhinorrhea // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — Vol. 90. — P. 1055–1064.



142. Grossman J., Banov C., Boggs P. et al. Use of ipratropium bromide nasal spray in chronic treatment of nonallergic perennial rhinitis, alone and in combination with other perennial rhinitis medications // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 95. — P. 1123-1127.
143. Meltzer E. O., Malmstrom K., Lu S. et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — Vol. 105. — P. 917-922.
144. Casale T. B., Bernstein I. L., Busse W. W. et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997. — Vol. 100. — P. 110-121.
145. Harvey R., Hannan S. A., Badia L., Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2007. — CD006394.
146. Rabago D., Barrett B., Marchand L., Maberry R., Mundt M. Qualitative aspects of nasal irrigation use by patients with chronic sinus disease in a multimethod study // *Ann. Fam. Med.* — 2006. — Vol. 4. — P. 295-301.
147. Durham S. R., Walker S. M., Varga E. M. et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 468-475.
148. Jacobsen L. Preventive aspects of immunotherapy: prevention for children at risk of developing asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2001. — Vol. 87. — P. 43-46.
149. Niggemann B., Jacobsen L., Dreborg S. et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children // *Allergy.* — 2006. — Vol. 61. — P. 855-859.
150. Gilbert C., Mazzotta P., Loebstein R., Koren G. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review // *Drug Saf.* — 2005. — Vol. 28. — P. 707-719.
151. Briggs G. F. R., Yaffe S. Drugs in pregnancy and lactation, 5th edn. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
152. Gluck P. A., Gluck J. C. A review of pregnancy outcomes after exposure to orally inhaled or intranasal budesonide // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2005. — Vol. 21. — P. 1075-1084.
153. The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2000. — Vol. 84. — P. 475-480.
154. Raphael G. D., Baraniuk J. N., Kalliner M. A. How and why the nose runs // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1991. — Vol. 87. — P. 457-467.
155. Juliusson S., Bende M. Priming effect of a birch pollen season studied with laser Doppler flowmetry in patients with allergic rhinitis // *Clin. Allergy.* — 1988. — Vol. 18. — P. 615-618.
156. Niggemann B., Wahn U. Die allergische Rhinokonjunktivitis: Altes und Neues // *Monatsschrift Kinderheilkd.* — 1992. — Vol. 140. — P. 156-161.
157. Mygind N., Dahl R., Pederson S., Thestrup-Pederson K. Seasonal allergic rhinitis. In: *Essential allergy* — Cambridge: Blackwell Science, 1996. — P. 237.
158. Siegel S. C. Recurrent and chronic upper respiratory infections and chronic otitis media. In: *Allergic diseases from infancy to adulthood*, 2nd edn. / C. W. Bierman, D. S. Pearlman (eds). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1988. — P. 717-729.
159. Лопатин А. С. Аллергический ринит // *РМЖ* — 2003. — Т. 11. — № 8. — С. 446-453.
160. Фассагов Р. С. Лечение бронхиальной астмы у беременных // *Качество жизни. Медицина.* — 2007. — № 1(18). — С. 50-55.
161. Аллергология. Клинические рекомендации / Под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
162. Мачарадзе Д. Ш. Лечение аллергических конъюнктивитов // *Леч. врач.* — 2008. — № 4. — С. 20-22.

## Бронхиальная астма

### Коды по МКБ-10:

**J45** Астма.

**J45.0** Астма с преобладанием аллергического компонента.

**J45.1** Неаллергическая астма.

**J45.8** Смешанная астма.

**J45.9** Астма неуточненная.

**J46** Астматический статус (*status asthmaticus*).

**Z82.5** В семейном анамнезе астма и другие хронические болезни нижних дыхательных путей.

### 3.2.1. Особенности

Бронхиальная астма (БА) — это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся симптомами обратимой обструкции дыхательных путей, увеличением бронхиальной реактивности и проявляющееся повторными эпизодами свистящего дыхания, одышки, ощущения стеснения (заложенности) в груди и кашля, особенно по ночам или ранним утром.

Астмой страдает более 300 млн людей по всему миру. Более частая заболеваемость астмой отмечается у детей младше 14 лет, чаще у мальчиков, а также у женщин старше 40 лет по сравнению с мужчинами этой возрастной группы. Многие дети «перерастают» астму, особенно мальчики без личной и наследственной отягощенности по атопии. Тем не менее в некоторых исследованиях показано, что у таких детей симптомы астмы могут появляться снова в возрасте 20–30 лет [114].

Факторами риска возникновения астмы служат наследственная отя-

гощенность по атопии, присутствие специфических IgE, вирусные заболевания дыхательных путей, контакт с ингаляционными аллергенами и профессиональными сенсибилизаторами, табачный дым (активное и пассивное курение), ожирение и низкий социально-экономический статус [113].

Хотя у большинства пациентов симптомы астмы появляются при контакте с аэроаллергенами, в некоторых случаях манифестация симптомов происходит и при воздействии неаллергических триггеров (пусковых факторов). Около 3–10% пациентов с астмой имеют гиперчувствительность к НПВС (см. разд. «Аспирин-индуцированное респираторное заболевание»). Около 5–10% пациентов страдают от профессиональной астмы, а у некоторых больных симптомы заболевания появляются и/или усиливаются после вирусных инфекций респираторного тракта [113].

### 3.2.2. Этиология

Этиология астмы многофакторная. Генетические особенности играют важную роль в предрасположенности к развитию заболевания и ответу на терапию.

Провоцирующие факторы и триггеры астмы делятся на две категории:

- **Аллергические:** аэроаллергены, включая пыльцу, споры грибов, клещей домашней пыли, аллергены жи-

вотных, пища (особенно у детей) и некоторые ЛС.

- **Неаллергические:** курение, табачный дым, запахи, холодный воздух, ЛС (например, аспирин и другие НПВС,  $\beta$ -блокаторы), физическая нагрузка, гормональные изменения (например, беременность, менструальный цикл), инфекции и некоторые другие.

### 3.2.3. Патогенез

Аллергическая (атопическая) БА развивается при контакте с причинно-значимыми аллергенами по IgE-связанному механизму, по I типу аллергических реакций (см. разд. «Патогенез аллергии»).

Воспаление дыхательных путей — характерная черта астмы, обуславливающая многие признаки заболевания, в т. ч. бронхиальную обструкцию и гиперреактивность, а также ремоделирование бронхиального дерева. Аллергическое воспаление в дыхательных путях — результат комплексного взаимодействия тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов, макрофагов, дендритных клеток и нейтрофилов.

#### Ранняя фаза аллергического ответа

В раннюю фазу аллергического ответа симптомы заболевания появляются через несколько минут (обычно 10–20 мин) после контакта сенситизированного пациента с причинно-значимыми аллергенами. В результате этого происходит активация тучных клеток и привлечение прово-

спалительных клеток (лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов).

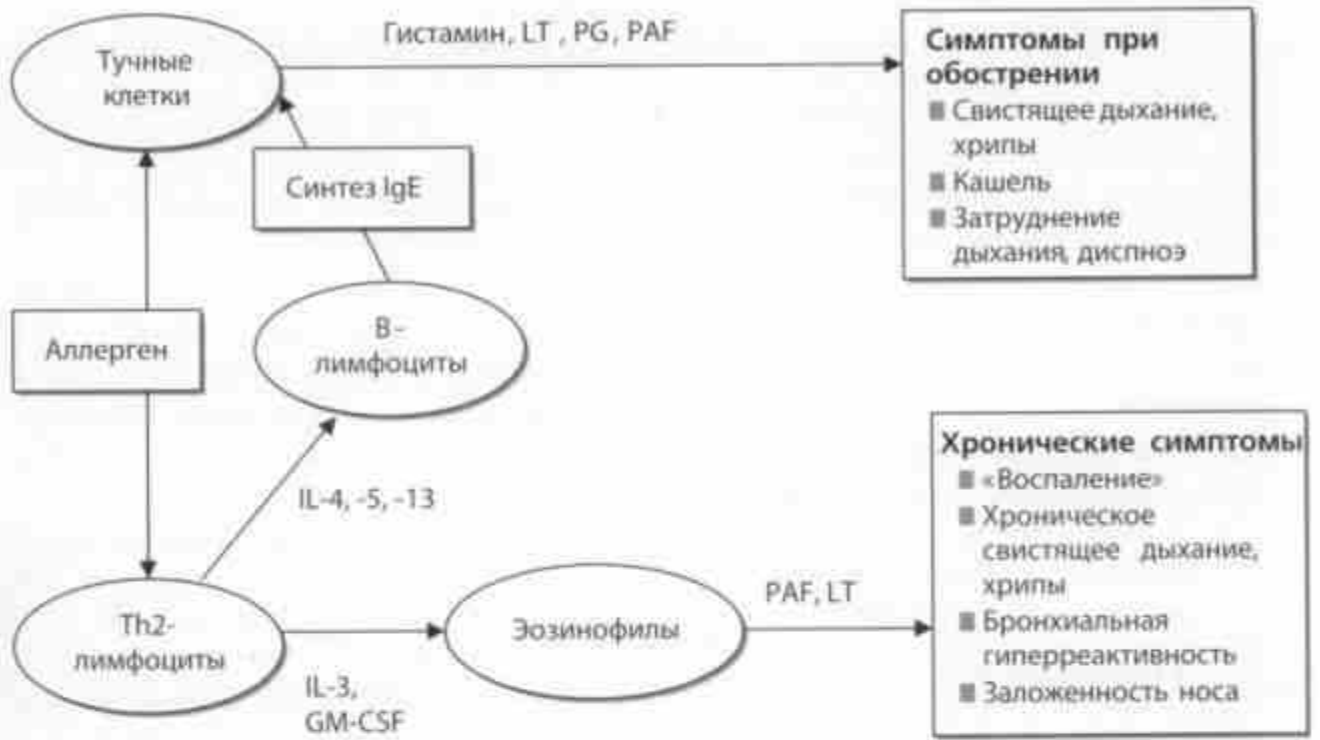
Антиген (аллерген) связывается со специфическими IgE-антителами, которые находятся на тучных клетках. Это приводит к секреции тучными клетками пресинтезированных и новосинтезированных медиаторов (лейкотриенов, простагландинов, гистамина и др.).

Гистамин, простагландин  $D_2$  и лейкотриен  $C_4$  вызывают бронхоспазм, гиперсекрецию слизи и отек слизистой оболочки.

#### Поздняя фаза аллергического ответа

Поздняя фаза аллергической реакции развивается через 6–8 ч от начала контакта с аллергеном в виде иммунного воспаления дыхательных путей и обструкции бронхов. В реализации поздней фазы принимают участие различные клетки (макрофаги, Th2-лимфоциты, Th1-лимфоциты, эозинофилы, эпителиальные клетки дыхательных путей), а также цитокины и медиаторы, секретируемые ими (рис. 3.7, табл. 3.25).

3.2



Сокращения : LT — лейкотриены; PG — простагландины; PAF — фактор активации тромбоцитов

Рис. 3.7. Роль клеток иммунной системы в патогенезе астмы [21, 25, 26]

Таблица 3.25. Эффекты медиаторов при развитии астмы [21, 27, 28]

Медиатор	Увеличение проницаемости сосудов	Бронхоконстрикция	Гиперсекреция слизи	Бронхиальная гиперреактивность	Отек слизистой оболочки
Гистамин	+	+	+	-	+
Брадикинин	++	+	-	-	+
Ацетилхолин	-	+	-	-	-
Фактор активации тромбоцитов (PAF)	++	++	-	++	+
Лейкотриены (LTC <sub>1</sub> , LTD <sub>1</sub> , LTE <sub>1</sub> )	++	++	+	-	+
Простагландины (PGD <sub>2</sub> , PGF <sub>2α</sub> )	?	++	-	+	-
Серотонин	+	±	±	-	±

Аллергические заболевания

Важными провоспалительными цитокинами являются интерлейкины: IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13. Они регулируют синтез IgE, дифференцировку Th2-лимфоцитов и развитие эозинофильного воспаления.

Тучные клетки также выделяют другие цитокины и протеазы, включая

TNF- $\alpha$ , фактор роста фибробластов, триптазу, химазу, которые влияют на ремоделирование дыхательных путей с помощью активации миофибробластов.

T-лимфоциты — первичные эффекторные клетки, которые при развитии астмы координируют действия других

воспалительных клеток также путем секреции цитокинов.

Другим важным шагом в патогенезе астмы является активация эндотелиальных протеинов адгезии, таких как ICAM-1 и VCAM-1. Эти белки, связываясь со специфическими рецепторами на нейтрофилах, эозинофилах и лимфоцитах, снижают число этих клеток в крови и повышают — в дыхательных путях. При попадании в последние воспалительные клетки выделяют различные ферменты и белки, повреждающие дыхательный эпителий и поддерживающие воспалительный процесс.

Воспаление в бронхах сопровождается ремоделированием (структурными изменениями) с участием активированных миофибробластов, которое заключается в увеличении массы гладких мышц и застое крови, гиперплазии бокаловидных клеток слизистой оболочки, гипертрофии слизистых желез, увеличении количества слизи и воспалительного экссудата, утолщении стенок бронхов и уменьшения их просвета, усилении отложения коллагена и фибронектина в области *lamina reticularis*. При длительном течении заболевания эти из-

менения могут приводить к фиброзу и необратимой бронхиальной обструкции у некоторых пациентов (но не у большинства) (табл. 3.26).

**Таблица 3.26.** Изменения в слизистой оболочке бронхов у пациентов с астмой [21–24]

- Воспалительный процесс с субэпителиальной инфильтрацией воспалительными клетками (эозинофилами, лимфоцитами, тучными клетками и макрофагами).
- Десквамация бронхиального эпителия.
- Гипертрофия и гиперплазия гладких мышц бронхов.
- Отек слизистой оболочки и подслизистой основы как следствие увеличенной проницаемости сосудов и выхода плазмы во внесосудистое русло.
- Гиперсекреция слизи, содержащей десквамированный эпителий, лимфоциты, кристаллы Шарко—Лейдена и спирали Куршманна.
- Увеличение количества эпителиальных бокаловидных клеток.
- Гипертрофия желез слизистой оболочки.
- Фибротическое псевдоутолщение базальной мембраны путем отложения интерстициального коллагена под эпителием.

32

### 3.2.4. Классификация

- По клинической картине: аллергическая БА (IgE-зависимая, атопическая и IgE-независимая), неаллергическая БА, смешанная БА, профессиональная БА, эндогенная БА, постнагрузочный бронхоспазм (БА физического усилия), кашлевой вариант БА, тяжелая БА, стероид-зависимая БА (ГКС-зависимая), БА у пожилых.
- По фазе течения: обострение, ремиссия.
- По степени тяжести (табл. 3.27). Данной классификации в настоящее время в международных документах (GINA-2008, Global Initiative for Asthma, Глобальная инициатива по астме) предпочитают классификацию по уровню контроля, т.к. степень тяжести может меняться со временем и зависит не только от тяжести основного заболевания, но и от ответа на терапию. В некоторых случаях рекомендуется использовать классификацию по степени тяжести при первичной диагностике и выборе начальной терапии.
- По уровню контроля (табл. 3.28): контролируемая, частично контролируемая, неконтролируемая.

Таблица 3.27. Классификация астмы по степени тяжести [2]

Степень тяжести	Признаки
Интерmittирующая	Симптомы 2 раза в неделю или реже; обострения кратковременные; ночные симптомы менее 2 раз в месяц; ОФВ <sub>1</sub> или ПСВ > 80% от должных значений; вариабельность ПСВ или ОФВ <sub>1</sub> < 20%; использование КДБА* для контроля симптомов 2 или реже раз в неделю
Легкая персистирующая	Симптомы чаще 2 раз в неделю, но реже 1 раза в сутки; обострения могут нарушать активность и сон; ночные симптомы более 3–4 раз в месяц; ОФВ <sub>1</sub> или ПСВ > 80% от должных значений; вариабельность ПСВ или ОФВ <sub>1</sub> < 30%; использование КДБА для контроля симптомов более 2 раз в неделю, но не ежедневно и не более 1 раза в сутки; 2 обострения в год или более, требующие назначения системных ГКС
Среднетяжелая персистирующая	Симптомы ежедневно; обострения могут нарушать активность и сон; ночные симптомы более 1 раза в неделю, но не каждую ночь; ежедневное использование ингаляционных КДБА; ОФВ <sub>1</sub> или ПСВ 60–80% от должных значений; вариабельность ПСВ или ОФВ <sub>1</sub> > 30%; каждодневное использование КДБА для контроля симптомов; 2 обострения в год или более, требующие назначения системных ГКС
Тяжелая персистирующая	Симптомы ежедневно; частые обострения; частые ночные симптомы, в т.ч. и каждую ночь; выраженное ограничение физической активности; ОФВ <sub>1</sub> или ПСВ < 60% от должных значений; вариабельность ПСВ или ОФВ <sub>1</sub> > 30%; использование КДБА ежедневно несколько раз в сутки для контроля симптомов; 2 обострения в год или более, требующие назначения системных ГКС

\* КДБА —  $\beta_2$ -агонисты короткого действия.

Таблица 3.28. Классификация астмы по уровню контроля (GINA-2008) [1, 2]

Характеристика	Контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы	Нет (< 2 раз в неделю)	> 2 раз в неделю	
Ограничение физической активности	Нет	Есть	
Ночные симптомы/пробуждение	Нет	Есть	Наличие 3 или более признаков частично контролируемой БА в течение любой недели
Необходимость в препаратах неотложной терапии	Нет ( $\geq 2$ раза в неделю)	> 2 раз в неделю	
Функция легких (ПСВ или ОФВ <sub>1</sub> ) <sup>*</sup>	Нормальная	< 80% от должного (или наилучшего показателя для данного пациента, если такой показатель известен)	
Обострения	Нет	Одно или более в год**	Одно в течение любой недели***

\* Исследование функции легких не является надежным методом исследования у детей до 5 лет.

\*\* Каждое обострение требует немедленного пересмотра поддерживающей терапии и оценки ее адекватности.

\*\*\* По определению, неделя с обострением — это неделя неконтролируемой БА.

**Астматический статус** (тяжелое и опасное для жизни состояние) — затянувшийся приступ экспираторного удушья, не купирующийся противоастматическими препаратами в течение нескольких часов. Различают анафилактическую (стремительное развитие) и метаболическую (постепенное развитие) формы астматического статуса. Данное состояние служит показанием к немедленной госпитализации и началу агрессивной бронхолитической и противовоспалительной терапии (табл. 3.29).

Таблица 3.29. Факторы риска развития астматического статуса [21, 34–36]

<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Астма в раннем детском возрасте (риск увеличивается у детей моложе 6 лет, особенно до 3 лет).</li> <li>■ Пациенты — мужчины с тяжелой хронической астмой.</li> <li>■ Бочкообразная грудная клетка.</li> <li>■ Маленькие рост и масса тела ребенка.</li> <li>■ ГКС-зависимая астма.</li> <li>■ Несоблюдение режима терапии.</li> <li>■ Эпизоды тяжелых внезапных астматических атак в анамнезе.</li> <li>■ Слабый ответ на правильно назначенную терапию.</li> <li>■ Необращение за медицинской помощью, отсутствие наблюдения.</li> </ul>
--

#### Примеры диагноза [2, 7]:

- Бронхиальная астма (бытовая, грибковая, пищевая аллергия) легкой степени тяжести, персистирующая, частично контролируемая (J45.0).
- Бронхиальная астма (пыльцевая сенсибилизация) тяжелая, персистирующая, обострение БА средней степени тяжести (J45.0).
- Бронхиальная астма неаллергическая, средней степени тяжести, персистирующая, контролируемая (J45.1).

#### Тесты для контроля астмы:

- Asthma Control Test (ACT; см. разд. «Приложения»); [www.asthmacontrol.com](http://www.asthmacontrol.com).
- Childhood Asthma Control test (C-ACT; см. разд. «Приложения»).
- Asthma Control Questionnaire (ACQ); [www.qoltech.co.uk/Asthma1.htm](http://www.qoltech.co.uk/Asthma1.htm).
- Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ); [www.ataqinstrument.com](http://www.ataqinstrument.com).
- Asthma Control Scoring System.

#### Варианты астмы

1. **Кашлевой вариант** (см. разд. «Кашлевой вариант астмы»).
2. **Астма физической нагрузки** (постнагрузочный бронхоспазм, exercise-induced bronchoconstriction, см. разд. «Астма физической нагрузки»).
3. **Астма у детей до 5 лет** (см. разд. «Особенности течения, диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей»). Не все дети с затруднением дыхания имеют астму. В этой возрастной группе диагноз астмы основывается скорее на клинической картине и должен периодически пересматриваться с учетом взросления ребенка [11].
4. **Астма у пожилых.** Диагностика и лечение астмы у пожилых лиц представляет определенную сложность, главным образом из-за слабого восприятия симптомов и оценки диспноэ, снижения подвижности и деятельности как «нормы» в пожилом возрасте. Для дифференциальной диагностики астмы и хронической обструктивной болезни легких может потребоваться назначение эмпирической терапии.
5. **Профессиональная БА** (см. разд. «Особенности течения и терапии профессиональной бронхиальной астмы»). Диагноз профессиональной БА требует сбора подробного анамнеза: контакт с профессиональны-

ми агентами, отсутствие симптомов астмы перед началом работы, четкая связь между симптомами и ра-

ботой (улучшение самочувствия на отдыхе и ухудшение — при возвращении к работе).

### 3.2.5. Диагностика

#### Анамнез

Характерные симптомы и жалобы: затруднение дыхания, удушье, преимущественно экспираторного характера, кашель, иногда с отхождением небольшого количества мокроты, чувство заложенности в груди, эпизоды свистящих дистанционных хрипов (чаще по ночам или ранним утром). Некоторые пациенты с астмой могут иметь только кашель (кашлевой вариант астмы).

При сборе анамнеза необходимо уточнить:

- возраст начала заболевания;
- частоту и тяжесть симптомов;
- триггеры заболевания (например, физическая нагрузка, аэроаллергены, ирританты, профессиональные вредности);
- сезонные и географические изменения в симптомах, включая наличие симптомов внутри помещения и на улице;
- ограничение активности и качества жизни;
- количество обращений за немедленной медицинской помощью, госпитализаций;
- лечение заболевания в прошлом, включая прием пероральных и ингаляционных ГКС, частоту использования бронходилататоров, проведение иммунотерапии;
- семейную отягощенность по астме и атопии;
- персональную отягощенность по атопии (АР, ПА, АтД и др.).

Вопросы, которые следует задать пациенту при подозрении на БА:

- Бывают ли у вас эпизоды свистящего дыхания, в т. ч. повторные?
- Беспокоит ли вас кашель по ночам?
- Отмечается ли у вас свистящее дыхание или кашель после физической нагрузки?
- Бывают ли у вас эпизоды свистящего дыхания, заложенности в груди или кашля после контакта с аэроаллергенами или поллютантами?
- Отмечаете ли вы, что простуда «спускается в грудную клетку» или продолжается более 10 дней?
- Уменьшается ли выраженность симптомов после применения соответствующих противоастматических препаратов?

#### Физикальное обследование

В период ремиссии и при отсутствии осложнений БА никаких отклонений от нормы не отмечают.

Обнаружение отека слизистой оболочки, полипов и выделений в полости носа может свидетельствовать о сопутствующем рините или синусите. Выслушивание хрипов в области шеи может указывать на дисфункцию голосовых связок или другие заболевания гортани.

При аускультации легких во время обострения астмы с обеих сторон возможны диффузные свистящие хрипы экспираторного ( $\pm$  инспираторного) характера, тахипноэ, пролонгированная фаза выдоха. При тяжелом течении заболевания дыхательные шумы при аускультации могут отсутствовать или обнаруживаться признаки легочной недостаточности (например, цианоз, учас-



тие в акте дыхания вспомогательных мышц грудной клетки и др.). При перкуссии легких возможен коробочный звук (табл. 3.30 и 3.31).

**Таблица 3.30.** Клинические особенности, увеличивающие вероятность астмы

1. Наличие более чем одного из симптомов: хрипы, кашель, затруднение дыхания, сдавление (заложенность) в области грудной клетки, особенно если эти симптомы:
  - частые и рецидивирующие;
  - ухудшаются вечером/ночью и ранним утром;
  - появляются/ухудшаются в ответ на физическую нагрузку или другие триггеры, например такие, как контакт с животными, холодный или влажный воздух, эмоции;
  - возникают независимо от простудных заболеваний.
2. Отягощенный по атопии анамнез.
3. Отягощенный семейный анамнез по атопии/астме.
4. Распространенные хрипы при аускультации.
5. В анамнезе — улучшение симптомов или показателей спирометрии в ответ на адекватную терапию.

**Таблица 3.31.** Клинические особенности, снижающие вероятность астмы

- Симптомы возникают в период простудных заболеваний, но не в интервале между ними.
- Наличие кашля при отсутствии хрипов или затруднения дыхания.
- В анамнезе — влажный кашель.
- Постоянные головокружение, слабость.
- При возникновении симптомов наблюдается нормальная аускультативная картина.
- Нормальные показатели спирометрии при наличии симптомов.
- Нет ответа на эмпирическую противовоспалительную терапию.
- Клинические особенности, указывающие на альтернативный диагноз.

Исследование органов сердечно-сосудистой системы обычно не выявляет отклонений. При обострении заболевания возможны подъем АД и увеличение ЧСС. Выявление шумов в области сердца, ритма галопа или шума трения перикарда предполагает наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы, но не астмы.

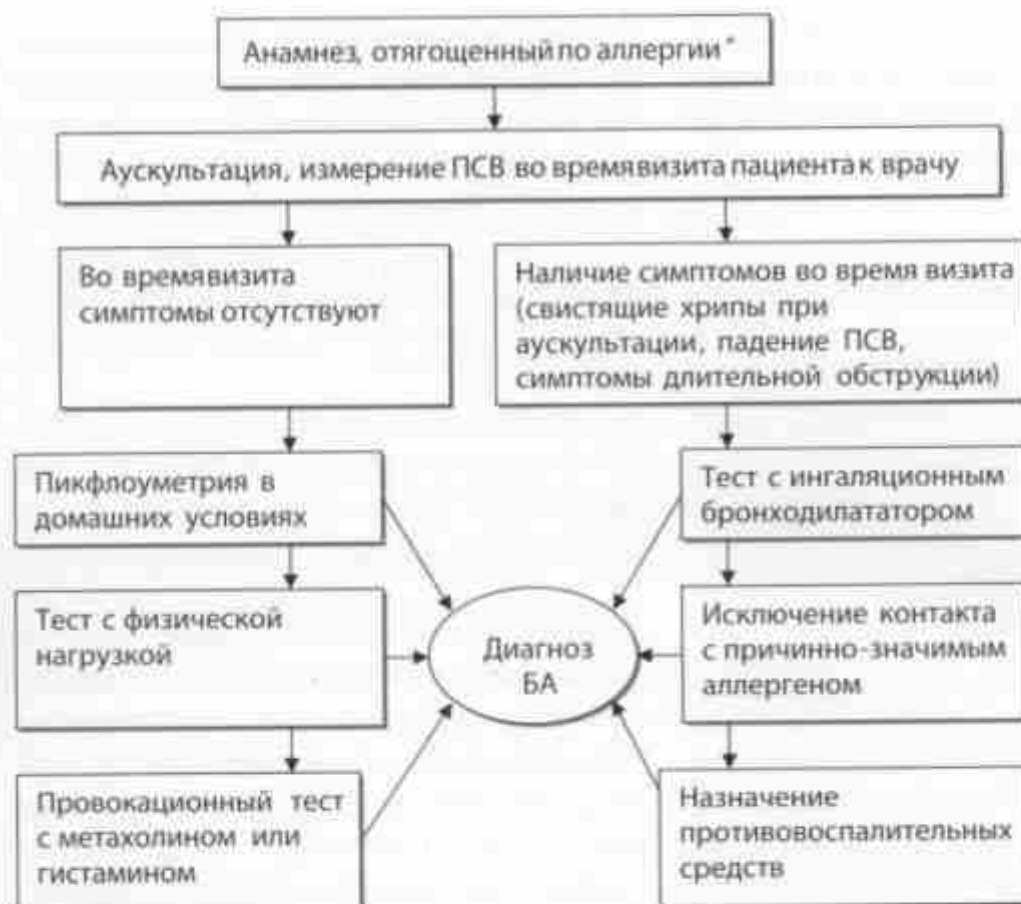
При осмотре кожных покровов можно обнаружить симптомы сопутствующего АгД.

### Лабораторные и инструментальные исследования

Наиболее важный тест в диагностике БА — функция внешнего дыхания (спирометрия и пикфлоуметрия; см. разд. «Диагностика аллергических заболеваний») (рис. 3.8).

При проведении *спирометрии* [33] оценивают  $ОФВ_1$ , ФЖЕЛ (а также индекс Тиффно — соотношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ) и обратимость бронхиальной обструкции — увеличение  $ОФВ_1$  по крайней мере на 12–15% (или 200 мл) после однократной ингаляции  $\beta_2$ -агониста короткого действия (КДБА; например, сальбутамол) либо в ответ на пробную терапию ГКС в течение 2–3 нед. [1, 115]. Бронхиальная обструкция определяется как снижение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ . В норме  $ОФВ_1$  обычно составляет более 80% в соответствии с возрастными значениями. У молодых пациентов со «сверхнормальным» ФЖЕЛ иногда отмечается уменьшение соотношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  при отсутствии обструктивного заболевания легких. Снижение  $ОФВ_1$  на 15% через 6 мин после бега или другой физической нагрузки может подтвердить бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой.

*Пикфлоуметрия* (определение ПСВ) проводится для выявления обратимой обструкции дыхательных путей (под-



**Рис. 3.8.**  
Диагностика бронхиальной астмы [7]

\* Аллергодиагностика обязательна для всех пациентов с подозрением на БА

тверждение диагноза БА), а также для оценки тяжести обструкции. ПСВ измеряют утром (обычно наиболее низкий показатель) до ингаляций бронхолитиков, если пациент их получает, и вечером перед сном (как правило, наиболее высокий показатель). Желательно заполнение больным дневника самоконтроля с ежедневной регистрацией в нем симптомов, результатов ПСВ и лечения. Дневной разброс показателей ПСВ  $> 20\%$  рассматривается как диагностический признак БА, а величина отклонений прямо пропорциональна тяжести заболевания. Во всех случаях нужно предпочитать проведение спирометрии, а не пикфлоуметрии, хотя в некоторых ситуациях (возраст пациента менее 5 лет, потребность в самостоятельном мониторинге функции внешнего дыхания) последняя может быть заменой или дополнением к спирометрии.

Аллергологическое обследование включает кожное прик-тестирование,

а также определение уровня специфических IgE при невозможности проведения кожных проб. Кожные тесты имеют высокую частоту ложноположительных результатов, но отрицательные тесты — высокоинформативны. Поэтому положительные результаты теста не всегда означают наличие сенсибилизации пациента к данному аллергену, а отрицательные значения обычно исключают возможность влияния данного аллергена на астму у пациента [116]. Тестирование не должно проводиться во время обострения БА.

Уровень общего IgE повышается только примерно у 50% пациентов с аллергическим заболеванием. Рутинное определение уровня общего IgE не рекомендуется у большинства пациентов с астмой, хотя значения более 1000 нг/мл могут указывать на альтернативный диагноз, например аллергический бронхолегочный аспергиллез.

**Общий анализ крови:** возможно увеличение уровня эозинофилов и эозинофильного катионного белка в период обострения<sup>D</sup> [1].

**Общий анализ мокроты:** возможно наличие эозинофилов, спиралей Куршманна, кристаллов Шарко—Лейдена<sup>D</sup> [150].

Несмотря на то что определение количества эозинофилов в мокроте и сыворотке крови не рекомендуется для рутинного применения, некоторые авторы показали, что данный показатель полезен в выборе терапевтической тактики при астме [113]. Уменьшение содержания эозинофилов в мокроте может говорить о контроле заболевания или наличии ответа на ингаляционные ГКС. Обнаружение более 1000 эозинофилов в 1 мкл периферической крови может указывать на паразитарную инвазию, лекарственную аллергию или эозинофильные легочные заболевания, такие как аллергический бронхолегочный аспергиллез или синдром Черджа—Стросс (см. соответствующие разделы).

**Рентгенография грудной клетки<sup>D</sup>** проводится для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями дыхательной системы (например, при подозрении на пневмонию, онкологические образования или сердечную недостаточность), при наличии атипичных симптомов, отсутствии ответа на терапию, при односторонних или локальных хрипах и для выявления осложнений БА [8, 149].

**КТ органов грудной клетки** показана некоторым пациентам для исключения интерстициальных заболеваний легких, бронхоэктазов, бронхолита или инфекции.

**КТ придаточных пазух носа** показана пациентам с хроническим синуситом. Около 60 % пациентов с астмой имеют сопутствующий синусит [113].

**ЭКГ<sup>D</sup>** выполняется при подозрении на сердечную недостаточность по данным анамнеза и физикального обследования [8].

Иногда проводятся **провокационные бронхальные тесты** с гистамином, метахолином, физической нагрузкой для выявления гиперреактивности бронхов. Результаты этих тестов используются для исключения астмы. Тесты должны проводиться в условиях специализированного стационара обученным персоналом.

Дополнительные лабораторные исследования: протеинограмма<sup>D</sup>, определение концентрации кортизола, адренокортикотропного гормона (для больных, получающих ГКС системного действия)<sup>D</sup>.

**Консультации специалистов:** аллерголога — для проведения аллергологического обследования; ЛОР-врача, пульмонолога — для дифференциальной диагностики.

### 3.2.6. Дифференциальная диагностика

Основным заболеванием, с которым нужно дифференцировать астму у взрослых, является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)<sup>A</sup> [12] (табл. 3.32).

Другие заболевания, клиническая картина которых может быть сходна с таковой при астме (табл. 3.33, рис. 3.9): дисфункция голосовых связок, гастроэзофагеальная рефлюк-

сная болезнь (ГЭРБ), постинфекционная реактивность дыхательных путей (обычно длится менее 6 мес.), бронхоэктатическая болезнь, хроническая эозинофильная пневмония, инородное тело в трахее и бронхах, тромбоэмболия легочной артерии, пневмоторакс, сердечная недостаточность, ателектазы,

аллергический бронхолегочный аспергиллез, эндобронхиальная опухоль, синдром Черджа—Стросс, психогенные реакции и др.

Дифференциальную диагностику у детей см. в разд. «Особенности течения, диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей».

3.2

Таблица 3.32. Основные критерии дифференциальной диагностики ХОБЛ и астмы [4]

Признак	ХОБЛ	БА
Возраст начала болезни	Как правило, старше 35–40 лет	Чаще детский и молодой*
Курение в анамнезе	Характерно	Нехарактерно
Внелегочные проявления аллергии**	Нехарактерны	Характерны
Симптомы (кашель и одышка)	Постоянны, прогрессируют медленно	Клиническая изменчивость, появляются в течение дня, день ото дня, сезонно
Отягощенная наследственность по БА	Нехарактерна	Характерна
Бронхиальная обструкция	Малообратимая или необратимая	Обратимая
Суточная вариабельность ПСВ	< 10%	> 20%
Бронхолитический тест	Отрицательный	Положительный
Наличие легочного сердца	Характерно при тяжелом течении	Нехарактерно
Тип воспаления***	Преобладают нейтрофилы, увеличение количества макрофагов (++) , Т-лимфоцитов CD8+	Преобладают эозинофилы, увеличение количества макрофагов (+), Th2-лимфоцитов CD4+, активация тучных клеток
Медиаторы воспаления	Лейкотриен В, IL-8, TNF- $\alpha$	Лейкотриен D, IL-4, IL-5, IL-13
Эффективность терапии ГКС	Низкая	Высокая

\* БА может начинаться в среднем и пожилом возрасте.

\*\* АР, АК, АтД, крапивница, ПА.

\*\*\* Тип воспаления дыхательных путей наиболее часто определяется путем цитологического исследования мокроты.

**Таблица 3.33.** Дифференциальный диагноз астмы у взрослых в зависимости от наличия или отсутствия бронхиальной обструкции (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 0,7) [1, 3, 5]

<b>Без бронхиальной обструкции</b>
■ Синдромы, связанные с хроническим кашлем.
■ Синдром гипервентиляции.
■ Дисфункция голосовых связок.
■ Ринит.
■ ГЭРБ.
■ Сердечная недостаточность.
■ Легочный фиброз.
<b>С бронхиальной обструкцией</b>
■ ХОБЛ.
■ Бронхоэктазы <sup>*</sup> .
■ Аспирация инородного тела <sup>*</sup> .
■ Облитерирующий бронхолит.
■ Стеноз бронхов.
■ Рак легкого <sup>*</sup> .
■ Саркоидоз <sup>*</sup> .

<sup>\*</sup> Возможно отсутствие бронхиальной обструкции.

### План ведения больного с бронхиальной астмой

#### Посещение 1 [2, 5]

- Оценка тяжести и уровня контроля БА по критериям GINA-2008 (см. табл. 3.27 и 3.28).
- Оценка исходного уровня контроля БА с помощью теста контроля над БА (АСТ; см. разд. «Приложения»).
- Анализ терапии у данного пациента (если она проводилась) и ее коррекция.
- Назначение терапии (если она не проводилась; см. табл. 3.35 и 3.36).
- Проверка правильности техники ингаляции.
- Рекомендовать пациенту самостоятельно ежемесячно оценивать уровень контроля с помощью АСТ и пикфлоуметра.

**Сумма баллов по АСТ 25** (полностью контролируемая БА): коррекция терапии не требуется; повторный визит через 3 мес.

**Сумма баллов по АСТ 20–24** (частично контролируемая БА): выяснение причин частичного контроля; коррекция терапии желательна — переход на ступень вверх; проведение пикфлоуметрии (постоянная регистрация самим пациентом); повторный визит через 3 мес. (или раньше в случае ухудшения состояния).

**Сумма баллов по АСТ менее 20** (неконтролируемая БА): исключение или подтверждение обострения БА (в случае обострения — возможна госпитализация); выяснение причин отсутствия контроля; коррекция терапии необходима (обязательно перейти на ступень вверх); повторный визит через 2 нед. — 1 мес.

#### Посещение 2 (через 0,5–1 или 3 мес. после посещения 1) (табл. 3.34)

- Оценка симптомов БА.
- Оценка уровня контроля над БА с помощью АСТ.
- Анализ самостоятельного изменения терапии пациентом.
- Проверка правильности техники ингаляций.
- Если возможно, анализ ПСВ (по записям пациента).
- Если астма не контролируется на фоне проводимой терапии, необходимо перейти на ступень вверх.
- Если астма частично контролируется, нужно рассмотреть возможность перехода на ступень вверх в зависимости от наличия более эффективного терапевтического выбора, безопасности и стоимости применяемых препаратов, удовлетворения больного эффектом от получаемой терапии.
- Если контроль БА поддерживается более 3 мес., необходимо перейти на ступень вниз с постепенным снижением дозы получаемого ЛС. Цель: больной должен получать минимально возможную дозу ЛС, достаточную для поддержания контроля БА.

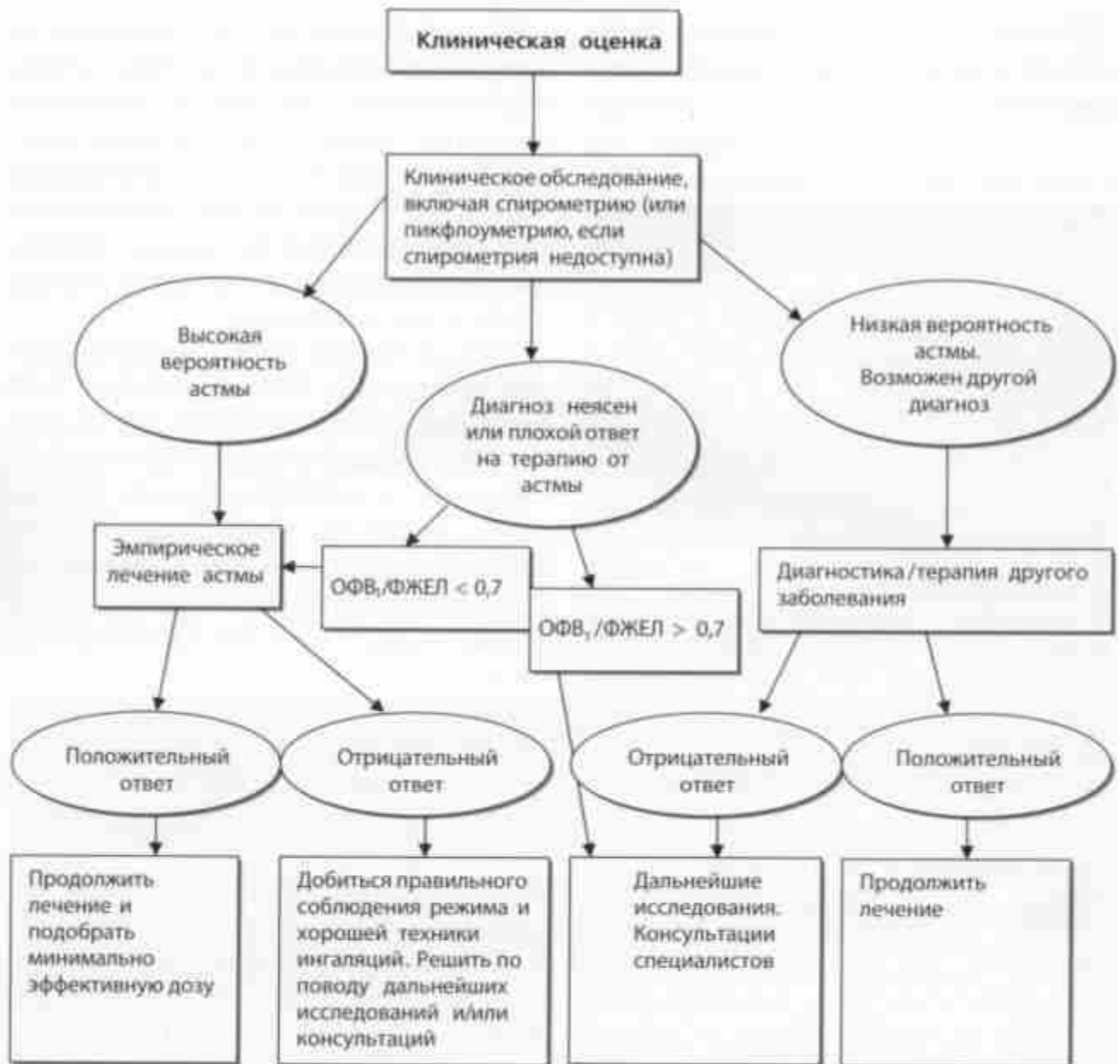


Рис. 3.9. Алгоритм действий при подозрении на астму у взрослых [1, 3, 7, 8]

Таблица 3.34. Вопросы, которые следует задать пациенту при повторных визитах, в т. ч. и для оценки контроля заболевания (GINA-2008) [1]

<b>Отвечает ли терапия БА заданным целям?</b>	
<b>Необходимо спросить пациента</b>	<b>Возможные действия</b>
1. Просыпаетесь ли вы ночью от приступов астмы?	Изменить дозы принимаемых препаратов или терапевтическую тактику (ступень вниз или вверх; см. табл. 3.39 и 3.40). Требуется соблюдение режима терапии
2. Есть ли изменения в обычной физической активности?	
3. Есть ли потребность в более частом использовании препаратов неотложной терапии, чем обычно?	
<b>Правильно ли пациент использует ингалятор, спейсер, пикфлоуметр?</b>	
Пожалуйста, покажите, как вы используете ваши препараты?	Продемонстрировать правильную технику. После этого попросить пациента повторить

**Принимает ли пациент препараты и избегает ли провоцирующих факторов, согласно терапевтическому плану!**

- |  |   |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Как часто вы пользуетесь назначенными препаратами?</li> <li>2. Какие возникают трудности во время применения препаратов?</li> <li>3. Прекращали ли вы самостоятельно принимать назначенные препараты, т.к. почувствовали себя лучше за последний месяц?</li> </ol> | <p>Помочь пациенту с разрешением возможных проблем, которые препятствуют правильному и своевременному применению препаратов</p> |
|--|---|

**Если ли у пациента какие-либо соображения по поводу БА, получаемой терапии и т.д.!**

- |  |   |
|--|---|
| <p>Есть ли у вас какие-либо вопросы, комментарии по поводу заболевания и применяемых препаратов?</p> | <p>Ответить на вопросы пациента, объяснить положения в терапевтическом плане, которые ему непонятны, чтобы разрешить его сомнения</p> |
|--|---|

3.2

**Посещение 3 (через 1–6 мес. после посещения 1)**

- Мероприятия такие же, как и при посещении 2.

**Посещение 4 (через 3–6 мес. после посещения 1, только для пациентов с неконтролируемой БА)**

- Если у пациента при 4-м визите за 6-месячный период наблюдения со-

храняются признаки неконтролируемой БА, несмотря на проведенную врачом правильную технику ингаляций и регулярный, со слов пациента, прием препаратов, следует направить больного к специалисту для уточнения диагноза и коррекции лечения (даже при легком течении БА!).

- Мероприятия такие же, как и при посещении 2.

**3.2.7. Лечение****Показания к госпитализации [6]:**

- Тяжелое и средней степени тяжести обострение БА. Клинические признаки среднетяжелого и тяжелого обострения БА: ЧСС > 100 уд./мин, парадоксальный пульс; частота дыхания 25 в минуту и более; выраженная экспираторная одышка; громкое свистящее дыхание; ПСВ или ОФВ<sub>1</sub> < 80% от должных значений.
- Астматический статус.
- Проведение АСИТ пациентам с атопической БА в случае применения ускоренной схемы лечения (в связи с высокой аллергенной нагрузкой в период проведения терапии и высокого риска побочных реакций).

- Лечение осложнений БА: ателектазов, пневмоторакса, а также сердечной недостаточности, аритмий, тяжелых осложнений терапии ГКС, сопутствующей гиповентиляционной пневмонии.

**Элиминация причинно-значимых аллергенов** (см. разд. «Принципы элиминации аллергенов и профилактики аллергических болезней») [151, 152], а также:

- необходимо запретить прием блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, в т.ч. и в виде глазных капель (вне зависимости от формы БА) [8];
- важно исключить (или максимально ограничить) влияние неспецифи-

## Аллергические заболевания

Таблица 3.35. Терапия астмы в зависимости от уровня контроля для детей старше 5 лет и взрослых (GINA-2008) [1]

	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4	Степень 5
Обучение пациентов (и их родителей)					
Элиминация провоцирующих факторов					
Быстродействующие $\beta_2$ -агонисты по потребности			Быстродействующие $\beta_2$ -агонисты по потребности		
Выбор одного из препаратов	Выбор одного из препаратов	Выбор одного из вариантов	Выбор одного препарата	Добавить один препарат или более	Добавить один препарат или оба
Низкие дозы ингаляционных ГКС	Низкие дозы ингаляционных ГКС + ДДБА	Низкие дозы ингаляционных ГКС + ДДБА	Низкие дозы ингаляционных ГКС + ДДБА	Средние или высокие дозы ингаляционных ГКС + ДДБА	ГКС перорально (минимально возможная доза)
Модификаторы лейкотриенов*	Модификаторы лейкотриенов**	Средние или высокие дозы ингаляционных ГКС	Средние или высокие дозы ингаляционных ГКС	Модификаторы лейкотриенов	Анти-IgE-терапия
Базисная (контролирующая) терапия	Низкие дозы ингаляционных ГКС + модификаторы лейкотриенов	Низкие дозы ингаляционных ГКС + модификаторы лейкотриенов	Низкие дозы ингаляционных ГКС + модификаторы лейкотриенов	Теофиллин пролонгированного действия	
	Низкие дозы ингаляционных ГКС + теофиллин пролонгированного действия	Низкие дозы ингаляционных ГКС + теофиллин пролонгированного действия	Низкие дозы ингаляционных ГКС + теофиллин пролонгированного действия		

\* Предпочтение следует отдавать ЛС, выделенным курсивом.

\*\* Антагонисты рецепторов или ингибиторы синтеза (АЛП).

ДДБА —  $\beta_2$ -агонисты длительного действия.



ческих раздражителей: курения<sup>А</sup>, профессиональных вредностей, поллютантов<sup>А</sup>, резких запахов и др. При необходимости ограничивают физическую и психоэмоциональную нагрузку [153, 154].

### Медикаментозная терапия

Цель медикаментозной терапии БА — достижение и поддержание контроля над заболеванием с применением наименьшего количества препаратов путем «ступенчатого» подхода к терапии БА. Лечение необходимо начинать со ступени, соответствующей

тяжести болезни (1-я ступень — интермиттирующая астма, 2-я ступень — легкая персистирующая, 3-я ступень — среднетяжелая персистирующая, 4-я и 5-я ступени — тяжелая персистирующая), а при недостаточном эффекте переходить на более высокую ступень. Иногда терапию можно начинать с более высокой ступени, чтобы добиться быстрого эффекта (например, короткий курс системными или ингаляционными ГКС), а при достижении контроля — переходить на более низкую ступень [1–4] (табл. 3.35 и 3.36, рис. 3.10).

Таблица 3.36. Изменение терапии астмы в зависимости от уровня контроля для детей старше 5 лет и взрослых (GINA-2008) [1]

Уровень контроля БА	Лечение
Контролируемая	Определить минимально возможную ступень
Частично контролируемая	Рассмотреть возможность перехода на ступень вверх для достижения контроля
Неконтролируемая	Перейти на ступень вверх до достижения контроля
Обострение	Лечить так же, как обострение

Эффективность терапии, как отмечалось ранее, оценивается каждые 3 мес. по критериям, указанным в табл. 3.27 и 3.28, и с помощью теста контроля над БА (АСТ; см. разд. «Приложения»).

Возможные причины отсутствия эффекта от противоастматической терапии перечислены в табл. 3.37.

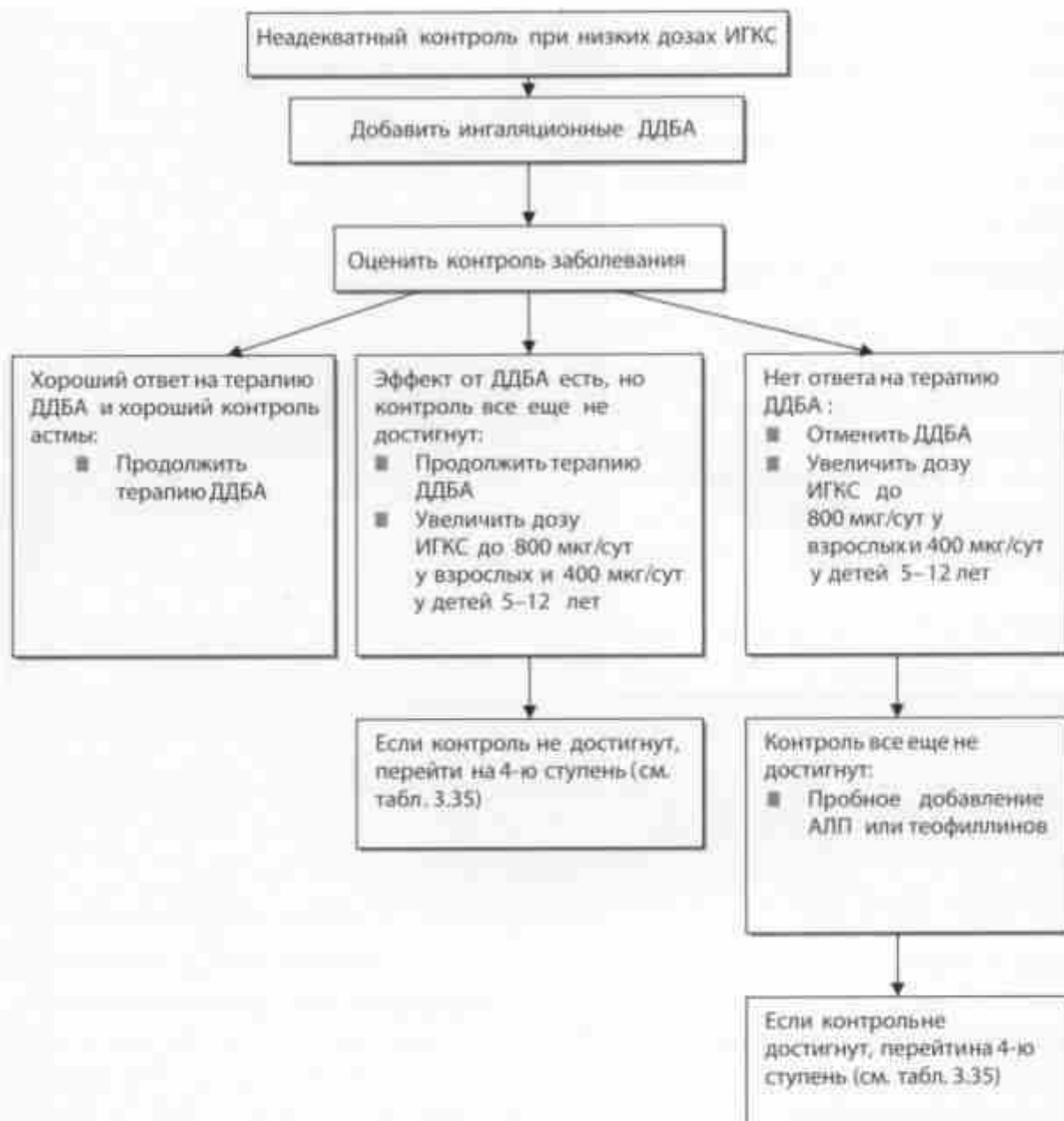
Таблица 3.37. Возможные причины отсутствия эффекта от противоастматической терапии [44]

- Неправильная техника ингаляций.
- Несоблюдение режима терапии.
- Трудности со временем применения ЛС.
- Трудности с методом применения ЛС.
- Отсутствие уверенности в эффективности применяемых ЛС.
- Психосоциальные факторы.
- Осложнения (непереносимость аспирина, ГЭРБ и др.).
- Неправильные терапевтические мероприятия (назначение антибиотиков, отсутствие проведения иммунотерапии и др.).

#### 3.2.7.1. Препараты базисной (поддерживающей) терапии

Наибольшая клиническая и патогенетическая эффективность в настоящее время показана при использовании ингаляционных ГКС. Все средства базисной терапии назначаются на регулярной основе (принимаются ежедневно и длительно). Такой принцип применения противовоспалительных препаратов позволяет достигать контроля над болезнью и поддерживать его на должном уровне [117, 118]. К препаратам базисной терапии относятся также:

- ЛС с противовоспалительным и/или профилактическим эффектом (ГКС, АЛП, кромоны, анти-IgE-препараты).
- Длительно действующие бронходилататоры ( $\beta_2$ -агонисты длительного действия — ДДБА, препараты теофиллина с медленным высвобождением).



Сокращения: ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды;  
ДДБА —  $\beta_2$ -агонисты длительного действия

Рис. 3.10. Алгоритм усиления терапии на 3-й ступени (см. табл. 3.35) [31]

### Ингаляционные глюкокортикостероиды

#### Место в терапии

В настоящее время ингаляционные ГКС считаются наиболее эффективными противовоспалительными средствами для лечения персистирующей БА<sup>А</sup>. Применение ингаляционных ГКС приводит к уменьшению выраженности симптомов БА, улучшению качества жизни и функции легких, уменьшению воспаления в дыхательных путях,

частоты и тяжести обострений и летальности при БА<sup>А</sup> [160–163].

#### Международные и торговые названия, формы выпуска (табл. 3.38)

- Флутиказон: Фликсотид (дозированный аэрозольный ингалятор — ДАИ).
- Будесонид: Бенакорт (раствор для ингаляций), Бенакорт (дозированный порошковый ингалятор — ДПИ), Тафен Новолайзер (ДПИ).

- Беклометазона дипропионат (ДАИ): Альдецин, Беклазон Эко, Беклазон Эко «Легкое дыхание» (активируется вдохом), Бекотид, Кленил.

Таблица 3.38. Рассчитанные эквивалентные суточные дозы ингаляционных глюкокортикостероидов у взрослых и детей\* [1, 2]

ГКС	Суточная доза у взрослых и детей старше 12 лет, мкг			Суточная доза у детей младше 12 лет, мкг		
	Низкая	Средняя	Высокая	Низкая	Средняя	Высокая**
Бекламетазона дипропионат	200–500	500–1000	1000–2000	100–200	200–400	> 400
Будесонид***	200–400	400–800	800–1600	100–200	200–400	> 400
Флутиказон	100–250	250–500	500–1000	100–200	200–500	> 500

\* В таблице указаны ЛС, зарегистрированные в РФ. Сравнение препаратов основано на данных об их сравнительной эффективности.

\*\* Пациенты, которым, по мнению врача, показаны высокие дозы препаратов (за исключением коротких курсов терапии высокими дозами), должны быть направлены к специалисту для замены такой терапии адекватными комбинациями поддерживающих препаратов. Максимальные рекомендуемые дозы определены произвольно, но их длительное применение сопровождается повышенным риском развития системных побочных эффектов.

\*\*\* Показан для применения 1 раз в сутки у пациентов с легкой БА.

### Побочные эффекты

- Орофарингеальный кандидоз, дисфония, иногда кашель. Частоту этих эффектов можно уменьшить, применяя ДАИ с соответствующим спейсером (вспомогательное устройство для ингаляций, камера, которая служит промежуточным резервуаром для аэрозоля ЛС)<sup>А</sup>. Необходимо рекомендовать пациенту полоскать водой полость рта и горла после ингаляции ГКС для снижения риска кандидоза.
- Системные побочные эффекты при длительной терапии высокими дозами ингаляционных ГКС включают склонность к образованию кровоподтеков, угнетение функции коры надпочечников и снижение минеральной плотности костей. Наименьшим системным действием характеризуется будесонид и флутиказон в эквивалентных дозах, а применение ингаляционных ГКС в дозе, эквивалентной 400 мкг/сут будесонида, не сопровождается развитием системных эффектов [167].

### Антилейкотриеновые препараты

#### Место в терапии

- Могут использоваться как препараты второго ряда для лечения взрослых пациентов с легкой персистирующей БА<sup>В</sup> [124].
- В качестве монотерапии, как правило, обеспечивают менее выраженный эффект, чем низкие дозы ингаляционных ГКС. При добавлении АЛП к ингаляционным ГКС у пациентов со среднетяжелой или тяжелой БА и недостаточной эффективностью низких или высоких доз ингаляционных ГКС можно уменьшить дозу последних и улучшить контроль над БА за счет стероидосберегающего свойства АЛП<sup>В</sup> [161, 171].
- Следует иметь в виду, что добавление АЛП к ингаляционным ГКС менее эффективно, чем добавление ингаляционных ДДБА [8].
- Возможно применение АЛП для профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, как альтернативы  $\beta_2$ -агонистам с быстрым

началом действия на 1-й ступени, согласно рекомендациям GINA-2008 (см. табл. 3.35)<sup>А</sup> [182].

- На 2-й ступени АЛП рассматриваются как альтернатива поддерживающей терапии вместо низких доз ингаляционных ГКС<sup>А</sup> [174, 175].
- На 3-й и 4-й ступенях добавление АЛП к средним и низким дозам ингаляционных ГКС увеличивает эффективность терапии<sup>А</sup> [174, 175].

### Международные и торговые названия, формы выпуска

- Антагонист рецепторов лейкотриена D<sub>4</sub> зафирлукаст (Аколат 20 мг, применяется по 1 таб. 2 раза в сутки).
- Антагонист рецепторов лейкотриена D<sub>4</sub> монтелукаст (Сингуляр 10 мг, применяется по 1 таб. 1 раз в сутки).

### Побочные эффекты

- Побочные эффекты АЛП незначительны.
- Возможно повышение активности аминотрансфераз в плазме крови.

### Ингаляционные $\beta_2$ -агонисты длительного действия

#### Место в терапии

- ДДБА не должны применяться в качестве монотерапии [125]! Нет сведений о том, что эти препараты снижают интенсивность воспаления при БА<sup>А</sup> [8].
- Ингаляционные ДДБА при лечении БА эффективны, если используются в комбинации с ингаляционными ГКС<sup>А</sup> [172, 173].
- Добавление ДДБА к регулярной терапии ингаляционными ГКС уменьшает выраженность симптомов БА, снижает потребность в КДБА и частоту обострений, позволяет достичь контроля над заболеванием у большего числа больных быстрее и при меньшей дозе ингаляционных ГКС по сравнению с монотерапией ингаляционными ГКС<sup>А</sup> [8, 172, 173].

- Для формотерола характерно более быстрое начало действия (через 1–3 мин) по сравнению с салметеролом (через 30–40 мин), что позволяет использовать формотерол не только для профилактики, но и для купирования симптомов БА<sup>В</sup> [227, 228].

### Международные и торговые названия, формы выпуска (табл. 3.39)

- Салметерол (Серевент, ДАИ).
- Формотерол (Форадил Аэролайзер, ДПИ; Оксис Турбухалер, ДПИ; Атимос, ДАИ).

Таблица 3.39. Разовые и средние суточные дозы ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов длительного действия [2]

ДДБА	Разовая доза, мкг	Суточная доза, мкг
Салметерол (ДАИ)	25	100
Формотерол (ДПИ, турбухалер)	4,5–9,0	9–18
Формотерол (ДПИ, аэролайзер)	12	24–48

### Побочные эффекты

- Часто встречающиеся: тахикардия, тремор, головная боль.
- Возможно развитие относительной рефрактерности к ДДБА.

### Фиксированные комбинации ингаляционных ДДБА и ГКС

#### Место в терапии

- Использование ингаляционных ДДБА и ГКС в одном ингаляторе, содержащем их фиксированную комбинацию, не менее эффективно, чем прием каждого препарата по отдельности<sup>А</sup> [177].
- Ингаляторы, содержащие фиксированные комбинации формотерола и будесонида, могут использоваться как для регулярной поддерживающей терапии, так и для неотложной<sup>В</sup> [120, 121].

**Международные и торговые названия, формы выпуска** (табл. 3.40)

- Салметерол + флутиказон: Серетид (ДАИ, ДПИ).
- Формотерол + будесонид: Симбикорт (ДПИ).

Таблица 3.40. Разовые и средние суточные дозы фиксированных комбинаций ингаляционных ДДБА и ГКС у взрослых [2]

Препарат	Разовая доза, мкг	Средняя суточная доза, мкг
Салметерол + флутиказон (ДАИ)	25/50, 25/125, 25/250	100/200, 100/500, 100/1000
Салметерол + флутиказон (ДПИ, мультидиск)	50/100, 50/250, 50/500	100/200, 100/500, 100/1000
Формотерол + будесонид (ДПИ, турбухалер)	4,5/80, 4,5/160	9,0/160, 9,0/320

**Побочные эффекты**

- Побочные эффекты такие же, как и для соответствующей дозы каждого из препаратов по отдельности.
- В исследовании SMART (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial) сообщалось об увеличении смертности в группе пациентов с астмой, получавших ДДБА (салметерол), по сравнению с плацебо [119]. Многие эксперты рекомендуют добавлять ДДБА к терапии только при отсутствии адекватного контроля при монотерапии низкими дозами ингаляционных ГКС и не использовать ДДБА отдельно от ингаляционных ГКС [1, 3, 8].

**Теофиллин с замедленным высвобождением****Место в терапии**

- Не рекомендуется применять теофиллин с замедленным высвобождением в качестве препарата выбора для поддерживающего лечения БА (из-за незначительного эффекта и наличия потенциальных выраженных побочных реакций) и для монотерапии БА<sup>A</sup> [158, 160, 176].
- Добавление препарата из этой группы к ингаляционным ГКС может улучшить результаты лечения пациентов, у которых монотерапия ингаляционными ГКС не позволя-

ла достичь контроля над БА. Тем не менее при добавлении к ингаляционным ГКС теофиллин менее эффективен, чем ингаляционные ДДБА [8].

**Международные и торговые названия, формы выпуска**

- Теофиллин: Теопэк (таблетки 300 мг), Теотард (капсулы 200 или 350 мг), Теофиллин-Н.С. (таблетки 300 мг).
- Средняя доза составляет 300 мг 2 раза в сутки (из расчета 10–15 мг/кг/сут в 2 приема с интервалом 12 ч), при необходимости — по 300 мг 3 раза в сутки или 500 мг однократно перед сном (при преимущественно ночных или утренних приступах). Дозы приведены для среднестатистического больного. Следует корректировать дозу в соответствии с индивидуальными особенностями каждого пациента.

**Побочные эффекты**

- Побочные эффекты могут быть тяжелыми, особенно при применении препаратов в высоких дозах. Риск развития побочных эффектов можно снизить путем тщательного подбора доз и динамического контроля за концентрацией препарата в крови.

- Характерные побочные эффекты для данной группы препаратов: жидкий стул, нарушения ритма сердца, судороги, возможен даже летальный исход. Наиболее часто — тошнота и рвота.

### **Кромоны: кромогликат натрия и недокромил натрия; кетотифен; антигистаминные препараты**

#### **Место в терапии**

- Кромоны оказывают слабое противовоспалительное действие и по эффективности уступают низким дозам ингаляционных ГКС<sup>®</sup> [158, 168].
- Имеются сведения о благоприятном эффекте ингаляционных кромонов у больных с легкой персистирующей БА, особенно у детей, и при бронхоспазме, вызванном физической нагрузкой. Препараты максимально эффективны после 2 нед. — 1 мес. постоянного применения [169, 214].
- Монотерапия кромонами у взрослых больше не рассматривается в качестве альтернативы низким дозам ингаляционных ГКС [1].
- Применение кетотифена и антигистаминных препаратов не рекомендуется при БА [170]. Антигистаминные препараты II поколения могут быть эффективны при сопутствующем АР.

#### **Международные и торговые названия, формы выпуска**

- Кромоглициевая кислота (Интал, ДАИ, 1 и 5 мг) по 1/5 мг 2–4 раза в сутки в течение нескольких недель.

#### **Побочные эффекты**

- Развиваются редко и включают кашель после ингаляции и боль в горле.

### **Пероральные $\beta_2$ -агонисты длительного действия**

#### **Место в терапии**

- Применяются редко, при необходимости дополнительного бронходилатирующего воздействия и только в сочетании с ингаляционными ГКС. Их использование ограничено из-за высокой вероятности развития побочных эффектов [172].

#### **Торговые названия, формы выпуска**

- Таблетки (Сальбутамол, 2 мг) и таблетки, покрытые оболочкой (Сальтос, 7,23 мг).

#### **Побочные эффекты**

- Тахикардия, тревога, тремор скелетных мышц.

### **Системные глюкокортикостероиды**

#### **Место в терапии**

- Применение препаратов данной группы показано некоторым больным с тяжелой неконтролируемой БА.
- Использование системных ГКС ограничивается риском развития тяжелых побочных эффектов [178].
- При продолжительной терапии предпочтительно назначать ГКС перорально, т.к. по сравнению с парентеральным (в/м или в/в) способом введения они обладают менее выраженным минералокортикоидным влиянием, относительно коротким периодом полувыведения, а также более удобными дозировками, что позволяет титровать дозу до минимально необходимой для поддержания контроля над БА [1, 8] (табл. 3.41).

#### **Побочные эффекты**

- Остеопороз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпо-

чечниковой системы, ожирение, катаракта, глаукома, мышечная слабость, истончение кожи и склонность к образованию кровоподтеков.

Больные БА, длительно получающие системные ГКС, нуждаются в назначении препаратов для профилактики остеопороза.

Таблица 3.41. Формы выпуска и дозы системных глюкокортикостероидов у взрослых [1–3]

ГКС	Форма выпуска, мг	
	Таблетированная	Инъекционная
Преднизолон	5	30
Дексаметазон	0,5	4
Метилпреднизолон	4, 16, 32	125, 250, 500, 1000
Триамцинолон	4	–
Гидрокортизон	–	25, 100, 500

### Анти-IgE-антитела

Изучается эффективность применения рекомбинантных человеческих анти-IgE-антител (омализумаб, Ксолар) у больных с аллергическими заболеваниями, в частности среднетяжелой и тяжелой атопической БА, устойчивой к терапии ингаляционными ГКС.

Действие омализумаба основано на взаимодействии с Fc-фрагментом IgE и предотвращении связывания IgE с рецепторами на тучных клетках, тем самым препятствуя дегрануляции. Препарат уменьшает уровень IgE в сыворотке крови не менее чем на 95 % и нарушает развитие IgE-связанных реакций ГНТ.

Препарат назначается подкожно каждые 2 или 4 нед. в зависимости от требуемой дозы. Доза подбирается в соответствии с массой тела пациента (не более 150 кг) и уровнем общего IgE (норма от 30 до 700 МЕ). Также требуется аллергологическое тестирование для подтверждения сенсибилизации (прик-тесты или *in vitro*).

В ходе трех больших плацебо-контролируемых исследований доказан эффект омализумаба в качестве дополнительной терапии при лечении атопической БА среднетяжелого

и тяжелого течения. Назначение препарата детям 12 лет и старше, а также взрослым приводило к уменьшению симптомов астмы, частоты обострения заболевания и снижению дозы применяемых препаратов (в т.ч. ингаляционных ГКС) [179–181].

Применение препарата в США и России ограничено из-за высокой стоимости и возможности использования только инъекционных форм, а также отсутствия результатов длительных наблюдений [13, 123].

### 3.2.7.2. Препараты для купирования приступов (средства неотложной помощи)

Препараты этой группы являются средствами неотложной помощи; использовать их необходимо для устранения бронхоспазма, обструкции бронхов и сопутствующих острых симптомов. Режим применения ЛС данной группы называется «по требованию». Ингаляционный путь введения наиболее предпочтителен. При выборе устройства для ингаляции учитывают эффективность доставки ЛС, соотношение стоимости/эффективности, удобство применения и возраст пациента (табл. 3.42 и 3.43).

Таблица 3.42. Средства доставки препаратов при астме (возрастные приоритеты) [7, 29, 30, 32]

ЛС	Рекомендуемая возрастная группа	Комментарий
ДАИ	> 5 лет	Сложно координировать момент вдоха и нажатия на клапан баллончика, особенно маленьким детям. Около 80% дозы оседают в ротоглотке, необходимо прополоскать полость рта после каждой ингаляции
ДАИ, активируемый вдохом	> 5 лет	Применение данного средства доставки показано пациентам, не способным координировать момент вдоха и нажатия на клапан обычных ДАИ. Не может быть использован ни с одним из существующих спейсеров, кроме «оптимизатора» для данного типа ингаляторов
ДПИ	> 5 лет	При правильной технике использования эффективность ингаляции может быть выше, чем при применении ДАИ. Необходимо прополоскать полость рта после каждого применения с целью снизить системную абсорбцию
Спейсер	> 4 лет < 4 лет при применении лицевой маски	Применение спейсера снижает оседание препарата в ротоглотке, позволяет применять ДАИ с большей эффективностью, в случае наличия маски (в комплекте со спейсером) может быть использован у детей младше 4 лет
Небулайзер	< 2 лет Пациенты любого возраста, которые не могут использовать спейсер или лицевую маску	Оптимальное средство доставки для использования в специализированных отделениях и отделениях интенсивной терапии, а также при оказании неотложной помощи, т.к. требует наименьших усилий от пациента и врача

Таблица 3.43. Уровни доказательности по необходимости использования устройств для ингаляции при астме [1, 8]

Критерий	Взрослые	Дети 5–12 лет	Дети до 5 лет
Использование устройств для ингаляции только после обучения пациента технике их применения	B	Рекомендуется	Рекомендуется
Использование ДАИ (КДБА) со спейсером у пациентов с легкими и среднетяжелыми обострениями БА (у детей и взрослых)	A	A	B
Использование ДАИ (КДБА) + спейсер при стабильном течении астмы так же эффективно, как и любого другого ингалятора	Доказательств нет	A	Доказательств нет
Использование ДАИ (КДБА) + спейсер при стабильном течении астмы так же эффективно, как и другого ингалятора, но пациенты предпочитают ДПИ	A	Доказательств нет	Доказательств нет
Использование ДАИ (ГКС) + спейсер при стабильном течении астмы так же эффективно, как и любого ДПИ	A	A	Доказательств нет



## Ингаляционные $\beta_2$ -агонисты короткого действия

### Место в терапии

- КДБА — препараты выбора для купирования острого приступа БА, эпизодического бронхоспазма и профилактики астматического приступа, провоцируемого физической нагрузкой<sup>А</sup> [158].
- КДБА применяются только по потребности и являются индикатором контроля над БА и объема базисной терапии. Частое или ежедневное применение ингаляционных КДБА — тревожный симптом. Увеличивающаяся, особенно ежедневная, потребность в этих препаратах указывает на потерю контроля над БА и необходимость пересмотра базисной терапии<sup>В</sup> [8].
- Назначение КДБА показано практически всем больным с тяжелым обострением астмы<sup>А</sup> [1, 8].

### Международные и торговые названия, формы выпуска

- Сальбутамол (Вентолин, ДАИ, раствор для ингаляций; Асталин, ДАИ, раствор для ингаляций; Саламол Эко, ДАИ; Саламол Эко «Легкое дыхание», ДАИ; Сальгим, ДПИ, раствор для ингаляций).
- Фенотерол (Беротек Н, ДАИ, раствор для ингаляций).

### Побочные эффекты

- Тремор, тахикардия, головная боль.

## Ингаляционные антихолинергические препараты короткого действия

### Место в терапии

- АХП являются препаратами второго ряда в лечении больных с обострением БА.

- Ингаляционные АХП менее эффективно облегчают симптомы БА, чем ингаляционные КДБА [8, 159].

### Международные и торговые названия, формы выпуска

- Ипратропия бромид: Атровент Н (ДАИ, раствор для ингаляций).

### Побочные эффекты

- Сухость, горечь во рту.

## Ингаляционные комбинированные бронхолитические препараты короткого действия

### Место в терапии

- Комбинация АХП с  $\beta_2$ -агонистами приводит к большему бронхорасширяющему эффекту по сравнению с монотерапией<sup>А</sup> [211].
- Комбинированное применение ипратропия бромида и сальбутамола по сравнению с монотерапией последним, в т.ч. вводимым через небулайзер, в большей степени улучшает функцию легких и обладает безопасным клиническим профилем<sup>В</sup> [1, 8, 210].

### Международные и торговые названия, формы выпуска

- Ипратропия бромид + фенотерол: Беродуал Н (ДАИ, раствор для ингаляций).

## Теофиллин

### Место в терапии

- Теофиллин — препарат второго ряда для купирования астматического приступа, рекомендуется к применению не ранее чем через 4 ч после использования КДБА, АХП и системных ГКС [8].
- Обладает слабым бронхорасширяющим свойством, а его терапевтическая доза почти равна токсической.
- Больному, не получавшему теофиллин постоянно, назначается нагрузочная доза.

зочная доза эуфиллина 5–6 мг/кг в течение 30 мин, затем применяется поддерживающая доза от 0,5 до 0,9 мг/кг/ч [8].

### Побочные эффекты

- Тошнота, головная боль, бессонница, электролитные расстройства, аритмии, судороги.

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

- Препараты данной группы показаны лишь немногим пациентам, которые не могут пользоваться ингаляционными КДБА.
- Их применение сопровождается частыми побочными эффектами.

### Аллергенспецифическая иммунотерапия

Проведение АСИТ (см. разд. «Аллергенспецифическая иммунотерапия») подкожным методом при БА показано:

- пациентам с легкой и среднетяжелой персистирующей БА при  $ОФВ_1 > 70\%$  от должной величины после проведения адекватной фармакотерапии [122];
- пациентам, у которых симптомы болезни не контролируются в должной степени на фоне элиминации аллергена и фармакотерапии;

- пациентам, имеющим наряду с астматическими проявлениями симптомы АР;
- пациентам, отказывающимся от длительного приема ЛС;
- пациентам, у которых медикаментозное лечение вызывает нежелательные побочные эффекты.

В некоторых исследованиях также была показана эффективность и безопасность сублингвальной иммунотерапии в лечении пациентов с БА и/или АР. Но в настоящее время из-за ограниченных данных такой вид терапии рекомендуется для лечения астмы только в некоторых случаях, но не в рутинной практике<sup>В</sup> [8]. Требуются дальнейшие рандомизированные исследования для уточнения длительности лечения, долгосрочной эффективности и дозирования при данном виде иммунотерапии [126, 127].

### Другие виды лечения

- Техника дыхания по Бутейко может помочь пациентам контролировать симптомы астмы<sup>В</sup> [155, 156].
- Ионизаторы воздуха не рекомендуются для лечения астмы<sup>А</sup> [157].

Уровни доказательности по применению ЛС у пациентов разного возраста приведены в табл. 3.44.

Таблица 3.44. Уровни доказательности применения лекарственных средств у пациентов разного возраста [1, 8]

Критерий	Взрослые	Дети 5–12 лет	Дети до 5 лет
Назначение ингаляционных КДБА по потребности при легкой интермиттирующей астме	А	В	С
Необходимость пересмотра терапии астмы у пациентов с высокой частотой использования КДБА	В	В	В
Назначение ингаляционных ГКС как препаратов базовой терапии	А	А	А
Добавление ингаляционных ГКС при наличии обострений астмы в течение последних 2 лет	В	С	Доказательств нет

Критерий	Взрослые	Дети 5–12 лет	Дети до 5 лет
Добавление ингаляционных ГКС при использовании КДБА 3 раза в неделю и более	B	C	D
Добавление ингаляционных ГКС при ночном пробуждении из-за астмы 1 раз в неделю	B	C	D
Применение ингаляционных ГКС 2 раза в день	A	D	D
Применение ингаляционных ГКС 1 раз в сутки в той же общей суточной дозе при достижении контроля заболевания	A	D	D
Препараты выбора при добавлении к ингаляционным ГКС — ингаляционные ДДБА	A	B	Доказательств нет
Если астма остается частично контролируемой после добавления ДДБА, доза ингаляционных ГКС должна быть увеличена до 800 мкг/сут у взрослых и 400 мкг/сут у детей	D	D	Доказательств нет
При отсутствии адекватного контроля астмы на фоне применения ДДБА и ингаляционных ГКС 800 мкг/сут (взрослые) и 400 мкг/сут (дети) возможно:			
■ увеличение дозы ингаляционных ГКС до 2000 мкг/сут (взрослые) и 800 мкг/сут (дети)	D	D	Доказательств нет
■ добавление АЛП			
■ добавление теофиллина			
■ добавление $\beta_2$ -агонистов перорально			

3.2

### 3.2.8. Обострение бронхиальной астмы и его терапия

Обострение БА — эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящего дыхания, хрипов или заложенности в гру-

ди либо комбинация перечисленных симптомов [1] (табл. 3.45).

Таблица 3.45. Степени тяжести обострений бронхиальной астмы [3]

Тяжесть обострения	Признак
Обострение средней тяжести	Нарастание симптомов.
	ПСВ 50–70% от лучших значений.
Тяжелое обострение	Отсутствие признаков тяжелого обострения астмы
	Наличие одного из следующих критериев:
	■ ПСВ 33–50% от лучших значений
	■ Частота дыхательных движений более 25 в 1 мин
	■ ЧСС > 110 уд./мин
	■ Невозможность произнести фразу на одном выдохе

Тяжесть обострения	Признак
Угрожающая жизни БА	Наличие одного из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ПСВ &lt; 33% от лучших значений</li> <li>■ SaO<sub>2</sub> &lt; 92%</li> <li>■ PaO<sub>2</sub> &lt; 60 мм рт. ст.</li> <li>■ Нормокапния (PaCO<sub>2</sub> 35–45 мм рт. ст.)</li> <li>■ «Немое легкое»</li> <li>■ Цианоз</li> <li>■ Слабое дыхательное усилие</li> <li>■ Брадикардия</li> <li>■ Гипотензия</li> <li>■ Общее утомление</li> <li>■ Оглушение</li> <li>■ Кома</li> </ul>
Околофатальная БА	Гиперкапния (PaCO <sub>2</sub> > 45 мм рт. ст.) и/или потребность в механической вентиляции

3.2

**Показания к госпитализации**

- Необходимо госпитализировать любого пациента с симптомами тяжелого или угрожающего жизни обострения БА [8].
- Терапевтическая нагрузка зависит от объективных данных обследования пациента. Предпочтение отдают инфузионному пути введения, а так-

же ингаляционным формам с применением небулайзера.

### Лечение обострения астмы у взрослых

Медикаментозная терапия обострений БА проводится согласно данным табл. 3.46.

Таблица 3.46. Медикаментозная терапия обострений бронхиальной астмы [2]

Класс препаратов	Препарат	Схема терапии
<b>Препараты первой линии</b>		
Ингаляционные КДБА	Сальбутамол	Ингаляции через небулайзер по 2,5 мг либо через ДАИ со спейсером по 400 мкг, 3 дозы каждые 20 мин, титровать дозу в зависимости от эффекта
	Фенотерол	Та же схема (дозы в 2 раза меньше по сравнению с сальбутамолом)
ГКС	Метилпреднизолон	40–125 мг в/в каждые 6 ч
	Гидрокортизон	100–200 мг в/в каждые 6 ч
	Преднизолон	40–60 мг внутрь, далее — в зависимости от эффекта
<b>Препараты второй линии</b>		
Метилксантины	Эуфиллин	Нагрузочная доза 5–6 мг/кг массы тела в течение 30 мин, поддерживающая доза 0,5–0,9 мг/кг/ч, титровать дозу для достижения сывороточной концентрации 10–15 мг/л
АХП	Ипратропия бромид	Ингаляции через небулайзер 0,5 мг каждые 6 ч

### Кислородотерапия

- Необходимо назначать кислородотерапию всем пациентом с тяжелым обострением астмы<sup>C</sup> [184, 185].
- В амбулаторных или стационарных условиях кислородотерапия должна проводиться вместе с применением КДБА<sup>A</sup> [186].

### Ингаляционные $\beta_2$ -агонисты

- Важно применение высоких доз ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов (как препаратов первой линии) в лечении обострений БА. Возможно введение  $\beta_2$ -агонистов в/в при невозможности проведения ингаляций<sup>A</sup> [187, 188].
- При тяжелом обострении (ПСВ или  $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ ) и плохом ответе на начальные дозы  $\beta_2$ -агонистов необходимо проведение продолжительной терапии с помощью небулайзера<sup>A</sup> [189].

### Глюкокортикостероиды

- Возможно назначение ГКС перорально в адекватных дозах во всех случаях обострения астмы<sup>A</sup> и при неэффективности ингаляционной терапии [190, 191].
- Применяют следующие ЛС [6]: преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, триамцинолон, бетаметазона динатрия фосфат или бетаметазона дипропионат (см. табл. 3.46). Назначение преднизолона и метилпреднизолона более предпочтительно, т.к. эти препараты вызывают минимальный минералокортикоидный эффект, характеризуются относительно коротким

периодом полувыведения и слабовыраженным действием на поперечно-полосатую мускулатуру [6].

### Ипратропия бромид

- Необходимо добавить ипратропия бромид к  $\beta_2$ -агонистам у пациентов с тяжелым или угрожающим жизни обострением астмы либо со слабым ответом на терапию только  $\beta_2$ -агонистами<sup>B</sup> [192].

### Магния сульфат

- Возможно назначение одной дозы магния сульфата в/в у пациентов с тяжелым обострением астмы и слабым ответом на ингаляционную терапию или угрожающей жизни (почти фатальной) астмой<sup>B</sup> [193, 194].

### Не рекомендуются при обострении астмы:

- Седативные препараты.
- Муколитические препараты (могут усилить кашель).
- Физиотерапия на область груди (может ухудшить самочувствие пациента).
- Прием больших объемов воды взрослым и детям старшего возраста (для детей грудного и младшего возраста может быть необходимо).
- Антибиотики (назначение возможно только пациентам с сопутствующей пневмонией, бактериальной инфекцией, например синуситом).
- Эпинефрин/адреналин (может использоваться для терапии анафилактического шока или АО, но не для купирования обострения БА).

## 3.2.9. Осложнения бронхиальной астмы

Осложнения БА подразделяют на легочные и внелегочные.

- Легочные осложнения: хронический бронхит, гиповентиляционная пнев-

мония, эмфизема легких, пневмосклероз, дыхательная недостаточность, бронхоэктазы, ателектазы, пневмоторакс.

- Внелегочные осложнения: легочное сердце, сердечная недостаточность, дистрофия миокарда, аритмия; у пациентов с гормоно-

зависимым вариантом БА возможны осложнения, связанные с длительным применением системных ГКС.

### 3.2.12. Профилактика и обучение пациента

- Устранение контакта с провоцирующими аллергенами (информирование пациента о необходимости элиминационных мероприятий).
- Устранение контакта с неспецифическими раздражающими факторами внешней среды (табачный дым, выхлопные газы и др.). Исключение профессиональных вредностей.
- Своевременное проведение вакцинации от гриппа.
- Своевременная и адекватная терапия БА и других аллергических заболеваний (обучение пациента технике использования ЛС, проведению пикфлоуметрии, информирование об основах фармакотерапии БА).
- Пациентам с избыточной массой тела рекомендуется ее снижение для профилактики развития аллергической астмы<sup>А</sup> [229].

### 3.2.11. Особенности течения и терапии профессиональной бронхиальной астмы

Заподозрить профессиональную БА можно у пациентов с началом заболевания в зрелом возрасте или с «возвращением» детской астмы<sup>В</sup> [14]. Часто из-за постепенного развития профессиональная БА расценивается как хронический бронхит или ХОБЛ, что ведет к неправильному лечению или отсутствию такового.

Взрослых с астмой во многих случаях необходимо спрашивать, есть ли улучшение состояния вдали от работы или на выходных<sup>Д</sup> [1, 8].

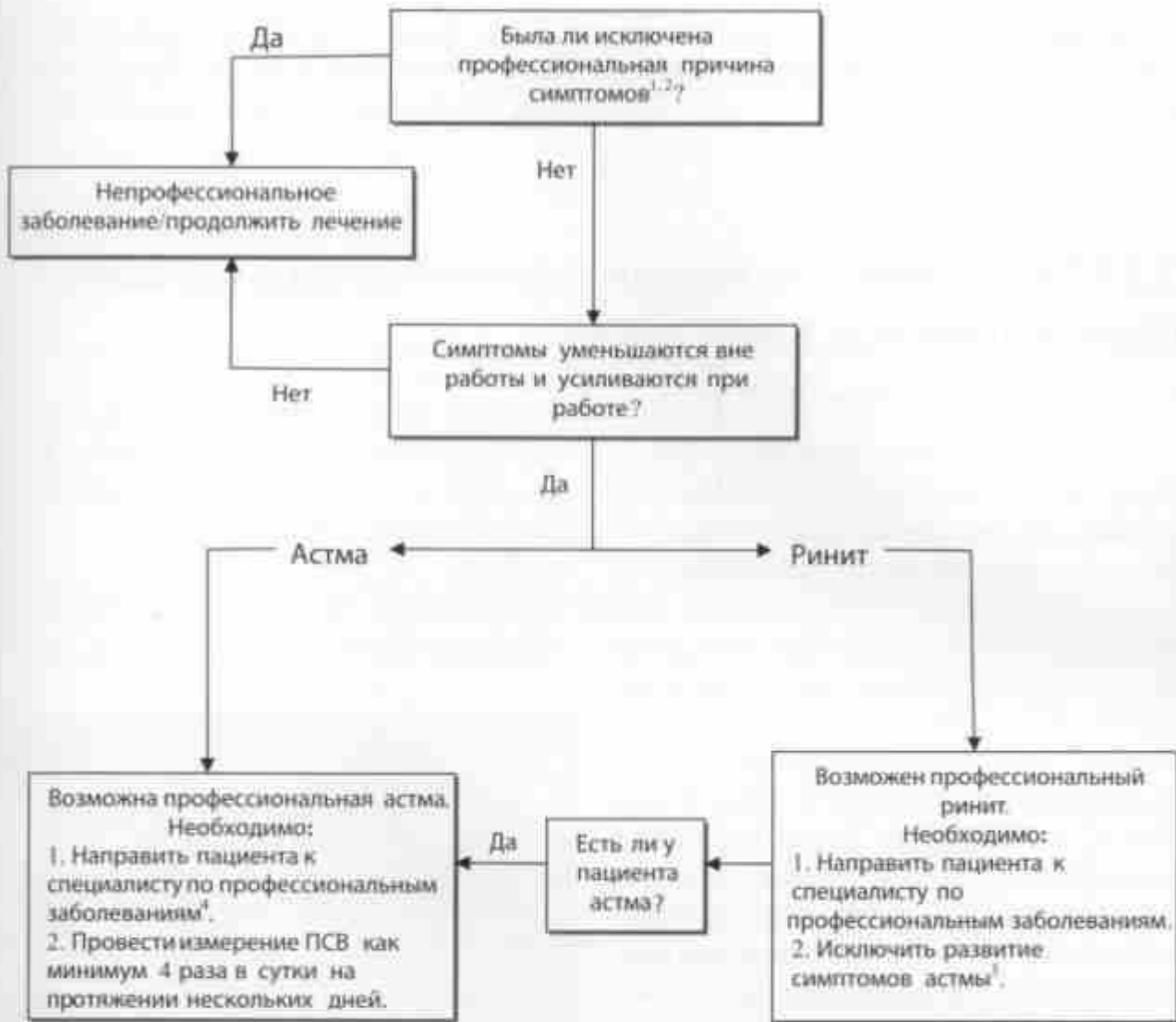
Критериями диагностики профессиональной БА служат четко установленное, связанное с профессиональной деятельностью (табл. 3.47) воздействие известных или предполагаемых сенсибилизирующих агентов; отсутствие симптомов БА до приема на работу или отчетливое ухудшение течения БА после него. Наличие зависимости симптомов от рабочего места (уменьшение выраженности симптомов вне работы и увеличение — по возвраще-

нии на работу) может помочь установить взаимосвязь между предполагаемыми сенсибилизирующими агентами и БА [1].

Таблица 3.47. Работа с высоким риском развития профессиональной бронхиальной астмы

■ Пекарное дело.
■ Изготовление кондитерских изделий.
■ Живопись, контакт с красками и спреями.
■ Работа с лабораторными животными.
■ Медицина (особенно стоматология).
■ Изготовление пищевых продуктов.
■ Сварка.
■ Паяние.
■ Работа с металлами.
■ Работа в деревообрабатывающей промышленности.
■ Химия, контакт с реактивами.
■ Производство текстиля, пластика, резины.
■ Земледелие.

Для подтверждения диагноза профессиональной БА необходимы прове-



3.2

<sup>1</sup> В 1 из 10 случаев «возвращение» детской астмы у взрослых связано с воздействием профессиональных триггеров.

<sup>2</sup> Необходимо спрашивать взрослых пациентов о появлении симптомов ринита или астмы на работе и при контакте с рабочими материалами.

<sup>3</sup> Риноконъюнктивит может предшествовать IgE-связанной профессиональной астме; наиболее высокий риск развития астмы в первый год после появления симптомов ринита.

<sup>4</sup> Прогноз при профессиональной БА зависит от ранней идентификации и удаления/избегания причинно-значимых факторов.

**Рис. 3.11.** Профессиональная астма и ринит: диагностика и терапия в амбулаторных условиях

дение специфических бронхопровокационных тестов (в специализированных центрах) или регистрация как минимум четырех измерений ПСВ в сутки на протяжении 2 нед. во время рабочего периода и еще 2 нед. во время отпуска с помощью пикфлоуметра<sup>D</sup> [3, 7] (рис. 3.11).

Отрицательный провокационный бронхиальный тест у рабочего при наличии других доказательств профессио-

нальной астмы не исключает этот диагноз<sup>D</sup> [1–3].

Терапевтическая тактика такая же, как и при других формах астмы.

Необходимо сменить/изменить род деятельности/работу с экспозицией аллергена (профессионального сенсибилизатора), как только диагноз подтвердится. Лучше всего сделать это в течение 12 мес. от появления первых симптомов<sup>D</sup> [1, 3, 7, 8].

Аллергические заболевания

Рекомендуется консультация специалиста по профессиональным заболеваниям.

Основные профессиональные агенты перечислены в разд. «Профессиональные агенты (сенсibilизаторы)».

### 3.2.13. Особенности течения, диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей

#### Особенности течения

Высокая распространенность БА у детей в разных странах потребовала разработки международного документа, сфокусированного исключительно на проблемах БА в педиатрии. Для этого была создана рабочая группа из 44 экспертов 20 стран, начавшая свою деятельность в 2005 г. Результатом этой работы явились международные рекомендации по БА у детей PRACTALL (Practical Allergology Pediatric Asthma Group) [226]. Основные положения этого документа, предназначенного для практикующих врачей и обобщающего особенности и фенотипы БА у детей различного возраста, представлены ниже.

Обнаружена важная связь между атопией, высоким уровнем общего и специфических IgE, детской астмой и бронхиальной гиперреактивностью. Частота БА наиболее высока у детей с семейной предрасположенностью к атопии [20]. У 90% детей-астматиков один или оба родителя имеют атопическое заболевание [21]. Более 80% детей с астмой имеют высокий уровень специфических IgE-антител к одному или нескольким аллергенам [21] (табл. 3.48).

АР обнаруживается у 28–61% детей с астмой, АтД — у 50% [21].

Рецидивирующие симптомы бронхиальной обструкции (прежде всего, свистящее дыхание и кашель) у детей нередко возникают уже в первые месяцы жизни, как правило, на фоне инфекций нижних дыхательных путей, но клинический диагноз БА достовер-

но может быть установлен лишь после 5 лет, поэтому ранняя диагностика, мониторинг и лечение БА приобретают особое значение [226].

Таблица 3.48. Факторы, предшествующие развитию астмы у детей [15–17]

#### Пренатальные факторы

- Отягощенный семейный анамнез по атопии и/или астме.
- Мужской пол ребенка.
- Тип кормления (грудное вскармливание менее 3 мес. или его отсутствие).
- Курение во время беременности.
- Возраст матери менее 20 лет.

#### Постнатальные факторы

- Наличие АтД или АР (в настоящем или прошлом).
- Табачный дым.
- Ранний контакт с неблагоприятными факторами внешней среды.
- Коклюш или пневмония в анамнезе.
- Инфекции верхних дыхательных путей.
- Аденоид- или тонзиллактомия.
- Периодическая тошнота или боль в животе.
- Положительное кожное тестирование.

Единственным мероприятием, направленным на развитие толерантности к причинно-значимым аллергенам в постнатальный период, служит сохранение естественного вскармливания ребенка до 4–6 мес. жизни [1–5, 8].

#### Особенности диагностики

Не существует патогномичных симптомов или суррогатных маркеров,



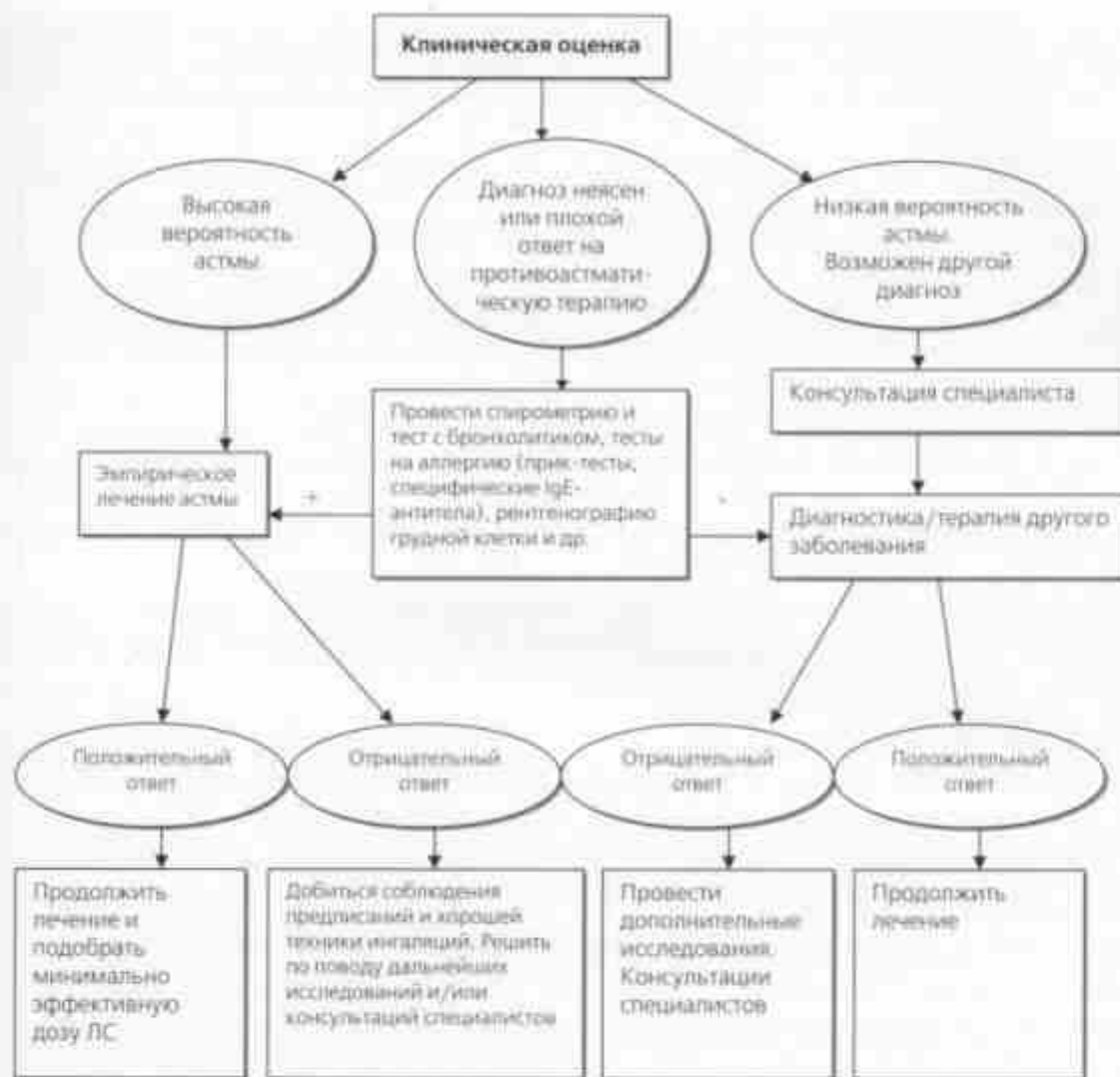


Рис. 3.12. Алгоритм действий при подозрении на астму у детей [21]

по которым можно было бы диагностировать БА у детей в первые годы жизни. В связи с этим диагноз БА следует заподозрить у любого ребенка с рецидивирующими обструкцией и приступами кашля. Нередко диагноз можно установить только в процессе длительного наблюдения, в результате проведения тщательной дифференциальной диагностики и оценки реакции ребенка на применение бронхолитиков и/или противовоспалительное лечение [226] (рис. 3.12).

### Анамнез

В анамнезе следует обратить внимание на частоту и тяжесть таких симптомов, как свистящее дыхание, кашель по ночам, возникновение жалоб при физической нагрузке, а также на

персистирование кашля после простудных заболеваний, атопическую наследственность, контакт с аллергенами и табачным дымом (рис. 3.13).

Следует выяснить динамику симптомов за последние 3–4 мес., обратив особое внимание на те, которые беспокоили в течение предшествующих 2 нед [1, 226].

### Физикальное обследование и лабораторные исследования

Осмотр ребенка включает оценку органов дыхательной и других систем, а также общего состояния пациента, включая массу тела и рост. Основные симптомы, указывающие на наличие атопического фенотипа, следующие: атопическая экзема или дерматит; сухая кожа; темные круги под глазами



Рис. 3.13. Диагностика фенотипа бронхиальной астмы у детей [1, 8, 226]

(«аллергические синяки», «аллергическое лицо»); персистирующий отек слизистой оболочки носа, выделения из носа, «аллергический салют» или «аллергическая складка» [1, 8, 226].

Спектр лабораторных исследований такой же, как у взрослых. Кожные пробы (прик-тесты) можно проводить у детей любого возраста, как указывалось ранее [1, 226].

Проведение спирометрии показано у детей старше 5 лет, в отдельных случаях начиная с 3 лет.

#### Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз у детей проводится с наиболее частыми заболеваниями, вызывающими сходные с астмой симптомы (табл. 3.49 и 3.50).

Таблица 3.49. Клинические особенности альтернативных диагнозов у детей с хрипами (особенности, которые обычно отсутствуют у детей с астмой)

Особенности	Возможный диагноз
<b>Перинатальный и семейный анамнез</b>	
Симптомы присутствуют с рождения	Муковисцидоз, синдром первичной дискинезии ресничек дыхательных путей, аномалии развития
Семейный анамнез необычного заболевания органов грудной клетки	Муковисцидоз, нейромышечные нарушения
Тяжелое заболевание верхнего респираторного тракта	Иммунодефицитные состояния, синдром первичной дискинезии ресничек дыхательных путей
<b>Симптомы и признаки</b>	
Персистирующий влажный кашель	Муковисцидоз, бронхоэктазы, длительный бронхит, синдром первичной дискинезии ресничек дыхательных путей, иммунодефицитные состояния
Тошнота, рвота	ГЭРБ (± аспирация)
Дисфагия	Нарушение глотания (± аспирация)

Особенности	Возможный диагноз
Головокружение, слабость, звон в ушах	Гипервентиляция/панические атаки
Инспираторный стридор	Болезни трахеи или гортани
Изменение голоса или плача	Болезни гортани
Изменение аускультативной картины	Аномалии развития, постинфекционный синдром, бронхоэктазы, туберкулез
Пальцы в виде барабанных палочек	Бронхоэктазы, муковисцидоз
Исследования	
Фокальные или персистирующие рентгенологические изменения	Аномалии развития, муковисцидоз, постинфекционные изменения, инородное тело, бронхоэктазы, туберкулез

Таблица 3.50. Дифференциальная диагностика между хрипящим дыханием и астмой у детей младше 3 лет [18]

Причины/критерии	Хрипы (у детей младше 3 лет)	Астма
Экзогенные причины		
Контакт с аллергеном	-	+++
Кормление из бутылочки	++	-
Табачный дым	++	+++
Контакт с вирусными инфекциями	++++	++
Эндогенные причины		
Астма у родственников	-	++++
Атопия	+	++++
Мужской пол	++	+++
Иммунный ответ на инфекции	+++	?

В первые три года жизни возможны преходящие ранние хрипы, которые в дальнейшем исчезают. Персистирующие свистящие хрипы (неатопическая бронхиальная обструкция) с ранним началом (до 3 лет) при неотягощенном аллергоанамнезе обычно связаны с ОРВИ. Хрипы с поздним началом могут быть проявлением БА. В этом случае в анамнезе обычно выявляются атопические заболевания и типичные клинические симптомы БА [226].

**Аспирация инородного тела:** более 40% случаев аспирации возникают у детей около 2 лет. При позднем распознавании и отсутствии немедленного лечения аспирация инородного тела может привести к смерти. Состояние развивается внезапно у здоровых лиц. Характерно отсутствие эффекта от бронходилататоров. В некоторых

случаях данные рентгенографии могут оказаться полезны в установлении диагноза.

**Дисфункция голосовых связок** — функциональное расстройство, часто проявляющееся тяжелым диспноэ и отсутствием эффекта от любого лечения. При аускультации могут выслушиваться хрипы на вдохе и отсутствовать какие-либо изменения на выдохе.

**Синдром гипервентиляции и панических атак** часто наблюдается у пациентов с БА как сопутствующее заболевание. Пациент может жаловаться на чувство «кома в горле», учащение дыхания. При отсутствии астмы все диагностические тесты при данном синдроме оказываются отрицательными.

Диагноз коклюша подтверждается путем определения содержания лейкоцитов в общем анализе крови и бактериологического исследования слизи (мазки из зева и полости носа).

Муковисцидоз может иметь сходные проявления с астмой и подтверждается «потовым тестом» («sweat test») [37].

Бронхоэктазы сопровождаются хрипами и бронхиальной гиперреактивностью. КТ органов грудной клетки поможет провести дифференциальную диагностику с астмой.

Синдром первичной дискинезии ресничек дыхательных путей подозревается при наличии ХОБЛ вместе с риносинуситом, отитом и эмфиземой легких на рентгенограмме [37].

Другие заболевания, с которыми нужно дифференцировать БА у детей: трахеомалация/бронхомалация, суправентрикулярная тахикардия и ларингомалация, связанные с физической нагрузкой, дефицит IgG,  $\alpha_1$ -антитрипсина, аспергиллез, бронхиолит, бронхит, саркоидоз, хронический синусит, болезни соединительной ткани, эмфизема и некоторые другие.

### Особенности терапии

Пробное лечение бронхолитиками короткого действия и ингаляционными ГКС служит ценным методом подтверждения диагноза БА у детей до 5 лет [164, 165]. Выраженное клиническое улучшение в период лечения и ухудшение после его отмены с большой долей вероятности подтверждают диагноз БА.

Дозы ингаляционных ГКС для детей приведены в соответствующем разделе (см. табл. 3.8).

При применении антагонистов лейкотриеновых рецепторов в качестве монотерапии у больных с тяжелой и

среднетяжелой БА отмечают умеренное улучшение функции легких (у детей 6 лет и старше) и контроля БА (у детей 2 лет и старше)<sup>8</sup> [1, 8].

По данным некоторых РКИ, длительная терапия кромоглициевой кислотой при БА у детей по эффективности не отличается от плацебо<sup>А</sup> [212, 213], тем не менее имеются сведения о благоприятном эффекте ингаляционных кромонов у пациентов с легкой персистирующей БА и при бронхоспазме, вызванном физической нагрузкой. Препараты максимально эффективны после 2 нед. — 1 мес. постоянного применения [169, 214].

АХП не рекомендованы для длительного применения (базисной терапии) у детей с БА [159].

Системные ГКС у детей с БА можно использовать только в случае развития тяжелых обострений как на фоне вирусной инфекции, так и в ее отсутствие.

Ингаляционные КДБА — препараты выбора для лечения острого бронхоспазма у детей<sup>А</sup>: сальбутамол (ДАИ) 100 мкг по 1–2 ингаляции до 4 раз в сутки, фенотерол (ДАИ) 100 мкг по 1–2 ингаляции до 4 раз в сутки или сальбутамол (небулайзер) 2,5 мг/2,5 мл [8, 158].

АСИТ может предотвратить сенсибилизацию к другим аллергенам, предотвращает прогрессирование АР в БА и уменьшает риск развития БА у детей с сезонной аллергией (см. разд. «Аллергенспецифическая иммунотерапия») [226].

Для проверки уровня контроля необходимо использовать АСТ — тест для детей (см. разд. «Приложения»).

Вакцинация детей должна проводиться по плану. Нет доказательств ее влияния на астму<sup>С</sup> [166].

Необходимо рекомендовать родителям и опекунам воздерживаться от курения в присутствии детей, т.к. это увеличивает риск кашля и персистирующей астмы<sup>8</sup> [8].

**Особенности терапии астмы у детей старше 5 лет** см. также в разд. «Бронхиальная астма» (см. табл. 3.35–3.38, 3.42–3.44, рис. 3.10).

### Особенности терапии у детей до 5 лет

**Ингаляционные ГКС** — препараты выбора при лечении БА у детей до 5 лет, хотя использование ингаляционных ГКС у детей до 2 лет в некоторых исследованиях не приводило к длительной ремиссии заболевания [164, 165], симптомы астмы возвращались сразу после прекращения терапии<sup>С</sup> [58]. Как и у детей старшего возраста, была показана безопасность применения ингаляционных ГКС в терапевтических дозах<sup>А</sup> [58–60]. При использовании препаратов данной группы в высоких дозах отмечены системные эффекты на рост и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [61, 62].

Применение **АЛП** у детей до 5 лет приводило к некоторому улучшению

симптомов заболевания<sup>А</sup>. Тем не менее роль этой группы препаратов у детей данного возраста в качестве дополнительной терапии к ингаляционным ГКС при неконтролируемой астме пока не установлена [1].

Эффективность от применения **теофиллина** меньше, чем от низких доз ингаляционных ГКС. Для теофиллина также характерны частые побочные эффекты<sup>В</sup> [8].

К настоящему времени отсутствуют РКИ, подтверждающие эффективность добавления **ДДБА** к ингаляционным ГКС при терапии астмы у детей до 5 лет. К применению в этой возрастной группе ДДБА не рекомендуются<sup>В</sup> [8].

По заключению Кокрановского обзора, **кромоны** неэффективны в терапии астмы у детей до 5 лет [63, 64] и не должны применяться в этой возрастной группе<sup>А</sup>, хотя некоторые авторитетные ученые [21] допускают возможность применения кромонов у детей раннего возраста (табл. 3.51).

Таблица 3.51. Терапия у детей в зависимости от тяжести течения бронхиальной астмы [21, 38–42]

Тяжесть течения БА	Дети младшего возраста	Дети старшего возраста
Легкая персистирующая	Кромоны или КДБА через ДАИ и маску	КДБА по требованию или кромоны
Среднетяжелая персистирующая	Кромоны и КДБА	Кромоны + ингаляционные ГКС в низких дозах, возможно применение длительно действующего теофиллина
Тяжелая персистирующая	КДБА до 3 раз в сутки и ингаляционные ГКС или ГКС перорально	Ингаляционные ГКС в средних дозах и КДБА до 3 раз в сутки, возможно применение АЛП и/или кромонов

**Системные ГКС** могут применяться у детей 5 лет и младше только в случае тяжелого обострения астмы, но во всех остальных случаях их использование не рекомендуется из-за наличия побочных эффектов<sup>В</sup> [8].

**АСИТ** не рекомендуется для лечения и профилактики астмы у детей до 5 лет,

кроме некоторых отдельных случаев (см. разд. «Аллергенспецифическая иммунотерапия»)<sup>В</sup> [8].

Для купирования симптомов астмы у детей до 5 лет применяют **КДБА** в виде ДАИ со спейсером<sup>А</sup> [65, 66], а при невозможности (например, отсутствие приверженности к терапии) — через небулайзер. Пероральная терапия

не рекомендуется из-за медленного начала действия и потенциальных побочных эффектов.

Эффективность использования ипратропия бромида для терапии астмы у детей до 5 лет не доказана<sup>А</sup> [67].

### Начальная терапия

В качестве начальной терапии рассматривается возможность назначения низких доз ингаляционных ГКС в течение 3 мес. для достижения конт-

роля заболевания у детей до 5 лет<sup>А</sup> [58, 69]. Если по окончании 3 мес. астма не контролируется этими дозами ингаляционных ГКС, а ребенок правильно и постоянно использует препарат, необходимо удвоить начальную дозу<sup>С</sup> [70]. Возможно добавление АЛП к низким дозам ингаляционных ГКС, хотя исследований по эффективности такой комбинации у детей этой возрастной группы пока не проводилось (табл. 3.52).

3.2

Таблица 3.52. Терапия астмы в зависимости от уровня контроля у детей до 5 лет [31]

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Обучение пациентов (и их родителей)			
Элиминация провоцирующих факторов			
Быстродействующие $\beta_2$ -агонисты по потребности	Быстродействующие $\beta_2$ -агонисты по потребности		
	Выбрать один из препаратов	Выбрать один из вариантов	
Базисная (контролирующая) терапия	Низкие дозы ингаляционных ГКС (200–400 мкг/сут)	Добавить модификаторы лейкотриенов к ингаляционным ГКС	Направить ребенка к специалисту (педиатр, специалист по заболеваниям дыхательной системы)
	Модификаторы лейкотриенов	Добавить ингаляционные ГКС (200–400 мкг/сут) к модификаторам лейкотриенов	
		У детей до 2 лет перейти к степени 4	

### Терапия при отсутствии контроля

Если даже на фоне удвоенных доз ингаляционных ГКС заболевание не контролируется, необходимо оценить приверженность к терапии, элиминацию триггеров и точность диагноза. Решение о дальнейшем увеличении дозы ингаляционных ГКС (и частоты применения) или добавлении АЛП, теофиллина либо низких доз системных ГКС (на несколько недель до достижения контроля) решается в каждом случае индивидуально<sup>В</sup> [1, 8].

Эффективность назначенной терапии должна оцениваться при каждом визите пациента. Лечение должно проводиться минимально короткий период времени, взвешивая в каждом случае пользу и потенциальный риск.

#### 3.2.12.1. Терапия обострений астмы у детей старше 2 лет

Тяжесть обострений БА у детей школьного возраста и подростков определяется согласно данным табл. 3.53.

Таблица 3.53. Определение тяжести обострений бронхиальной астмы у детей школьного возраста и подростков [7]

Показатель	Легкое обострение	Среднетяжелое обострение	Тяжелое обострение	Астматический статус
Одышка	При ходьбе, может лежать	При разговоре; плач тише и короче, трудности при кормлении; предпочитает сидеть	В покое; прекращает принимать пищу; сидит, наклонясь вперед	Остановка дыхания неизбежна
Речь	Предложения	Отдельные фразы	Отдельные слова	Не говорит
Уровень бодрствования	Может быть возбужден	Обычно возбужден	Обычно возбужден	Заторможен или в состоянии спутанного сознания
Частота дыхательных движений	Повышена	Повышена	Высокая (> 30/мин)	Парадоксальное дыхание
Участие вспомогательных мышц в акте дыхания, втяжение надключичных ямок	Обычно нет	Обычно есть	Обычно есть	Парадоксальные движения грудной клетки и брюшной стенки
Свистящие хрипы	Умеренные	Громкие	Обычно громкие	Отсутствуют («немое легкое»)
ЧСС	< 100 уд./мин	100–120 уд./мин	> 120 уд./мин	Брадикардия

3.2

### Кислородотерапия

- Дети с угрожающей жизни астмой или при  $SpO_2 < 92\%$  должны получать кислородотерапию через плотно надетую маску или назальную канюлю<sup>о</sup> [8].

### Ингаляционные $\beta_2$ -агонисты

- Ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты — препараты первой линии для лечения обострения астмы<sup>а</sup> [195].
- ДАИ + спейсер — предпочтительный выбор в лечении обострения легкой или средней степени тяжести<sup>а</sup> [8].
- Необходимо определять дозу ЛС в зависимости от тяжести обострения и ответа на терапию<sup>б</sup>. Дети с обострением астмы, получившие в амбулаторных условиях 10 доз (вдохов) ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов, и без ответа на терапию должны быть госпитализированы<sup>о</sup> [8].

### Сальбутамол

- Раннее назначение начальной дозы сальбутамола (15 мкг/кг в/в) может быть эффективным терапевтическим выбором при тяжелом обострении.

### Глюкокортикостероиды

- Преднизолон перорально должен назначаться как можно раньше при обострении астмы<sup>а</sup> [197].
- Детям от 2 до 5 лет назначается 20 мг преднизолона перорально, для детей старше 5 лет — от 30 до 40 мг. Те, кто уже принимает ГКС в таблетках, должны получить на 2 мг/кг больше, но не более 60 мг. Необходимо рассмотреть возможность в/в введения ГКС у детей, не способных принимать ГКС внутрь<sup>о</sup> [8, 198].
- Обычно продолжительность терапии ГКС составляет до 3 дней, но возможно увеличение продолжи-

Аллергические заболевания

тельности курса в зависимости от ответа на лечение<sup>o</sup> [8].

- Ингаляционные ГКС не должны использоваться для лечения обострения астмы у детей<sup>o</sup> [8].

### Ипратропия бромид

- Если симптомы рефрактерны к начальным дозам ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов, необходимо добавить ипратропия бромид<sup>A</sup> [196].

### Аминофиллин

- Не рекомендуется применение аминофиллина в/в у детей с обострениями легкой и средней степени тяжести<sup>A</sup> [199].
- Возможность назначения в/в аминофиллина должна рассматриваться в специализированном стационаре. Препарат должен применяться у детей при тяжелом или угрожающем жизни бронхоспазме, не поддающемся терапии максимальными дозами бронходилататоров и ГКС<sup>C</sup> [8].

### 3.2.12.2. Терапия обострений астмы у детей до 2 лет

Диагностика ранних симптомов обострения заболевания может и должна выполняться дома родителями ребенка, так же как и раннее применение КДБА и системных ГКС при необходимости (план терапии объясняется на приеме) (табл. 3.54).

Таблица 3.54. Ранние симптомы обострения астмы у детей до 2 лет [68]

- Усиление хрипов и затруднения дыхания.
- Усиление кашля, особенно ночью.
- Снижение переносимости физической нагрузки, сонливость.
- Нарушение дневной активности, кормления.
- Слабый ответ на бронхолитическую терапию.

При симптомах обострения необходимо сделать 2 ингаляции КДБА через маску или спейсер в домашних условиях. При сохранении симптомов и потребности в бронходилататорах (чаще, чем каждые 3 ч) нужно обратиться за медицинской помощью (табл. 3.55 и 3.56).

Таблица 3.55. Необходимость в немедленной медицинской помощи [71]

- У детей младше 1 года при потребности в частом использовании КДБА на протяжении нескольких часов.
- При выраженном беспокойстве ребенка.
- Если симптомы не купируются полностью на фоне КДБА.
- Если период купирования симптомов после каждой дозы КДБА становится короче.

Таблица 3.56. Показания для немедленной госпитализации [68]

- Нет ответа на 3 ингаляции КДБА в течение 1–2 ч.
- Тахипноэ, несмотря на 3 ингаляции КДБА (частота дыхательных движений в норме: у детей 0–2 мес. менее 60 в 1 мин, у детей 2–12 мес. менее 50 в 1 мин, у детей 1–5 лет менее 40 в 1 мин).
- Ребенок не может говорить или пить.
- Цианоз.

Начальная терапия обострения астмы у детей до 2 лет проводится согласно данным табл. 3.57.

Оксигенотерапия показана при гипоксемии и должна проводиться через маску или назальную каниюлю.

### $\beta_2$ -агонисты

- Назначение  $\beta_2$ -агонистов перорально не рекомендуется при обострении астмы у детей до 2 лет<sup>B</sup> [200].
- При обострении легкой или средней степени тяжести оптимальным



средством доставки ЛС является ДАИ + спейсер<sup>А</sup> [201].

желом и тяжелом обострении астмы<sup>В</sup> [200, 202].

### Глюкокортикостероиды

- Возможно назначение терапии ГКС в таблетках у детей до 2 лет (10 мг растворимого преднизолона до 3 дней) в условиях стационара при среднетя-

### Ипратропия бромид

- При более тяжелых симптомах возможно добавление ингаляционного ипратропия бромида в комбинации с ингаляционными  $\beta_2$ -агонистами<sup>В</sup> [203].

Таблица 3.57. Начальная терапия обострения астмы у детей до 2 лет [68]

Вид терапии	Доза и метод введения
Кислородотерапия	С помощью маски, согласно инструкции производителя, обычно 4 л/мин
КДБА	2 ингаляции сальбутамола через спейсер или 2,5 мг сальбутамола через небулайзер каждые 20 мин в течение первых часов (при невозможности ингаляции рассмотреть возможность в/в введения препаратов)
Ипратропия бромид	2 ингаляции каждые 20 мин в течение первого часа
Системные ГКС	Преднизолон перорально (1–2 мг/кг в сутки в течение 5 дней) или в/в метилпреднизолон (1 мг/кг каждые 6 ч в 1-й день, каждые 12 ч во 2-й день, затем 1 раз в сутки)
Аминофиллин	Начальная доза — 0,9 мг/кг/ч (необходимо следить за уровнем теофиллина в плазме крови)
$\beta_2$ -агонисты перорально	Не рекомендуются
ДБА	Не рекомендуются

## 3.2.13. Особенности течения и терапии бронхиальной астмы у беременных

### Особенности течения

Встречаясь у 1–4% беременных, БА представляет сложную проблему для лечащего врача. Это связано с тем, что вызванные беременностью изменения гормонального фона, иммунной системы, а также функции органов дыхания оказывают разностороннее влияние на течение заболевания. Наиболее серьезный фактор риска для развития плода представляет вызванная БА гипоксия [224].

Во время беременности тяжесть течения заболевания может меняться, поэтому важно постоянное наблюдение за пациенткой и, при необходимости, изменение терапевтической такти-

ки. Примерно у  $1/3$  больных БА во время беременности отмечается улучшение состояния, у  $1/3$  — ухудшение течения заболевания, а у остальных оно не претерпевает изменений. Обострения астмы более часто бывают в начале III триместра, и весьма редко симптомы БА появляются во время родов [225].

Беременным пациенткам следует рассказать об увеличении риска для плода при неконтролируемом течении астмы и о безопасности применения при беременности большинства современных препаратов для лечения заболевания. Плохо контролируемая БА может оказать нежелательное влияние на плод, приводя к повышенной перинатальной смертности, увеличению ри-

ска преждевременных родов и низкой массе тела новорожденного. По этой причине применение препаратов для достижения оптимального контроля над БА оправдано даже в тех случаях, когда их безопасность при беременности не является абсолютно доказанной [1, 4, 8].

Не рекомендуется проводить провокационные тесты во время беременности.

Необходимо поощрять пациентку к грудному вскармливанию<sup>C</sup> [1, 8].

Не доказана эффективность назначения элиминационных пищевых диет во время беременности и лактации и в качестве профилактики для предотвращения развития астмы у ребенка<sup>B</sup> [204].

### Особенности терапии

#### $\beta_2$ -агонисты короткого и длительного действия, ипратропия бромид

- Возможно назначение КДБА для купирования приступов заболевания и ДДБА вместе с ингаляционными ГКС так же, как и у небеременных<sup>C</sup> [205].
- Категории FDA (см. табл. 3.20) [224]: сальбутамол — С, формотерол — С, салметерол — С, ипратропия бромид — В.

#### Ингаляционные глюкокортикостероиды

- Возможно назначение ингаляционных ГКС так же, как и у небеременных<sup>C</sup> [207].
- Показано, что базисная терапия ингаляционными ГКС предотвращает развитие обострений БА при беременности<sup>B</sup> [206].
- Категории FDA [224]: беклометазон — С, будесонид — В, флунизол — С, флутиказон — С, флутиказон/салметерол — С, мометазон — С, триамцинолон — С.

#### Теофиллин

- Возможно назначение теофиллина внутрь и в/в так же, как и у небеременных<sup>C</sup> [1, 8].
- Применение аминофиллина при беременности нежелательно в связи с наличием данных о трансплацентарной токсичности препарата<sup>B</sup> [1, 8].
- Категория FDA [224]: С.

#### Системные глюкокортикостероиды

- Необходимо назначать ГКС перорально при тяжелой астме так же, как и у небеременных. При наличии показаний нельзя отказываться от применения препаратов данной группы из-за беременности<sup>C</sup> [1, 8, 208].
- Категория FDA [224]: С.

#### Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

- Нежелательно назначать АЛП во время беременности. Однако пациентка может продолжить прием препарата из данной группы во время беременности при наличии высокой эффективности и контроле заболевания до беременности, не достигнутое другими ЛС<sup>D</sup> [1, 8, 209].
- Категории FDA [224]: зафирлукаст — В, монтелукаст — В.

#### Кромоны

- Кромоны можно назначать так же, как и у небеременных<sup>C</sup> [206].
- Категории FDA [224]: кромоглициевая кислота — В, недокромил — В.

#### Терапия при обострении

- При обострении астмы требуется назначение агрессивной терапии во избежание гипоксии плода. Препараты применяют так же, как у небеременных<sup>C</sup> [1, 8].
- Чрезвычайно важно быстрое начало оксигенотерапии<sup>D</sup> [1, 8].

- Обострение тяжелой астмы у беременных пациенток требует неотложных мероприятий и наблюдения в специализированном стационаре<sup>D</sup> [1, 8].

### Терапия при лактации

- При лактации возможно использование ЛС при астме, как и вне беременности, и в соответствии с инструкциями к препаратам<sup>C</sup> [1, 8].

## 3.2.14. Астма физической нагрузки

### Особенности и этиология

Физическая нагрузка — важный фактор возникновения симптомов астмы у большинства больных, но у некоторых (часто у детей) может быть единственной причиной, приводящей к проявлениям заболевания (астма физической нагрузки, астма физического усилия, постнагрузочный бронхоспазм).

Патогенез заболевания неизвестен. Важную роль в установлении диагноза играет анамнез.

При данном виде астмы симптомы развиваются обычно через 10–15 мин от начала физической нагрузки (чаще при аэробной, например беге) или через 5–15 мин после ее окончания (табл. 3.58). Возможно наличие рефрактерного периода до 3 ч после предыдущей нагрузки: при повторных занятиях в этот промежуток времени симптомы не появляются или выражены минимально.

Таблица 3.58. Вид физической нагрузки, приводящей к возникновению симптомов астмы у предрасположенных пациентов

#### Нагрузка, часто вызывающая симптомы

- Езда на велосипеде.
- Бег.
- Футбол.

#### Нагрузка, редко вызывающая симптомы

- Занятия в тренажерном зале (с отягощениями).
- Дайвинг.
- Йога.

- Наибольшая интенсивность симптомов наблюдается в первые 5–10 мин, а купирование реакции обычно происходит через 15–60 мин.

### Диагностика

При подозрении на БА физического усилия необходимо провести тест с физической нагрузкой (бег в течение 6–8 мин) для подтверждения диагноза. Тест считается положительным при снижении ПСВ > 12 % или ОФВ<sub>1</sub> > 15 % в сопоставлении с базовыми значениями показателей пациента. Нужно проводить спирометрию (пикфлоуметрию) через 1, 5, 10, 15 и 20 мин после окончания теста (см. разд. «Провокационные тесты»).

Диагноз можно подтвердить также при облегчении симптомов от профилактического применения  $\beta_2$ -агонистов перед физической нагрузкой.

### Терапия

Необходимо рекомендовать пациентам проводить разогревающую разминку 5–10 мин перед основными занятиями, а также дышать через нос или через свободно закрепленную маску во время физических упражнений на холодном сухом воздухе [47]. Это поможет снизить тяжесть симптомов [46].

$\beta_2$ -агонисты быстрого действия — препараты выбора для профилактики симптомов астмы физического усилия.

Препараты данной группы выражено снижают или купируют симптомы заболевания у 85–90 % пациентов. Обычная доза — две ингаляции сальбутамола за 15–45 мин перед физической нагрузкой. Это защищает от симптомов астмы примерно 2 ч, хотя продолжительность действия бронходилататоров может достигать 4 ч [43].

**Кромоны:** ингаляционные кромоны или недокромил натрия могут применяться у пациентов, у которых КДБА не дают выраженного эффекта. Доза кромонов может варьировать от 2 до 6 ингаляций за 20 мин до нагрузки [44, 45]. Возможен синергический эффект при использовании в комбинации с КДБА.

**ДДБА** также эффективны в профилактике астмы физического усилия [183]. Преимущество этой группы ЛС в том, что они могут применяться за несколько часов до нагрузки.

**АЛП** защищают от проявлений астмы в течение 12 ч после использования [182].

**Ингаляционные ГКС** не предотвращают развитие симптомов астмы физического усилия при коротком курсе терапии; при длительном применении они позволяют снизить выраженность бронхоконстрикции, связанной с нагрузкой [162, 163].

Препаратами выбора для купирования обострения астмы физического усилия у пациента (при отсутствии или несмотря на профилактические мероприятия) являются КДБА. В этом случае кромоны или АЛП неэффективны.

Ипратропия бромид, кетотифен и антигистаминные препараты неэффективны в терапии астмы физического усилия [8].

Сводная информация по уровням доказательности при назначении ЛС пациентам разного возраста с астмой физического усилия приведена в табл. 3.59.

Таблица 3.59. Уровни доказательности при назначении препаратов пациентам разного возраста с астмой физического усилия [8, 31]

Добавление препаратов к ингаляционным ГКС	Взрослые	Дети 5–12 лет	Дети до 5 лет
АЛП	A	C	Доказательств нет
ДДБА	A	A	Доказательств нет
Кромоны	C	C	Доказательств нет
$\beta_2$ -агонисты перорально	A	A	Доказательств нет
Теофиллин	C	C	Доказательств нет
Ингаляционные КДБА перед физической нагрузкой — препараты выбора	A	A	Доказательств нет

### 3.2.15. Аспирин-индуцированное респираторное заболевание

Коды по МКБ-10:

**J33** Полип носа.

**J33.0** Полип полости носа.

**J33.1** Полипозная дегенерация синуса.

**J33.8** Другие полипы синуса.

**J33.9** Полип носа неуточненный.

## Особенности

Аспирин-индуцированное, или аспириновая зависимость, респираторное заболевание (aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD, заболевания органов дыхания, обостряющиеся после приема аспирина), ранее обозначаемое как «аспириновая триада» (сочетание астмы, непереносимости НПВС и полипозного риносинусита) — вариант неаллергической БА, при котором одним из факторов, вызывающих бронхоспазм у больного, являются аспирин и другие НПВС [128]. В ряде случаев один из компонентов триады — полипозный риносинусит — не выявляют [2].

Среди взрослых пациентов с БА распространенность гиперчувствительности к аспирину варьирует в пределах от 4,3 до 12% [215]. Однако непереносимость аспирина у астматиков зачастую не диагностируется; так, на фоне провокационного сублингвального теста частота встречаемости этого состояния возрастает до 21,1% [216].

AERD чаще встречается у женщин в третьей или четвертой декаде жизни [1], а также у 13–40% пациентов с полипами носа [145]. По другим данным, с помощью риноскопии назальный полипоз диагностируется более чем у 60% пациентов, но по результатам КТ его распространенность превышает 90% [218], а гипертрофия слизистой оболочки является почти в 100% случаев.

Некоторые пациенты связывают дебют AERD с перенесенной ранее ОРВИ, в исходе которой развивается хронический трудноизлечимый риносинусит. Уже на этой стадии в носовой полости достаточно часто обнаруживаются полипы. Частота образования полипов носа увеличивается после 40 лет [146]. Если полипы носа находят у ребенка, необходимо исключение муковисцидоза.

При непереносимости аспирина полипозная гипертрофия слизистой обо-

лочка носовых пазух более выражена по сравнению с теми больными, страдающими полипозом, у которых нет повышенной чувствительности к аспирину. Такие полипы зачастую рецидивируют даже после удаления хирургическим путем [218].

Пациенты с гиперчувствительностью к аспирину страдают БА в более тяжелой форме, чем остальные больные астмой в среднем. Им требуется и более интенсивное медикаментозное лечение, в т.ч. гормональное [217].

Реакция на большинство НПВС у пациентов с AERD часто является дозозависимой.

Клиническая характеристика пациентов с обостряющимися после приема аспирина заболеваниями органов дыхания [217]:

- Дебют: возраст 20–40 лет.
- Пол (женщины/мужчины): 2:1.
- Наличие атопии: 30–70% случаев.
- Характерно наличие хронического риносинусита (гипертрофического и/или эозинофильного, пансинусита).
- Характерно наличие часто рецидивирующего назального полипоза (60–90% случаев).
- Характерно наличие сопутствующей БА (среднетяжелой и тяжелой, около 50% пациентов получают таблетированные ГКС).
- Лекарственная непереносимость (аспирин и другие НПВС, перекрестная реактивность).

## Патогенез

В основе развития этого симптомокомплекса лежат неиммунные неаллергические механизмы. Происхождение AERD связывают с нарушением метаболизма арахидоновой кислоты и повышением продукции лейкотриенов.

В дыхательных путях у больных AERD обнаруживают персистирующее воспаление с выраженной эозинофи-

## Диагностика

лейей, нарушением целостности эпителия, продукцией цитокинов и увеличением синтеза молекул адгезии [1, 131]. Также в дыхательных путях повышается экспрессия ICAM-1, который участвует в привлечении эозинофилов и увеличивает их продолжительность жизни [1, 131]. Кроме того, для AERD характерна активация цистеинилового лейкотриенового каскада, что отчасти может объясняться генетическим полиморфизмом гена LTC<sub>4</sub>-синтазы, который обнаруживается примерно у 70% пациентов [1, 132]. Однако точный механизм развития бронхоспазма под действием аспирина остается неизвестным [1, 133].

Патогенез назальных полипов неизвестен. Роль аллергии в образовании назальных полипов еще более неясная, чем в формировании хронического риносинусита [144].

Считали, что назальные полипы развиваются в результате аллергической реакции на неизвестный стимул, приводя к увеличению синоназальной слизистой оболочки и ее выпячиванию в полость носа. И аллергический ринит, и полипы носа характеризовались как воспалительный ответ со многими сходными особенностями. Тем не менее к настоящему моменту нет эпидемиологических данных, подтверждающих роль аллергии в формировании назальных полипов. Предполагается сочетанное действие аллергических, инфекционных, генетических и метаболических факторов.

С другой стороны, с точки зрения клинициста крайне важно, что у значительной части пациентов с гиперчувствительностью к аспирину (30–70%) имеется атопическая сенсibilизация к ингаляционным алергенам, а следовательно, опосредованные IgE-реакции также могут быть задействованы в хронизации воспаления, по меньшей мере, у некоторых пациентов с AERD [217].

Реакции на НПВС при AERD развиваются, как правило, медленно (от 30 мин до 2 ч после приема препарата) и также медленно купируются. Реакция сопровождается тяжелым приступом БА, симптомами ринита, конъюнктивита, гиперемией лица, реже — крапивницей, отеками, абдоминальным синдромом [129]. Симптомы могут быть вызваны даже однократным приемом аспирина или другого ингибитора циклооксигеназы-1 [130].

У многих пациентов с полипами носа и пазух в анамнезе присутствует длительно текущий круглогодичный ринит (часто — хронический грибковый ринит или NARES). Большинство пациентов с полипами носа и пазух предъявляют жалобы на заложенность носа и снижение/отсутствие обоняния, реже — на ринорею, чиханье, постназальный затек и боль в области лица.

Назальные полипы — гладкие бледные студенистые разрастания слизистой оболочки носа. Большинство полипов локализуется в средней носовой раковине и произрастают из решетчатых пазух. Важная особенность — отсутствие боли при прямой манипуляции во время осмотра. Также из-за минимальной васкуляризации полипов отсутствует склонность к кровотечениям.

Диагноз непереносимости аспирина устанавливается на основании анамнестических данных о реакции больного на прием обезболивающих или жаропонижающих препаратов (аспирина или других НПВС). Если побочные реакции при приеме аспирина возникают неоднократно и раз за разом повторяются, то ставить провокационные тесты для верификации диагноза необязательно [217].

Однако в ряде случаев для подтверждения или исключения непереноси-

мости аспирина такие провокационные тесты проводить необходимо. «Золотым стандартом» диагностики является подъязычный (сублингвальный) тест с аспирином или другими НПВС, хотя в некоторых странах используются также ингаляционный, назальный и пероральный простой слепой плацебо-контролируемый провокационные тесты. Все перечисленные тесты должны проводиться в условиях специализированного стационара [134, 217].

При проведении подъязычного теста испытуемый принимает аспирин в возрастающей дозировке, после чего оценивается клиническая симптоматика и изменение ОФВ<sub>1</sub>. Нормальная переносимость 600–650 мг аспирина расценивается как наличие толерантности к нему. Перед проведением такого теста прием десенсибилизирующих препаратов не следует прекращать даже с учетом того, что это может повлиять на результаты теста, поскольку при отмене таких ЛС возрастает риск развития тяжелых осложнений [219].

В странах Европы тестом выбора для подтверждения или исключения непереносимости аспирина у пациентов с БА является ингаляционный тест с лизин-аспирином (растворимая форма аспирина), который впервые был описан в 1977 г. [220, 221]. Проведение ингаляционного теста занимает меньше времени, он более безопасный, чем подъязычный тест, а чувствительность и специфичность обоих тестов сопоставимы [217].

Кожное тестирование для диагностики AERD не используется. У некоторых пациентов с AERD выявляются положительные прик-тесты на аэроаллергены.

У ряда пациентов может обнаруживаться эозинофилия в крови и повышенное содержание эозинофилов в дыхательных путях, а также в ткани полипов носа.

Весьма многообещающими являются тесты *in vitro* нового поколения (реакция высвобождения сульфидолейкотриенов, тест активации базофилов, тест генерации 15-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты), которые после завершения дополнительных исследований могут стать ценным инструментом верификации диагноза гиперчувствительности к аспирину.

## Лечение

С практической точки зрения необходимо учитывать, что у больных AERD атопическая сенсibilизация встречается не реже, чем у пациентов, толерантных к аспирину, о чем уже упоминалось ранее. Лечащий врач всегда должен иметь это в виду и при выявлении гиперчувствительности проводить всестороннее аллергологическое обследование, а при необходимости — назначать антиаллергические препараты до полного купирования симптомов аллергии [217].

## Немедикаментозное лечение

**Замена НПВС на другие болеутоляющие средства.** До отмены НПВС и назначения альтернативных препаратов пациент должен пройти всестороннее обследование и диагностику: следует определить тип реакции на аспирин (астматическая, кожная, анафилактическая), а при выявлении истинной непереносимости — провести провокационный тест для верификации диагноза [217].

Наличия в анамнезе типичной реакции достаточно для исключения применения препарата из группы НПВС. Однажды развившись, непереносимость аспирина или НПВС сохраняется на всю жизнь [222].

Лечащий врач должен подобрать для пациента альтернативные болеутоляющие/противовоспалительные средства. Обычно это делается в со-

ответствии с данными научной литературы, однако, учитывая индивидуальную непереносимость даже альтернативных НПВС у каждого конкретного пациента, следует провести провокационный тест с выбранным препаратом [223].

Наиболее безопасные НПВС для чувствительных к аспирину пациентов — ингибиторы циклооксигеназы-2 (например, нимесулид, мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб) и парацетамол (Ацетаминофен) при условии врачебного наблюдения в течение 1 ч после первичного приема препарата (проведения провокационного теста)<sup>В</sup>. Реакции на парацетамол могут быть у 5 % больных АЕРД. Рекомендуется назначать прием с 1/2 таблетки (250 мг) [136] (табл. 3.60).

Таблица 3.60. Перекрестные реакции к различным НПВС у пациентов с АЕРД [217]

**Высокая степень перекрестной реактивности (30–100 %)**

- Диклофенак
- Ибупрофен
- Индометацин
- Кетопрофен
- Кеторолак
- Меклофенамат
- Мефенамовая кислота
- Набуметон
- Напроксен
- Пироксикам
- Сулиндак
- Фенопрофен
- Флурбипрофен
- Этодололак

**Низкая степень перекрестной реактивности (5–30 %)**

- Парацетамол
- Дифлунизал
- Нимесулид
- Мелоксикам

**Переносятся хорошо (перекрестные реакции < 1 %)**

- Целекоксиб
- Рофекоксиб

Пациентам с АЕРД запрещается прием ацетилсалициловой кислоты и других НПВС, ингибирующих циклооксигеназу-1, и рекомендуется ограничение/элиминация пищевых продуктов с высоким содержанием натуральных салицилатов. Однако такие мероприятия не предотвращают прогрессирование воспалительного заболевания органов дыхания [1].

Пищевые продукты, содержащие салицилаты:

- Все консервы и продукты длительного хранения.
- Гастрономические изделия: колбасы, колбасные изделия, ветчина, буженина и т.д.
- Фрукты, содержащие природные салицилаты: яблоки, абрикосы, апельсины, грейпфрут, лимоны, виноград, персики, дыни, сливы, ежевика, малина, клубника, вишня, черная смородина, чернослив, изюм.
- Миндаль.
- Овощи, содержащие природные салицилаты: картофель, томаты, огурцы, перец.
- Пиво.

Нет данных, что тартразин перекрестно реагирует с НПВС<sup>В</sup> (как считали ранее), поэтому нет необходимости в назначении диеты с низким содержанием тартразина для пациентов с АЕРД [1].

### Медикаментозное лечение

Терапевтическая тактика такая же, как и при других формах астмы. Препараты выбора — назначаемые на длительный период ингаляционные ГКС и ДДБА либо комбинированные препараты, содержащие оба компонента<sup>В</sup> [1, 8].

ГКС — единственный класс препаратов, способный замедлять рост полипов и удлинять периоды ремиссии полипозного риносинусита (препараты выбора). При неэффективности интраназальных форм ГКС (при тяжелом те-



чении полипоза) проводится 5–7-дневный курс преднизолона в ежедневной дозе 30 мг. После уменьшения полипов на фоне лечения системными ГКС для профилактики рецидивов назначают топические ГКС на длительный срок [147].

В качестве дополнительной терапии для улучшения контроля над БА могут применяться АЛП® [148].

При сопутствующей инфекции носовых пазух проводится длительная антибиотикотерапия (амоксиклав, цефалоспорины II–III поколения, фторхинолоны последнего поколения) в адекватных дозах в течение 6–8 нед. Российская школа оториноларингологов рекомендует курсы антибактериальной терапии продолжительностью 10–20 дней (табл. 3.61).

Таблица 3.61. Эффективность терапевтических вмешательств при назальных полипах с точки зрения доказательной медицины [2, 9, 10]

Метод лечения	Уровень доказательности	Целесообразность применения
Антибиотики < 2 нед.	D	Нет
Антибиотики около 12 нед.	C	Да
Топические антибиотики	Нет доказательных исследований	Нет
Топические ГКС	A	Да
Пероральные ГКС	C	Да
Назальный «душ»	D	Да (для симптоматической терапии)
Муколитики	D	Нет
Деконгестанты	Нет доказательных исследований	Нет
Пролонгированные антигистаминные препараты у пациентов с аллергией	B	Нет (в рутинной практике), да (у пациентов с аллергией)
Кансаины	B	Требуется изучение
Ингибиторы протонной помпы	C	Нет
Антимикотические препараты системные	D	Нет
Антимикотические препараты топические	D	Нет
Иммунотерапия, фитотерапия	D	Нет

В некоторых случаях возможно проведение десенситизации (десенсибилизации) аспирином в условиях стационара [135]. Десенсибилизация аспирином показана при необходимости [217]:

- более эффективно контролировать течение БА/риносинусита (у пациентов с непереносимостью аспирина и выраженным назальным полипозом; при отсутствии реакции на медикаментозное лечение; при вы-

соком риске развития побочных реакций на ГКС);

- постоянно принимать аспирин в небольших дозах (например, для профилактики коронарной болезни сердца);
- постоянного противовоспалительного лечения (например, при ревматоидном артрите или остеоартрите).

#### Хирургическое лечение

Проводится по следующим показаниям:

- Сочетание полипоза и хронического риносинусита, не поддающегося антибиотикотерапии.
- Наличие полной обструкции носовых ходов, создающей особый дискомфорт.
- Сочетание полипов с персистирующим этмоидитом и закупоркой ячеек.

Хирургическое вмешательство (полипэктомия) должно выполняться в

фазе полной ремиссии БА при наилучших показателях функции внешнего дыхания на фоне базисной терапии и, как правило, короткого курса системными ГКС (табл. 3.62).

Проведение хирургического вмешательства на фоне короткого курса системных ГКС в дозе 30–40 мг/сут в течение 3 дней до и 3 дней после операции, как правило, не приводит к обострению AERD.

Таблица 3.62. Применение глюкокортикостероидов и проведение хирургического лечения при назальных полипах в зависимости от характера течения заболевания [2, 9, 10]

Характер течения	Топические ГКС		Хирургическое лечение
	спреи	капли	
Легкое	+		
Среднетяжелое	+	+	
Тяжелое	+	+	+

### 3.2.16. Аллергический бронхолегочный аспергиллез

#### Коды по МКБ-10:

- B44** Аспергиллез.
- B44.0** Инвазивный легочный аспергиллез.
  - B44.1** Другие формы легочного аспергиллеза.
  - B44.2** Тонзиллярный аспергиллез.
  - B44.7** Диссеминированный аспергиллез.
  - B44.8** Другие виды аспергиллеза.
  - B44.9** Аспергиллез неуточненный.

#### Особенности и этиология

Гиперчувствительность к плесневым грибам рода *Aspergillus* проявляется в дыхательном тракте тремя различными синдромами [137]:

- атопическая БА;
- экзогенный аллергический альвеолит;
- аллергический бронхолегочный аспергиллез.

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) — комплексная реакция гиперчувствительности к антигенам *Aspergillus fumigatus*, являющимся аэроаллергеном. Эта реакция возникает преимущественно у пациентов с сопутствующей астмой или муковисцидозом.

Впервые классическое описание АБЛА сделано К. Хинсоном и соавт. в 1952 г. [139]. С тех пор выявление случаев АБЛА возрастает с каждым годом во всех странах. Нет сведений о встречаемости АБЛА в общей популяции. По выборочным данным, АБЛА отмечают в 1–6% всех случаев БА и у 2–15% пациентов с муковисцидозом [138]. Аспергиллез может начинаться при астме любой степени тяжести, но наиболее часто — у пациентов со среднетяжелой и тяжелой астмой.

Споры *Aspergillus* (средний диаметр около 3 мкм), попадая в бронхиальное дерево, активируют иммунный ответ и вызывают воспалительное повреждение тканей, в результате чего возникают проксимальные бронхоэктазы и развивается облитерирующий бронхолит.

### Патогенез

Патогенез АБЛА полностью не изучен. Предполагается важная роль Т-лимфоцитов в секреции цитокинов, таких как IL-4, IL-5 и IL-13, которые приводят к эозинофилии и увеличению уровня общего IgE. Воспаление, кроме Th2-связанного эозинофильного механизма, поддерживается ферментами и токсинами, выделяемыми грибом.

### Диагностика

Клинические особенности АБЛА связаны рецидивирующими эпизодами бронхиальной обструкции, выделением коричневатого цвета слизистых комков (мокроты) и тяжело поддающейся контролю персистирующей астмы.

Описаны также формы АБЛА без приступов удушья [142] и у больных с

нормальными рентгенограммами легких [143].

### Диагностические критерии [140, 141]

1. Астма в анамнезе.
2. Положительные прик-тесты или тесты *in vitro* с антигеном *A. fumigatus*.
3. Повышенный уровень сывороточных IgG/IgE-антител к *A. fumigatus* [53].
4. Повышенный уровень общего IgE (> 1000 нг/мл) [369].
5. Эозинофилия периферической крови (> 500/мкл).
6. При проведении рентгенографии или КТ грудной клетки определяются персистирующие и транзиторные инфильтраты в легких [54].
7. Наличие центральных бронхоэктазов.
8. Выделение культуры грибов *A. fumigatus* из мокроты или промывных вод бронхов.

Для установления диагноза АБЛА необходимы данные как об астме в анамнезе (или муковисцидозе), так и положительные прик-тесты или исследования *in vitro* с антигеном *A. fumigatus*. Тем не менее пациенты с астмой могут иметь IgE-сенситизацию к *A. fumigatus* без АБЛА (табл. 3.63).

Таблица 3.63. Дифференциальный диагноз аллергического бронхолегочного аспергиллеза [52]

Диагностический критерий	Комментарии	АБЛА, %	Атопическая астма, %	Муковисцидоз, %
Инфильтраты на рентгенограмме грудной клетки	Обнаруживались в некоторых исследованиях	100	0	100
Прик-тесты «+» с антигеном <i>A. fumigatus</i>	Диагностический маркер АБЛА, неспецифичен	100	13–38	30
Повышенный уровень общего сывороточного IgE	Маркер активности АБЛА	80–100	50	20
Эозинофилия	Отсутствует при терапии ГКС	100	40	20
Высокий уровень специфических IgE/IgG-антител к <i>A. fumigatus</i>	Важный и специфичный диагностический маркер АБЛА	100	< 5	< 5

Диагноз АБЛА-С (серопозитивный) ставят при соответствии первым четырем указанным выше критериям. Диагноз АБЛА-ЦБ (центральные бронхоэктазы) устанавливается при соответствии критериям 1–4 и 7.

#### Стадии течения [53] (табл. 3.64)

- 1. Острая:** первые проявления АБЛА-С.
- 2. Ремиссия:** снижение уровня IgE до 50–75% от пикового уровня.
- 3. Обострение:** новые инфильтраты, определяемые при рентгенографии; удвоение уровня IgE.
- 4. ГКС-зависимая:** при попытке снижения уровня принимаемого преднизолона симптомы астмы прогрессивно ухудшаются; повышение уровня IgE или развитие инфильтратов, определяемых при рентгенографии.
- 5. Фиброзная:** легкие фиброзированы; исследование функции внешнего дыхания указывает на рестриктивный дефект с необратимой обструкцией.

3.2

Таблица 3.64. Стадии аллергического бронхолегочного аспергиллеза [53]

Стадия	Общий IgE	Эозинофилия крови	Рентгенография грудной клетки	IgE/IgG-антитела к <i>A. fumigatus</i>
I (острая)	+++	+	+	+
II (ремиссия)	+	-	-	±
III (обострение)	+++	+	+	+
IV (ГКС-зависимая)	++	±	±	±
V (фиброзная)	+	-	+	±

#### Лечение

Лечение АБЛА направлено на контроль эпизодов острого воспаления и предотвращение прогрессирования повреждения легких с формированием легочного фиброза и легочной недостаточности.

Острую стадию АБЛА (I или II) лечат с помощью системных ГКС 0,5–1,0 мг/кг (из расчета на преднизолон) до достижения стойкого клинического эффекта — разрешения инфильтратов в легких, прекращения приступов удушья, стабилизации показателей внешнего дыхания — в среднем 14 дней и с последующим снижением дозы и отменой в течение 2–4 мес. [53, 56, 57].

Общий уровень IgE служит лучшим маркером заболевания и должен исследоваться каждые 4 нед., а затем, при разрешении обострения, 1 раз в 1–2 мес. в течение года. Клиническое

улучшение обычно сопровождается снижением уровня IgE на 35%.

Причины, при которых возможно отсутствие снижения IgE: не установлена приверженность пациента к назначенной терапии, продолжающееся обострение АБЛА или альтернативный диагноз.

Итраконазол (противогрибковый препарат) может обеспечить дополнительный терапевтический эффект в комбинации с ГКС. Применение итраконазола не должно заменять использование ГКС при АБЛА.

Итраконазол назначается пациентам с медленным или слабым эффектом от ГКС или на IV стадии заболевания (табл. 3.65). Дневная доза не должна превышать 400 мг. Типичная продолжительность терапии — 3–6 мес. При терапии итраконазолом необходимо ежемесячно исследовать функцию печени (печеночные ферменты).

Таблица 3.65. Уровни доказательности применения ЛС при лечении аллергического бронхолегочного аспергиллеза [8]

Препарат	Взрослые	Дети 5–12 лет	Дети до 5 лет
Назначение итраконазола перорально на 4 мес.	C	Не рекомендуется	Не рекомендуется

### 3.2.17. Синдром Черджа—Стросс

#### Код по МКБ-10:

**M30.1** Полиартериит с поражением легких (Черджа—Стросс).

#### Особенности

Синдром Черджа—Стросс — системный васкулит мелких сосудов, который возникает у пациентов с тяжелой астмой или синуситом.

Было разработано четыре разных определения диагноза синдрома Черджа—Стросс: патологические критерии Churg и Strauss, клинические критерии Lanham и соавт., клинические критерии American College of Rheumatology (Американская коллегия ревматологов) и критерии конференции Chapel Hill Consensus Conference (табл. 3.66).

У пациентов с астмой или синуситом при синдроме Черджа—Стросс возможно вовлечение в патологический процесс других органов и систем: сердца, ЖКТ, сосудов головного мозга, суставов, мышц, кожи и нервов.

#### Этиология и патогенез

Этиология заболевания неизвестна. Патогенез малоизучен. Предполагается патогенетическое значение антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA).

Таблица 3.66. Определение диагноза синдрома Черджа—Стросс [19]

#### Критерии Churg и Strauss, 1951

- Астма в анамнезе.
- Тканевая эозинофилия.
- Системный васкулит.
- Экстравазкулярные гранулемы.
- Фибриноидный некроз соединительной ткани.

#### Критерии Lanham и соавт., 1984

- Астма.
- Эозинофилия  $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $> 10\%$ ).
- Васкулит с вовлечением не менее двух органов.

#### Критерии American College of Rheumatology, 1990 (диагноз достоверен при наличии 4 из 6 критериев)

- Астма.
- Эозинофилия  $> 10\%$ .
- Нейропатия, мононейропатия или полинейропатия.
- Легочные инфильтраты.
- Синусит.
- Экстравазкулярная эозинофильная инфильтрация при биопсии.

#### Критерии Chapel Hill Consensus Conference, 1994

«Синдром Черджа—Стросс — гранулематозный воспалительный процесс, включающий поражение респираторного тракта и некротизирующий васкулит мелких и средних сосудов и связанный с астмой и эозинофилией»

#### Диагностика

Единый диагностический тест при синдроме Черджа—Стросс отсутст-

вует. Диагноз зависит от клинической картины заболевания и гистологических находок. Часто обнаруживается эозинофилия тканей и крови у нелеченных пациентов. Присутствие р-ANCA также указывает на данный синдром, но их отсутствие не исключает диагноза.

Лабораторные исследования у пациентов с подозрением на синдром Черджа—Стросс должны включать [19]:

- Общий анализ крови, СОЭ.
- Определение ANCA.
- Общий анализ мочи.
- Рентгенография грудной клетки.
- Кожное прик-тестирование с аллергенами *A. fumigatus*.
- Уровень общего IgE.

- Кал на яйца глист и паразитов.
- Биопсия в области наиболее измененной ткани (кожи, мышцы или легких).

### Лечение

У большинства пациентов с активным васкулитом рекомендуется применение ГКС и иммунодепрессантов (препараты первого выбора).

Лечение синдрома Черджа—Стросс требует назначения больших доз ГКС с последующим их изменением в зависимости от ответа на терапию [19]. При отсутствии эффекта от ГКС-терапии рекомендовано применение иммунодепрессантов, например циклофосфамида.

3.2

## 3.2.18. Кашель у взрослых

### Код по МКБ-10:

R05 Кашель.

Пациенты с кашлем часто наблюдаются как у врачей первичного звена (терапевтов), так и у специалистов (аллергологов, пульмонологов) [72].

### 3.2.18.1. Острый кашель

- Протекает менее 3 нед.
- Острый кашель является частой причиной обращения к врачам первичного звена и обычно связан с вирусной (или бактериальной) инфекцией верхнего респираторного тракта [73].
- Частота заболевания ОРВИ у взрослых варьирует от 2 до 5 раз в год, у детей — 7–10 раз в год [74]. Кашель присутствует у 40–50% лиц с ОРВИ [75]. Постинфекционный кашель может оставаться еще некоторый промежуток времени (иногда до нескольких месяцев).

- При отсутствии других выраженных симптомов и сопутствующих заболеваний острый кашель обычно протекает благоприятно, быстро заканчивается и не требует никаких диагностических исследований.
- Острый кашель — также частый симптом, связанный с обострением и госпитализацией по поводу астмы и ХОБЛ. К появлению острого кашля могут приводить пневмония, аспирация инородного тела, туберкулез (и другие инфекционные заболевания), анафилаксия, интерстициальные болезни легких. Необходимо учитывать возможность развития этих заболеваний при проведении дифференциальной диагностики.

### 3.2.18.2. Хронический кашель

- Протекает более 8 нед.
- Чаще возникает у взрослых, женщин среднего возраста (из-за большей чувствительности кашлевого

рефлекса) [77] и у пациентов с ожирением [76].

- У большинства пациентов хронический кашель сухой или с отделением минимального количества мокроты. Присутствие большого количества мокроты обычно свидетельствует о первичной легочной патологии.

### Диагностика

У всех пациентов с хроническим кашлем необходим подробный сбор анамнеза, особенно профессионального, и тщательный физикальный осмотр.

#### Анамнез

Пациенту необходимо задать несколько вопросов.

- Кашель возникает внезапно или постепенно? (Внезапное начало кашля может быть связано с аспирацией инородного тела.)
- Как давно появился кашель?
- Связано ли появление кашля с перенесенным инфекционным заболеванием, например с ОРВИ?
- Отходит ли мокрота при кашле? Ее количество? Выраженное отхождение мокроты свидетельствует о первичной легочной патологии.
- В какое время суток кашель усиливается или исчезает? Кашель, уменьшающийся ночью, может быть связан с рефлюксной болезнью, а усиливающийся или появляющийся — с астмой, инфекцией или сердечной недостаточностью.
- Какова тяжесть кашлевых спазмов/пароксизмов?
- Бывает ли ночное недержание мочи? [79]
- Какие еще симптомы сопровождают появление кашля?
- Какие внешние раздражители провоцируют приступ кашля (например, изменение температуры, запахи, аэрозоли, физическая нагрузка)? [80]

- В каком положении кашель усиливается или уменьшается? Кашель может усиливаться в согнутом положении или лежа при рефлюксной болезни.
- Связано ли возникновение кашля с приемом пищи? Усиление кашля во время или после приема пищи характерно для рефлюксной болезни.
- Появляется ли или усиливается кашель при разговоре? Усиление кашля может наблюдаться при рефлюксной болезни [81].
- Принимаете ли вы постоянно какие-либо препараты? Прием ингибиторов АПФ при артериальной гипертензии — одна из частых причин длительного кашля. Кашель может появляться даже через год от начала приема препарата этой группы и исчезать спустя несколько месяцев после его отмены [82].
- Приходилось ли вам иметь контакт с растворителями, асбестом или работать в условиях других профессиональных вредностей?
- Есть ли у вас дома животные, например птицы?

### Частые причины хронического кашля у взрослых (табл. 3.67)

**ХОБЛ.** Курение — одна из наиболее частых причин хронического кашля и фактор риска для развития ХОБЛ [78, 83].

**Бронхоэктатическая болезнь.** Хотя в клинической картине бронхоэктатической болезни чаще всего присутствует кашель с отхождением мокроты, «сухие» бронхоэктазы также могут вызывать кашель [84].

**Рак легкого.** Длительный кашель является 4-м по частоте симптомом рака легкого [85].

**Коклюш.** Длительно протекающая коклюшная инфекция может приводить к возникновению хронического кашля [86].

**Атопические заболевания.** Кашлевой вариант астмы и АР рассматриваются в соответствующих разделах.

**Сердечно-сосудистые заболевания.** У пациентов с заболеваниями сердца длительный кашель может присутствовать как один из симптомов болезни. Кашель у таких пациентов является фактором риска развития инфаркта миокарда [87].

**Аутоиммунные заболевания.** В одном исследовании была показана связь между аутоиммунным тиреоидитом и развитием хронического кашля [88].

**Таблица 3.67.** Наиболее частые причины хронического кашля у пациентов с нормальной рентгенограммой грудной клетки

- Рефлюксная болезнь.
- Астма (кашлевой вариант) и эозинофильный бронхит.
- Ринит.
- Курение, ХОБЛ.

#### Физикальное обследование

- При наружном осмотре: присутствие «барабанных палочек» у курильщика (вместе с другими признаками) может указывать на наличие рака легкого.
- Осмотр полости носа, ушей, ротоглотки: возможен отек слизистой оболочки носа, обнаружение полипов и постназального затека. У некоторых пациентов с хроническим кашлем определяется увеличение миндалин, тонзиллэктомия может уменьшить чувствительность кашлевого рефлекса. Наличие раздражения слизистой оболочки

глотки и гортани при ларингоскопии позволит предположить ГЭРБ [89].

- Аускультация: возможно выявление хрипов (при астме, ХОБЛ, сердечной недостаточности, реже — при раке легкого) или удлинения экспираторной фазы.

#### Лабораторные и инструментальные исследования

- Микроскопия и цитологическое исследование мокроты.
- Рентгенография грудной клетки должна выполняться у всех пациентов с хроническим кашлем и при остром кашле, сопровождающемся атипичными симптомами.
- Рентгенография или КТ придаточных пазух носа (для выявления синусита).
- Исследование функции внешнего дыхания (спирометрия и, при невозможности, пикфлоуметрия) должно проводиться у всех пациентов с длительным кашлем для выявления бронхиальной обструкции [90].  $ОФВ_1$  измеряется до и после ингаляции КДБА (например, сальбутамола). Нормальная спирометрия не исключает астму как причину хронического кашля.
- 24-часовая рН-метрия пищевода (при подозрении на рефлюксную болезнь).
- КТ органов грудной клетки рекомендуется пациентам с персистирующим атипичным кашлем и нормальными значениями при других исследованиях [91].
- Бронхоскопия должна выполняться у всех пациентов с подозрением на ингаляцию инородного тела, а также в случае нормальных значений всех остальных исследований.

Алгоритм поиска причины хронического кашля приведен на рис. 3.14.



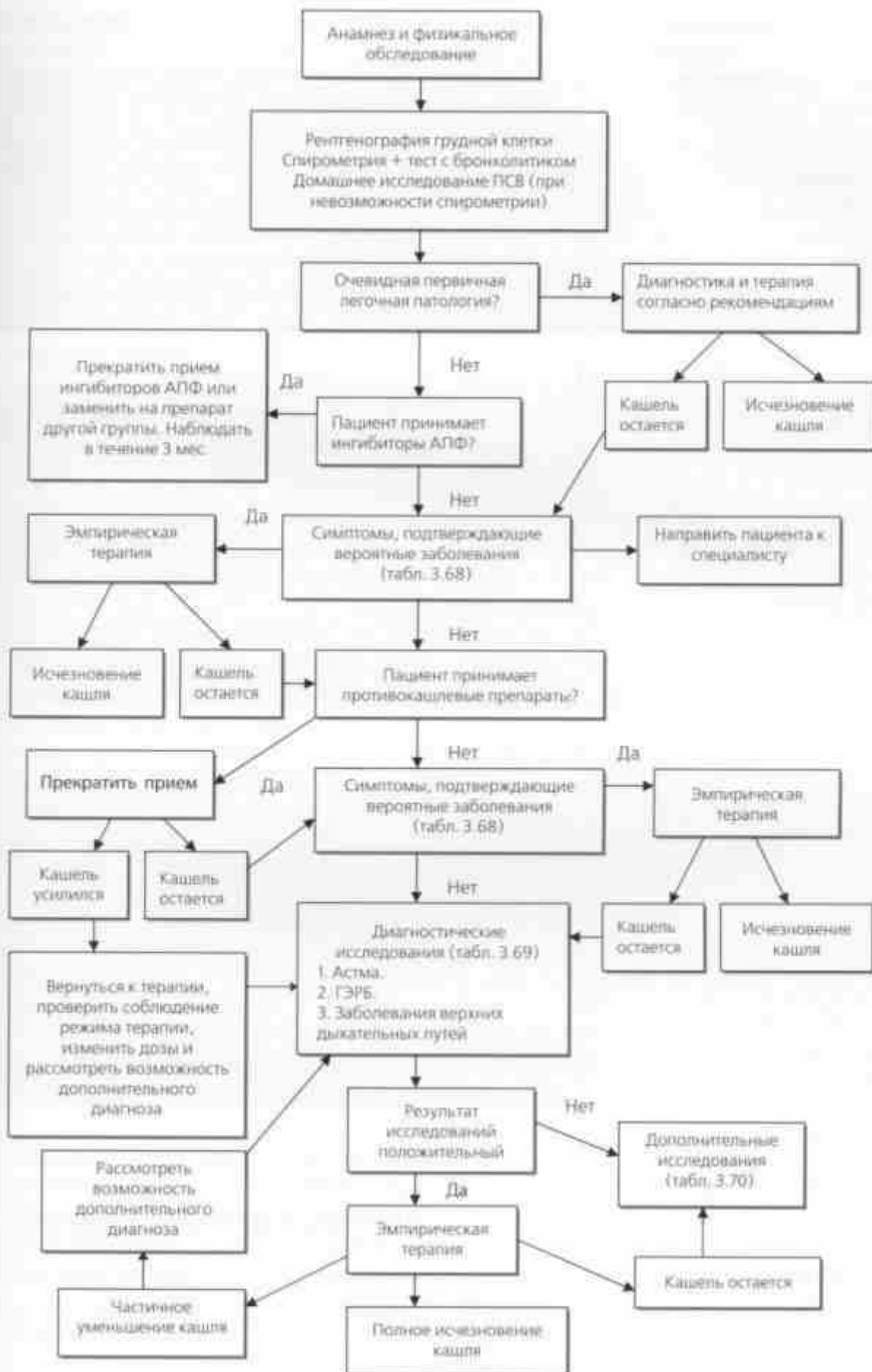


Рис. 3.14. Алгоритм поиска причины хронического кашля [106]

3.2

Аллергические заболевания

Таблица 3.68. Симптомы, подтверждающие воздействие потенциальных триггеров и наличие вероятных заболеваний

Астма	Ночной кашель, хрипы, затрудненное дыхание, симптомы при физической нагрузке
Заболевания верхних дыхательных путей (например, ринит, синусит)	Симптомы ринита, синусита
ГЭРБ	Кашель усиливается после еды, при наклонах, разговоре; дисфония, диспепсия; кашель исчезает во время сна
Профессиональные заболевания	Кашель связан с пребыванием на работе, контактом со специфическими раздражителями

Таблица 3.69. Диагностические исследования

Бронхиальный провокационный тест (с метахолином, гистамином)	Положительный тест подтверждает диагноз бронхиальной астмы, но отрицательный результат не исключает диагноз и требует назначения эмпирической (пробной) терапии ингаляционными ГКС
Микроскопия и цитологическое исследование мокроты	Показана пациентам с отрицательным бронхиальным тестом, возможно выявление эозинофильного бронхита
24-часовая pH-метрия пищевода	Проводится для оценки степени тяжести кислотного рефлюкса и связи с кашлем
Эзофагеальная манометрия	Возможно выявление пищеводной дискинезии
Рентгенография или КТ придаточных пазух носа	Показана пациентам с предполагаемым синуситом и без патологических изменений при обследовании ЛОР-врачом

Таблица 3.70. Дополнительные исследования

КТ органов грудной клетки	В некоторых случаях поможет выявить патологические изменения при нормальной рентгенограмме
Фиброоптическая бронхоскопия	Показана при подозрении на ингаляцию инородного тела. Не рекомендована некурящим пациентам без профессиональной патологии и без изменений на рентгенограмме. В некоторых случаях возможно проведение бронхоскопии при длительном кашле с невыявленной причиной и при нормальных результатах остальных методов исследований
Консультация психиатра	Показана только при предшествующем исключении всех соматических причин заболевания
ЭКГ	Показана при подозрении на заболевания сердечно-сосудистой системы

## Лечение

**Кашлевой вариант астмы** — см. в соответствующем разделе.

**Эозинофильный бронхит.** Эозинофильный бронхит — частая причина хронического кашля [92]. Заболевание характеризуется длительным кашлем и эозинофильным воспалением дыхательных путей, связанным с увеличением экспрессии Th2-цитокинов. В

отличие от астмы бронхиальная гиперреактивность для этого заболевания нехарактерна, так же как и другие симптомы астмы. Терапия ингаляционными ГКС приводит к уменьшению и исчезновению кашля при данном заболевании [95].

**ГЭРБ.** Для пациентов с ГЭРБ характерна увеличенная чувствительность кашлевого рефлекса, которая снижа-

ется при проведении антирефлюксной терапии [97].

Кашель при ГЭРБ связан с микроаспирацией кислого содержимого желудка в гортань и трахеобронхиальное дерево [98] или с пищеводным рефлексом, стимулируемым забросом этого содержимого [99].

Назначение ингибиторов протонной помпы (омепразол по 20–40 мг 2 раза в сутки перед едой не менее 8 мес.) или ранитидина (300 мг/сут на 2 нед.) приводит к уменьшению/исчезновению кашля при ГЭРБ [100]. У некоторых пациентов возможно использование препаратов обеих групп для полной супрессии продукции соляной кислоты и добавление прокинетики, например метоклопрамида (по 10 мг 3 раза в сутки).

Необходимо избегать приема препаратов, усиливающих рефлюкс: бисфосфонатов, нитратов, блокаторов кальциевых каналов, теофиллина, прогестерона [101].

**Синдром постназального затека.** Синдром постназального затека — частая причина длительного кашля [100]. Многие заболевания могут вызывать постназальный затек, хотя у некоторых пациентов с этим синдромом кашель может отсутствовать.

Терапия основана на применении комбинации антигистаминных препаратов и деконгестантов [5]. В одном РКИ

была показана эффективность применения интраназальных ГКС на протяжении 2 нед. для уменьшения симптомов кашля при АР [103].

**Идиопатический кашель.** В некоторых случаях (примерно у 20% пациентов с кашлем) причина хронического кашля при проведении широкого спектра обследования и эмпирического лечения остается неизвестной [104]. Идиопатический хронический кашель чаще встречается у женщин среднего возраста и начинается в менопаузе или после ОРВИ. Лечение идиопатического кашля — только симптоматическое (противокашлевые препараты).

**ХОБЛ.** Лечение при ХОБЛ направлено на контроль симптомов заболевания и снижение числа обострений [188].

#### **Симптоматическая терапия кашля**

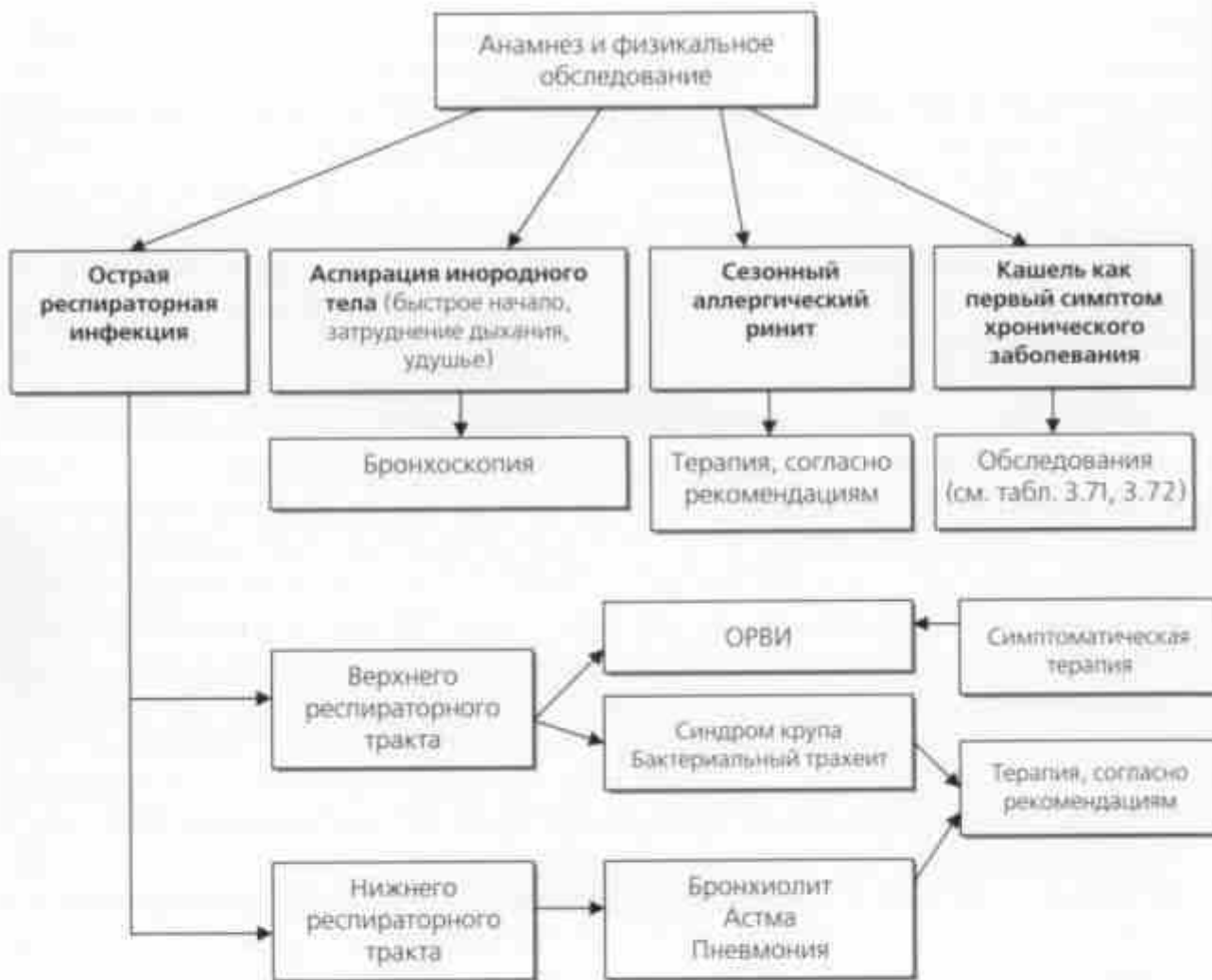
- Прекращение курения (кашель уменьшается или исчезает в большинстве случаев).
- Отмена ингибиторов АПФ или замена на препараты другой группы.
- Наркотические противокашлевые препараты (кодеин по 8–15 мг 3 раза в сутки) в случае выраженного кашля.
- Ненаркотические противокашлевые препараты (декстрометорфан, преноксдиазин; антигистаминные ЛС, адrenomиметики).

### **3.2.19. Кашель у детей**

#### **Острый кашель**

Наиболее частая причина острого кашля у детей — инфекции верхнего респираторного тракта (кашель обычно исчезает на 2–3-й неделе после заболевания и не требует лабораторной и ин-

струментальной диагностики) [109]. Тем не менее, если кашель держится более 3 нед. и его частота и интенсивность усиливаются, это служит показанием для проведения исследований (например, рентгенографии грудной клетки) (рис. 3.15).



**Рис. 3.15.** Алгоритм диагностики и лечения наиболее частых причин острого кашля у детей (< 3 нед.) [108]

Не рекомендуется проведение рутинной антибактериальной терапии по поводу кашля при «простудных заболеваниях» (в большинстве случаев ОРЗ кашель связан с вирусной инфекцией, а не бактериальной). С другой стороны, при кашле на фоне коклюша необходимо раннее назначение антибиотиков из группы макролидов.

Другая вероятная причина острого кашля у детей — аспирация инородного тела, что является показанием к немедленной бронхоскопии.

Антигистаминные препараты и интраназальные ГКС эффективны у детей с аллергическим кашлем (напри-

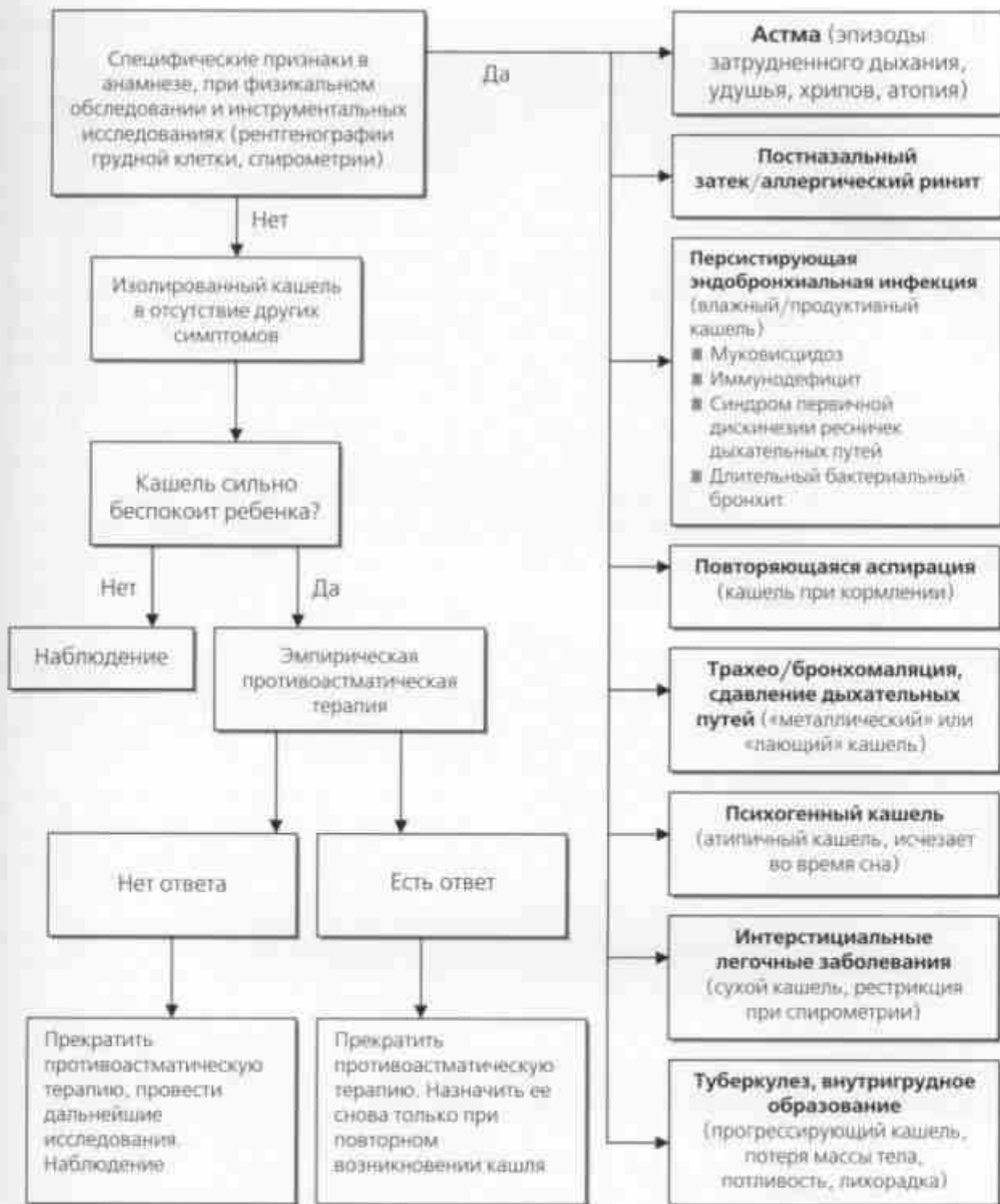
мер, вследствие постназального затека) в сезон пыления растений [112].

### Подострый кашель

Кашель продолжительностью 3–8 нед. в ряде случаев расценивается как подострый и присутствует при некоторых ОРВИ и коклюше. В этой ситуации требуется наблюдение за ребенком для решения о необходимости дальнейших исследований в случае персистенции и усиления кашля.

### Рецидивирующий кашель

При коротких промежутках между ОРВИ возможно возникновение



3.2

**Рис. 3.16.** Алгоритм диагностики и лечения наиболее частых причин хронического кашля у детей (> 8 нед.) [108]

рецидивирующего кашля (каждый эпизод длится 7–14 дней), который иногда трудно отличить от хронического.

### Хронический кашель

Три наиболее частые причины хронического кашля у взрослых (кашлевой вариант астмы, постназальный за-

тек и ГЭРБ) намного реже встречаются у детей<sup>В</sup> [107] (рис. 3.16).

### **Диагностика хронического кашля у детей**

- В случае хронического кашля у ребенка необходимы подробный сбор анамнеза и полное физикальное обследование.

- В большинстве случаев показана рентгенография грудной клетки.
- У детей старше 4–6 лет необходимо проведение спирометрии с бронходилатационным тестом для оценки бронхиальной гиперреактивности.
- При наличии мокроты возможно проведение микроскопического и цитологического исследований. Влажный хронический кашель может быть важным симптомом бактериального бронхита или такого более тяжелого заболевания, как муковисцидоз<sup>8</sup> [51, 102, 107, 108] (табл. 3.71).
- Аллергологическое тестирование (прик-тесты или исследования *in vitro*) показано детям с подозрением на atopические заболевания (табл. 3.72).

Таблица 3.71. Признаки и симптомы при хроническом кашле у детей, которые должны насторожить [108]

- Начало в первые несколько дней жизни.
- Кашель при кормлении.
- Внезапное возникновение кашля.
- Хронический влажный кашель с выделением мокроты.
- Кашель, связанный с ночной потливостью и/или потерей массы тела.
- Продолжающийся или усиливающийся кашель.
- Признаки хронического заболевания легких.

### Лечение хронического кашля у детей

В большинстве случаев у детей с отсутствием других симптомов и наличием неспецифического кашля нет необходимости в эмпирической противоастматической, противорефлекторной и противоаллергической терапии [108, 110].

Назначение эмпирической противоастматической терапии (обычно ингаляционные ГКС, беклометазон 400 мкг/сут) у детей возможно при наличии изменений при проведении спирометрии и факторов риска астмы<sup>8</sup>. Длительность противоастматической терапии не должна превышать 2–4 нед. [111]. Если кашель исчез или выражено уменьшился за этот период, можно предположить кашлевой вариант астмы. При отсутствии ответа на противоастматическую терапию препараты необходимо отменить.

Детей с хроническим кашлем нужно изолировать от контакта с аэроирритантами, такими как табачный дым<sup>8</sup> [108].

Психотерапия в некоторых случаях может уменьшить проявления психогенного кашля.

## 3.2.20. Кашлевой вариант астмы

### Особенности

Кашлевой вариант БА рассматривается обычно как легкая форма астмы, которая часто остается невыявленной и нелеченной. У некоторых больных с астмой хронический кашель (особенно ночью) выступает как главный симптом БА.

Кашлевой вариант БА с одинаковой частотой встречается во всех воз-

растных группах. Около  $1/3$  астматиков страдает от хронического кашля [49]; так, в исследовании с участием 10 063 детей с астмой у 785 (7,8%) был кашлевой вариант заболевания [21, 48].

В длительных исследованиях было показано, что у  $1/3$  пациентов с кашлевым вариантом астмы в дальнейшем развиваются симптомы классической астмы [96].

Таблица 3.72. Причины, симптомы и диагностика при хроническом или рецидивирующем кашле у детей в отсутствие других симптомов [108]

Заблевание	Характеристика кашля	Причина	Диагностика
Часто рецидивирующий вирусный бронхит	Эпизодический, чаще зимой, связан с «простудными заболеваниями»	Вирусные инфекции, проживание в многолюдной квартире, воздействие табачного дыма и других раздражителей	Нет; рентгенография грудной клетки, наблюдение
Поствирусный кашель	Дневной и ночной кашель после респираторной инфекции, разрешается через 2–3 мес.	ОРВИ, инфекции <i>Chlamydia</i> и <i>Mycoplasma</i>	Нет; рентгенография грудной клетки, серологические исследования
Коклюш или коклюшеподобное заболевание	Выраженный спазматический кашель, возникающий после начальной респираторной инфекции и медленно разрешающийся через 3–6 мес.	<i>Bordetella pertussis</i> , паракоклюш, аденовирус, грипп, парагрипп	Нет; рентгенография грудной клетки, положительные серология или посев
Кашлевой вариант астмы	Только кашель при возможном атопическом анамнезе	Астма	Нет; рентгенография грудной клетки, спирометрия с бронходилатационным тестом, эозинофилия в мокроте, аллергологическое тестирование, ответ на противоврастатическую терапию
АР, постназальный затек и синусит (кашель возникает из-за трахеобронхиального воспаления)	Кашель может появляться и/или усиливаться при затек по задней стенке глотки, «аллергическом салюте»	Причины АР	Обследование ЛОР-врачом, другие исследования обычно не нужны; рентгенография грудной клетки, аллергологические тесты; ответ на противоврастатическую терапию; КТ синусов
Психогенный кашель	Кашель чаще возникает в старшем детском возрасте, у подростков, появляется или усиливается при стрессовых ситуациях и исчезает во время сна	Стресс	Диагноз устанавливается после исключения других причин кашля

## Аллергические заболевания

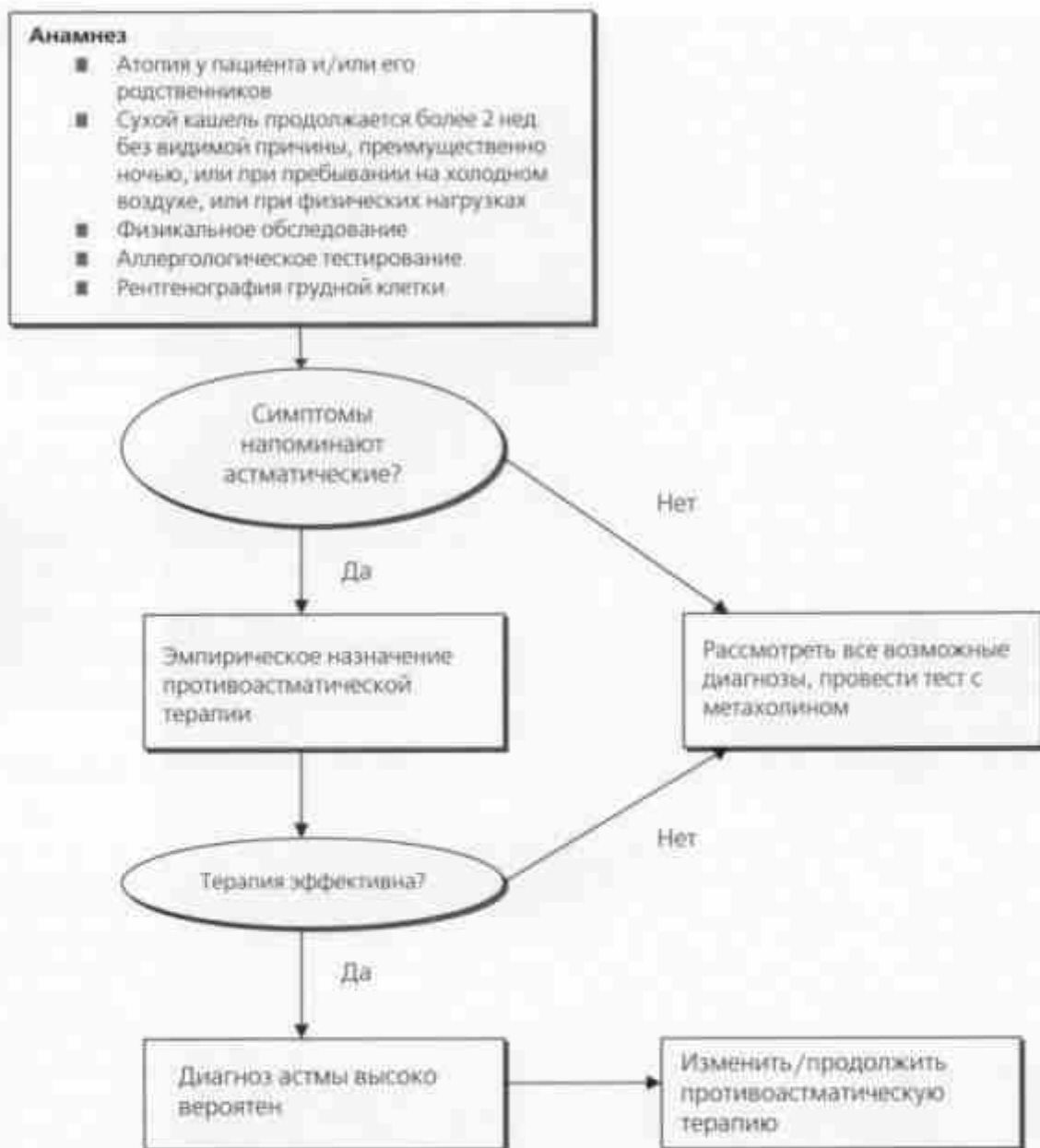


Рис. 3.17. Алгоритм диагностики кашлевого варианта астмы [21, 50, 51]

### Диагностика

В большинстве случаев исследование функции внешнего дыхания и бронхиальные провокационные тесты оказываются в норме, а единственным подтверждением диагноза может стать положительный эффект от применения бронходилататора [49].

У таких пациентов важны многократные измерения функции легких (рис. 3.17).

### Лечение

Терапия основана на эмпирическом назначении ингаляционных ГКС и других препаратов, согласно национальным рекомендациям разных стран. Кашлевой вариант астмы хорошо поддается терапии ингаляционными ГКС [93]. В исследованиях была также показана эффективность АЛП [94].



## Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Revised 2008.
2. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации / Под ред. А. Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2008.
3. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network Guidelines on Asthma // *Thorax*. — 2003. — Vol. 58. — Suppl. 1. — P. 1–94.
4. Пульмонология. Клинические рекомендации / Под ред. А. Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
5. National Asthma Council Australia. Asthma Management Handbook 2006. — Melburn, 2006. — P. 4–11.
6. Аллергология. Клинические рекомендации / Под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
7. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров / Под ред. А. А. Баранова, Р. М. Хаитова. — М.: Союз педиатров России, 2008.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. — Edinburgh (Scotland), 2008.
9. Fokkens W. J., Lund V. J., Mullot J. et al. European position paper on nasal polyps // *Rhinology*. — 2007. — Vol. 45. — Suppl. 20. — P. 1–139.
10. Fokkens W. J., Lund V. J., Bachert C. et al. EAACI Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Executive Summary // *Allergy*. — 2005. — Vol. 60. — P. 3–10.
11. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for the Diagnosis and management of Asthma in children 5 years and younger. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute, 2009.
12. Gallefoss F., Bakke P. S. Impact of patient education an self management on morbidity in asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Med.* — 2000. — Vol. 94(3). — P. 279–287.
13. Bousquet J. et al. The effect of treatment with omalizumab an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma // *Allergy*. — 2005. — Vol. 60(3). — P. 302–308.
14. Gautrin D., Desrosiers M., Castano R. Occupational rhinitis // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 6. — P. 77–84.
15. Anderson H. R., Bland J. M., Peckham C. S. Risk factors for asthma up to 16 years of age. Evidence from a national cohort study // *Chest*. — 1987. — Vol. 91. — P. 127–131.
16. Blair H. Natural history of childhood asthma // *Arch. Dis. Child.* — 1977. — Vol. 52. — P. 613–619.
17. Pararajasingam C. D., Sittampalam L., Damani P., Pattemore P. K., Holgate S. T. Comparison of the prevalence of asthma among Asian and European children in Southampton // *Thorax*. — 1992. — Vol. 47. — P. 529–532.
18. Morgan W. J., Martinez F. D. Risk factors for developing wheezing and asthma in childhood // *Pediatr. Clin. N. Am.* — 1992. — Vol. 39. — P. 1185–1203.
19. Volcheck G. W. Clinical Allergy: Diagnosis and Management, Mayo Foundation for Medical Education and Research. — Abington: Humana Press, 2009.
20. Backer V., Ulrik C. S., Wendelboe D. et al. Distribution of serum IgE in children and adolescents aged 7 to 16 years in Copenhagen, in relation to factors of importance // *Allergy*. — 1992. — Vol. 47. — P. 484–489.
21. Cantani A. Pediatric Allergy, Asthma and Immunology. — Berlin: Springer, 2008.
22. Hogg J. C. Pathology of asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1993. — Vol. 92. — P. 1–5.
23. Reed C. E. Mechanisms of airway obstruction in the asthmatic patient: from past to present // *Ann. Allergy*. — 1992. — Vol. 69. — P. 245–250.
24. Smith H. Asthma, inflammation, eosinophils and bronchial hyperresponsiveness // *Clin. Exp. Allergy*. — 1992. — Vol. 22. — P. 187–197.
25. Kay A. B. T lymphocytes and their products in atopic allergy and asthma // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* — 1991. — Vol. 94. — P. 189–193.
26. Plint A. C., Johnson D. W., Wiebe N. et al. Practice variation among pediatric emergency departments in the treatment of bronchiolitis // *Acad. Emerg. Med.* — 2004. — Vol. 11. — P. 353–360.
27. Barnes P. J. Pathophysiology of allergic inflammation. In: *Allergy: principles*

- and practice, 4th edn. / E. Middleton Jr., C. E. Reed et al. (eds.) — St. Louis: C. V. Mosby, 1993. — P. 243–266.
28. *Kaliner M. A.* Mast cell mediators and asthma // *Chest*. — 1987. — Vol. 91(Suppl.). — P. 171–176.
  29. British guidelines on asthma management: review and position statement // *Thorax*. — 1995. — Vol. 52(Suppl. 1). — P. 1–21.
  30. *Spahn J. D., Szeffler S. J.* Childhood asthma: new insights into management // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 109. — P. 3–13.
  31. British Guideline on the Management of Asthma. Revised 2009. www.sign.ac.uk.
  32. *Bisgaard H.* Aerosol treatment of young children // *Eur. Respir. Rev.* — 1994. — Vol. 4. — P. 15–20.
  33. *Nakai S., Iikura Y., Akimoto K., Shiraki K.* Substance P-induced cutaneous and bronchial reactions in children with bronchial asthma // *Ann. Allergy*. — 1991. — Vol. 66. — P. 155–161.
  34. *Kolski G. B., Cunningham A. S., Niemec P. W., Davignon G. F. Jr., Freehafer J. G.* Hypokalemia and respiratory arrest in an infant with status asthmaticus // *J. Pediatr.* — 1988. — Vol. 12. — P. 304–307.
  35. *Pearlman D. S., Lemanske R. F. Jr.* Asthma (bronchial asthma): principles of diagnosis and treatment. In: *Allergy, asthma, and immunology from infancy to adulthood*, 3rd edn. / C. W. Bierman, D. S. Pearlman et al. (eds.) — Philadelphia: W. B. Saunders, 1996. — P. 484–497.
  36. *Strunk R. C.* The fatality-prone asthmatic child and adolescent // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1999. — Vol. 18. — P. 85–97.
  37. *Pajaryn M., Pajaryn M. J. et al.* Bronconeumopatas crónicas: una aproximación inicial a su diagnóstico y tratamiento // *Pediatr. Integ.* — 1996. — Vol. 2. — P. 147–159.
  38. *Warner J. O., Neijens H. J., Landau L. I. et al.* Asthma: a follow-up statement from an international asthma paediatric consensus group // *Arch. Dis. Child.* — 1992. — Vol. 67. — P. 240–248.
  39. *Pedersen S.* Management of acute asthma in children. In: *Manual of asthma management* / P. O'Byrne, N. C. Thompson (eds.). — London: W. B. Saunders, 1995. — P. 511–542.
  40. *Sly R. M.* Mortality from asthma // *J. Allergy Clin. Immunology*. — 1989. — Vol. 84. — P. 421–434.
  41. *Schuh S., Reisman J., Alshehri M. et al.* A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 689–694.
  42. *Warner J. O., Naspitz C. K., Cropp G. J. A.* Third international pediatric consensus statement on the management of childhood asthma // *Pediatr. Pulmonol.* — 1998. — Vol. 25. — P. 1–17.
  43. *Berman B. A., Ross R. N.* Exercise-induced bronchospasm — is it a unique clinical entity? // *Ann. Allergy*. — 1990. — Vol. 65. — P. 81–83.
  44. *Paton J. Y.* Management of chronic asthma in children. In: *Manual of asthma management* / P. O'Byrne, N. C. Thompson (eds.). — London: W. B. Saunders, 1995. — P. 432–510.
  45. *Morton A. R., Ogle S. L., Fitch K. D.* Effects of nedocromil sodium, cromolyn sodium, and a placebo in exercise-induced asthma // *Ann. Allergy*. — 1992. — Vol. 68. — P. 143–146.
  46. *Giffin F., Greenough A.* Relationship between lung function results in the first year of life and respiratory morbidity in early childhood in patients born prematurely // *Pediatr. Pulmonol.* — 1994. — Vol. 18. — P. 290–294.
  47. *Stewart E. J., Cinnamon M. J., Siddiqui R., Nicholls D. P., Stanford C. F.* Effect of a heat and moisture retaining mask on exercise induced asthma // *BMJ*. — 1992. — Vol. 304. — P. 479–480.
  48. *Chen Y. Z.* National Cooperation Group on Childhood Asthma. A national-wide survey in China on prevalence of asthma in urban children // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. — 2003. — Vol. 41. — P. 123–127.
  49. *Wright A. L., Holberg C. J., Morgan W. J. et al.* Recurrent cough in childhood and its relation to asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1996. — Vol. 153. — P. 1259–1265.
  50. *Johnson D., Osborn L. M.* Cough variant asthma: a variant of the clinical literature // *Asthma*. — 1991. — Vol. 28. — P. 85–90.
  51. *Parks D. P., Ahrens R. C., Humphries C. T., Weinberger M. M.* Chronic cough in childhood: approach to diagnosis and treatment // *J. Pediatr.* — 1989. — Vol. 115. — P. 856–862.
  52. *Chanarin N., Howarth P. H.* Special problems: allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: *Manual of asthma management* / P. O'Byrne, N. C. Thompson (eds.). — London: W. B. Saunders, 1995. — P. 607–620.

53. *Caballero T., Ferrer A., Diaz-Pena J. M. et al.* Childhood allergic bronchopulmonary aspergillosis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 95. — P. 1044–1047.
54. *Shakib F., Smith S.J.* In vitro basophil histamine-releasing activity of circulating IgG1 and IgG4 antibodies from asthma patients and the demonstration that anti-IgE modulates allergen-induced basophil activation // *Clin. Exp. Allergy.* — 1994. — Vol. 24. — P. 270–275.
55. *Maiz L., Cuevas M., Quirce S., Pacheco A., Escobar H.* Allergic bronchopulmonary aspergillosis with low serum IgE levels in a child with cystic fibrosis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997. — Vol. 100. — P. 431–432.
56. *Moreno-Ancillo A., Diaz-Pena J. M., Ferrer A. et al.* Allergic bronchopulmonary cladosporiosis in a child // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1996. — Vol. 97. — P. 714–715.
57. *Wang J. L., Patterson R., Mintzer R., Roberts M., Rosenberg M.* Allergic bronchopulmonary aspergillosis in pediatric practice // *J. Pediatr.* — 1979. — Vol. 94. — P. 376–381.
58. *Guilbert T. W., Morgan W. J., Krawiec M. et al.* The Prevention of Early Asthma in Kids study: Design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network // *Control Clin. Trials.* — 2004. — Vol. 25. — P. 286–310.
59. *Baker J. W., Mellon M., Wald J. et al.* A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants // *Pediatrics.* — 1999. — Vol. 103. — P. 414–421.
60. *Teper A. M., Colom A. J., Kofman C. D. et al.* Effects of inhaled fluticasone propionate in children less than 2 years old with recurrent wheezing // *Pediatr. Pulmonol.* — 2004. — Vol. 37. — P. 111–115.
61. *Nielsen K. G., Bisgaard H.* The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 162. — P. 1500–1506.
62. *Pao C. S., McKenzie S. A.* Randomized controlled trial of fluticasone in preschool children with intermittent wheeze // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 166. — P. 945–949.
63. *Tasche M. J., van der Wouden J. C., Utjen J. H. et al.* Randomised placebo-controlled trial of inhaled sodium cromoglycate in 1–4-year-old children with moderate asthma // *Lancet.* — 1997. — Vol. 350. — P. 1060–1064.
64. *van der Wouden J. C., Tasche M. J., Bernsen R. M. et al.* Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2003. — CD002173.
65. *Castro-Rodriguez J. A., Rodrigo G. J.* Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: A systematic review with meta-analysis // *J. Pediatr.* — 2004. — Vol. 145. — P. 172–177.
66. *Cates C. J., Crilly J. A., Rowe B. H.* Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — CD000052.
67. *Everard M. L., Bara A., Kurian M. et al.* Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2005. — CD001279.
68. *Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in children 5 years and younger, 2008.*
69. *Szefler S. J., Baker J. W., Uryniak T., Goldman M., Silkoff P. E.* Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 120. — P. 1043–1050.
70. *Bisgaard H., Gillies J., Groenewald M., Maden C.* The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: A dose comparison study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 160. — P. 126–131.
71. *Asthma Management Handbook. National Asthma Council Australia 2006: www.nationalasthma.org.au/cms/index.php.*
72. *McGarvey L. P. A., Heaney L. G., MacMahon J.* A retrospective survey of diagnosis and management of patients presenting with chronic cough to a general chest clinic // *Int. J. Clin. Pract.* — 1998. — Vol. 52. — P. 158–161.
73. *Curley F. J., Irwin R. S., Pratter M. R. et al.* Cough and the common cold // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1988. — Vol. 138. — P. 305–311.
74. *Johnston S. L., Holgate S. T.* Epidemiology of respiratory tract infections. In: *Viral other infections of the human respiratory tract / S. Myint, D. Taylor-Robinson (eds).* — London: Chapman & Hall, 1996.

75. *Eccles R., Loose I., Jawad M. et al.* Effects of acetylsalicylic acid on sore throat pain and other pain symptoms associated with acute upper respiratory tract infection // *Pain. Med.* — 2003. — Vol. 4. — P. 118–124.
76. *Fujimura M., Kasahara K., Kamio Y. et al.* Female gender as a determinant of cough threshold to inhaled capsaicin // *Eur. Respir. J.* — 1996. — Vol. 9. — P. 1624–1626.
77. *Morice A.H., Kastelik J.A.* Cough — 1: Chronic cough in adults // *Thorax.* — 2003. — Vol. 58. — P. 901–907.
78. *Janson C., Chinn S., Jarvis D. et al.* Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey // *Eur. Respir. J.* — 2001. — Vol. 18. — P. 647–654.
79. *Everett C.F., Ojoo J.C., Thompson R.H. et al.* A questionnaire survey of individuals complaining of chronic cough (abstract) // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 167(Suppl.). — A316.
80. *O'Connell F., Thomas V.E., Studham J.M. et al.* Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection // *Respir. Med.* — 1996. — Vol. 90. — P. 279–286.
81. *Everett C.F., Morice A.H.* Clinical history in gastroesophageal cough // *Respir. Med.* — 2006.
82. *Yeo W.W., Foster G., Ramsay L.E.* Prevalence of persistent cough during long-term enalapril treatment: controlled study versus nifedipine // *Q. J. Med.* — 1991. — Vol. 80. — P. 763–770.
83. *Pauwels R.A., Buist A.S., Ma P. et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary // *Respir. Care.* — 2001. — Vol. 46. — P. 798–825.
84. *Smyrniotis N.A., Irwin R.S., Curley F.J.* Chronic cough with a history of excessive sputum production. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy // *Chest.* — 1995. — Vol. 108. — P. 991–997.
85. *Hopwood P., Stephens R.J.* Symptoms at presentation for treatment in patients with lung cancer: implications for the evaluation of palliative treatment. The Medical Research Council (MRC) Lung Cancer Working Party // *Br. J. Cancer.* — 1995. — Vol. 71. — P. 633–636.
86. *Birkebaek N.H., Kristiansen M., Seefeldt T. et al.* Bordetella pertussis and chronic cough in adults // *Clin. Infect. Dis.* — 1999. — Vol. 29. — P. 1239–1242.
87. *Haider A.W., Larson M.G., O'Donnell C.J. et al.* The association of chronic cough with the risk of myocardial infarction: the Framingham Heart Study // *Am. J. Med.* — 1999. — Vol. 106. — P. 279–284.
88. *Birring S.S., Brightling C.E., Symon F.A. et al.* Idiopathic chronic cough: association with organ specific autoimmune disease and bronchoalveolar lymphocytosis // *Thorax.* — 2003. — Vol. 58. — P. 1066–1070.
89. *Koufman J.A.* The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury // *Laryngoscope.* — 1991. — Vol. 101. — P. 1–78.
90. *Celli B.R., MacNee W.* Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // *Eur. Respir. J.* — 2004. — Vol. 23. — P. 932–946.
91. *Packham S.* The sensitivity of high resolution computed tomography and flexible bronchoscopy in the diagnosis of chronic cough (abstract) // *Eur. Respir. J. Suppl.* — 2002. — Vol. 20. — P. 450.
92. *Brightling C.E., Ward R., Goh K.L. et al.* Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 160. — P. 406–410.
93. *Cheriyian S., Greenberger P.A., Patterson R.* Outcome of cough variant asthma treated with inhaled steroids // *Ann. Allergy.* — 1994. — Vol. 73. — P. 478–480.
94. *Dicpinigaitis P.V., Dobkin J.B., Reichel J.* Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma // *J. Asthma.* — 2002. — Vol. 39. — P. 291–297.
95. *Brightling C.E., Ward R., Wardlaw A.J. et al.* Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis // *Eur. Respir. J.* — 2000. — Vol. 15. — P. 682–686.
96. *Koh Y.Y., Jeong J.H., Park Y. et al.* Development of wheezing in patients with cough variant asthma during an increase in airway responsiveness // *Eur. Respir. J.* — 1999. — Vol. 14. — P. 302–308.

97. Ferrari M., Olivieri M., Sembenini C. et al. Tussive effect of capsaicin in patients with gastroesophageal reflux without cough // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1995. — Vol. 151. — P. 557-561.
98. Chernow B., Johnson L. F., Janowitz W. R. et al. Pulmonary aspiration as a consequence of gastroesophageal reflux: a diagnostic approach // *Dig. Dis. Sci.* — 1979. — Vol. 24. — P. 839-844.
99. Irwin R. S., French C. L., Curley F. J. et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects // *Chest.* — 1993. — Vol. 104. — P. 1511-1517.
100. Pratter M. R., Bartter T., Akers S. et al. An algorithmic approach to chronic cough // *Ann. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 119. — P. 977-983.
101. Novitsky Y. W., Zawacki J. K., Irwin R. S. et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: efficacy of antireflux surgery // *Surg. Endosc.* — 2002. — Vol. 16. — P. 567-571.
102. Irwin R. S. et al. Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest.* — 2006. — Vol. 129. — P. 1-292.
103. Gawchik S., Goldstein S., Prenner B. et al. Relief of cough and nasal symptoms associated with allergic rhinitis by mometasone furoate nasal spray // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2003. — Vol. 90. — P. 416-421.
104. McGarvey L. P., Heaney L. G., Lawson J. T. et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol // *Thorax.* — 1998. — Vol. 53. — P. 738-743.
105. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care // *Thorax.* — 2004. — Vol. 59(Suppl. 1). — P. 1-232.
106. Morice A. H., McGarvey L., Pavord I. et al. BTS guidelines. Recommendations for the management of cough in adults // *Thorax.* — 2006. — Vol. 61(1). — P. 1-24.
107. Chang A. B. Cough: are children really different to adults? // *Cough.* — 2005. — Vol. 1. — P. 7. <http://www.coughjournal.com/content/1/1/7>.
108. Shields M. D., Bush A., Everard M. L., McKenzie S., Primhak R. Recommendations for the assessment and management of cough in children // *Thorax.* — 2007. — Vol. 63(3). — P. 1-15.
109. Hay A. D., Schroeder K., Fahey T. Acute cough in children. 10-minute consultation // *BMJ.* — 2004. — Vol. 328. — P. 1062.
110. Bernard D. W., Goepf J. G., Duggan A. K. et al. Is oral albuterol effective for acute cough in non-asthmatic children // *Acta. Paediatr.* — 1999. — Vol. 88. — P. 465-467.
111. Davies M. J., Fuller P., Picciotto A. et al. Persistent nocturnal cough: randomized controlled trial of high dose inhaled corticosteroids // *Arch. Dis. Child.* — 1999. — Vol. 81. — P. 38-44.
112. Murphy K. R. Allergic rhinitis in children: selecting an intranasal corticosteroid // *Pediatr. Asthma Allergy Immunol.* — 2005. — Vol. 18. — P. 216-229.
113. Kelly W. F., Oppenheimer J. J. Allergic and Environmental Asthma. Updated: Jun 17, 2009 <http://emedicine.medscape.com/article/137501-overview>.
114. Braman S. S. The global burden of asthma // *Chest.* — 2006. — Vol. 130(1 Suppl.). — P. 4-12.
115. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 26(5). — P. 948-968.
116. Bernstein I. L., Li J. T., Bernstein D. I. et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2008. — Vol. 100(3 Suppl. 3). — P. 1-148.
117. Juniper E. F., Kline P. A., Vanzielegthem M. A. et al. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1990. — Vol. 142(4). — P. 832-836.
118. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343(15). — P. 1054-1063.
119. Nelson H. S., Weiss S. T., Bleecker E. R., Yancey S. W., Dorinsky P. M. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol // *Chest.* — 2006. — Vol. 129(1). — P. 15-26.
120. Rabe K. F., Pizzichini E., Stallberg B. et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial // *Chest.* — 2006. — Vol. 129(2). — P. 246-256.
121. Pavord I. D., Jeffery P. K., Qiu Y. et al. Airway inflammation in patients with

- asthma with high-fixed or low-fixed plus as-needed budesonide/formoterol // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2009. — Vol. 123(5). — P. 1083–1089.
122. *Bruggenjurgen B., Reinhold T., Brehler R. et al.* Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2008. — Vol. 101(3). — P. 316–324.
  123. *Marcus P.* Incorporating anti-IgE (omalizumab) therapy into pulmonary medicine practice: practice management implications // *Chest.* — 2006. — Vol. 129(2). — P. 466–474.
  124. *Currie G. P., Lee D. K., Srivastava P.* Long-acting bronchodilator or leukotriene modifier as add-on therapy to inhaled corticosteroids in persistent asthma? // *Chest.* — 2005. — Vol. 128(4). — P. 2954–2962.
  125. *Levenson M.* Long-acting beta-agonists and adverse asthma events meta-analysis. Statistical briefing package for Joint Meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and Pediatric Advisory Committee. December 10–11, 2008. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4398b1001-FDA.pdf>.
  126. *Toskala E.* A contemporary review of sublingual immunotherapy // *Laryngoscope.* — 2009 Oct 5. [Epub ahead of print]
  127. *Casale T. B., Canonica G. W., Bousquet J. et al.* Recommendations for appropriate sublingual immunotherapy clinical trials // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2009 Sep 17. [Epub ahead of print]
  128. *Szczeklik A., Stevenson D. D.* Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 111(5). — P. 913–921.
  129. *Szczeklik A., Nizankowska E., Duplaga M.* Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma // *Eur Respir. J.* — 2000. — Vol. 16(3). — P. 432–436.
  130. *Szczeklik A., Sanak M., Nizankowska-Mogilnicka E., Kielbasa B.* Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2004. — Vol. 10(1). — P. 51–56.
  131. *Sampson A. P., Cowburn A. S., Sladek K. et al.* Profound over-expression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from aspirin-intolerant asthmatic patients // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 1997. — Vol. 113(1–3). — P. 355–357.
  132. *Szczeklik A., Sanak M.* Genetic mechanisms in aspirin-induced asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 161(2 Pt. 2). — P. 142–146.
  133. *Slepian I. K., Mathews K. P., McLean J. A.* Aspirin-sensitive asthma // *Chest.* — 1985. — Vol. 87(3). — P. 386–391.
  134. *Nizankowska E., Bestynuka-Krypel A., Cmiel A., Szczeklik A.* Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma // *Eur Respir. J.* — 2000. — Vol. 15(5). — P. 863–869.
  135. *Pleskow W. W., Stevenson D. D., Mathison D. A. et al.* Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1982. — Vol. 69(1 Pt. 1). — P. 11–19.
  136. *Crofford L. J.* Specific cyclooxygenase 2 inhibitors and aspirin-exacerbated respiratory disease // *Arthritis Res.* — 2003. — Vol. 5. — P. 25–27.
  137. *Pennington J. E.* Aspergillus lung disease // *Med. Clin. N. Am.* — 1980. — Vol. 64. — No. 3. — P. 475–490.
  138. *Greenberger P. A., Miller T. P., Roberts M. et al.* Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis // *Ann. Allergy* — 1993. — P. 333–338.
  139. *Hinson K. W. F., Moon A. J., Plummer N. S.* Bronchopulmonary aspergillosis, a review and report of eight new cases // *Thorax.* — 1952. — Vol. 7. — P. 317–328.
  140. *Rosenberg M., Patterson R., Mintzer R.* Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis // *Ann. Intern. Med.* — 1977. — Vol. 88. — P. 405–414.
  141. *Wang J. L. F., Patterson R., Roberts M. et al.* The management of allergic bronchopulmonary aspergillosis // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1979. — Vol. 120. — P. 87–92.
  142. *Glancy J. J., Elder J. L., McAleer R.* Allergic bronchopulmonary fungal disease without clinical asthma // *Thorax.* — 1981. — Vol. 36. — P. 345–349.
  143. *Rosenberg M., Mintzer R., Aaronson D. W. et al.* Allergic bronchopulmonary aspergillosis in three patients with normal chest X-ray films // *Chest.* — 1977. — Vol. 72. — P. 597–600.
  144. *Hellings P. W., Fokkens W. J.* Allergic rhinitis and its impact on otorhinolaryn-

- gology // Allergy. — 2006. — Vol. 61. — P. 636-664.
145. *Meltzer E. O., Hamilos D. L., Hadley J. A. et al.* Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 114. — P. 155-212.
  146. *Klossek J. M., Neukirch F., Pribil C. et al.* Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study // *Allergy.* — 2005. — Vol. 60. — P. 233-237.
  147. *Ragab S., Parikh A., Darby Y. C., Scadding G. K.* An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma // *Clin. Exp. Allergy.* — 2001. — Vol. 31. — P. 1385-1391.
  148. *Stevenson D. D., Hankammer M. A., Mathison D. A., Christiansen S. C., Simon R. A.* Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1996. — Vol. 98. — P. 751-758.
  149. *Hederos C. A., Janson S., Andersson H., Hedlin G.* Chest X-ray investigation in newly discovered asthma // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2004. — Vol. 15(2). — P. 163-165.
  150. *Brightling C. E., Monteiro W., Ward R. et al.* Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356(9240). — P. 1480-1485.
  151. *Halken S., Host A., Niklassen U. et al.* Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 111(1). — P. 169-176.
  152. *Francis H., Fletcher G., Anthony C. et al.* Clinical effects of air filters in homes of asthmatic adults sensitized and exposed to pet allergens // *Clin. Exp. Allergy.* — 2003. — Vol. 33(1). — P. 101-105.
  153. *Chalmers G. W., MacLeod K. J., Little S. A. et al.* Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma // *Thorax.* — 2002. — Vol. 57(3). — P. 226-230.
  154. *Kaur B., Anderson H. R., Austin J. et al.* Prevalence of asthma symptoms, diagnosis, and treatment in 12-14 year old children across Great Britain (international study of asthma and allergies in childhood, ISAAC UK) // *BMJ.* — 1998. — Vol. 316(7125). — P. 118-124.
  155. *Cooper S., Osborne J., Newton S. et al.* Effect of two breathing exercises (Buteyko and pranayama) in asthma: a randomised controlled trial // *Thorax.* — 2003. — Vol. 58(8). — P. 674-679.
  156. *McHugh P., Aitchison F., Duncan B., Houghton F.* Buteyko breathing technique for asthma: An effective intervention // *N. Z. Med. J.* — 2003. — Vol. 116(1187). — P. 710.
  157. *Blackhall K., Appleton S., Cates C. J.* Ionisers for chronic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3.* — London: John Wiley & Sons Ltd., 2003.
  158. North of England Evidence Based Guideline Development Project. The primary care management of asthma in adults. Newcastle upon Tyne: University of Newcastle upon Tyne, Centre for Health Services Research, 1999.
  159. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.2: ipratropium bromide. Edinburgh: SIGN; 2002. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>.
  160. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.4a: inhaled corticosteroid vs theophylline. Edinburgh: SIGN; 2002. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>.
  161. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.4c: inhaled corticosteroid vs leukotriene receptor antagonists. Edinburgh: SIGN; 2002. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>.
  162. *Adams N., Bestall J., Jones P. W.* Inhaled fluticasone propionate for chronic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3.* — London: John Wiley & Sons Ltd., 2001.
  163. *Adams N. P., Bestall J. B., Jones P. W.* Inhaled beclometasone versus placebo for chronic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3.* — London: John Wiley & Sons Ltd., 2001.
  164. *Carlsen K., Kamin W. et al.* The efficacy and safety of fluticasone propionate in very young children with persistent asthma symptoms // *Respir. Med.* — 2005. — Vol. 99(11). — P. 1393-1402.
  165. *Teper A. M., Kofman C. D. et al.* Effects of Inhaled Fluticasone Propionate in Children Less Than 2 Years Old with Recurrent Wheezing // *Pediatr. Pulmonol.* — 2004. — Vol. 37(2). — P. 111-115.
  166. *Gruber C., Illi S., Lau S., Nickel R. et al.* Transient suppression of atopy in early childhood is associated with high vaccination coverage // *Pediatrics.* — 2003. — Vol. 111(3). — P. 282-288.

167. *Ram F. S., Jones A., Fay J. K.* Primary care based clinics for asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. — London: John Wiley & Sons Ltd., 2003.
168. *Edwards A. S. M.* The clinical efficacy of inhaled nedocromil sodium (Tilade) in the treatment of asthma // *Eur. Respir. J.* — 1993. — Vol. 6(1). — P. 35–41.
169. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.24a: Other preventor therapies — Chromones in children aged 5–12. Edinburgh: SIGN; 2005. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>.
170. *van Ganse E., Kaufman L., Derde M. P. et al.* Effects of antihistamines in adult asthma: a meta-analysis of clinical trials // *Eur. Respir. J.* — 1997. — Vol. 10(10). — P. 2216–2224.
171. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.4d: leukotriene receptor antagonists with short-acting beta-agonists. Edinburgh: SIGN; 2002. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>.
172. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.11b: Add-on drugs for inhaled steroids: long acting or oral B2 agonists. Edinburgh: SIGN; 2002. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>.
173. *Becker A. B., Simons F. E.* Formoterol, a new long-acting selective beta 2-adrenergic receptor agonist: double-blind comparison with salbutamol and placebo in children with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1989. — Vol. 84(6 Pt. 1). — P. 891–895.
174. *Ducharme F. M.* Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence // *BMJ.* — 2003. — Vol. 362(7390). — P. 621.
175. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.8c: Children with poor asthma control on ICS — is addition of leukotriene receptor antagonists helpful? Edinburgh: SIGN; 2002. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>.
176. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.11d: Add-on drugs for inhaled steroids: theophylline, beclometasone dipropionate, budesonide. Edinburgh: SIGN; 2002. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>.
177. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.22: Combined therapy of inhaled steroids and long acting B2 agonists. Edinburgh: SIGN; 2002. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>.
178. *Covar R. A., Spahn J. D., Martin R. J. et al.* Safety and application of induced sputum analysis in childhood asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 114(3). — P. 575–582.
179. *Humbert M., Beasley R., Ayres J. et al.* Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE // *Allergy.* — 2005. — Vol. 60(3). — P. 309–316.
180. *Bousquet J. et al.* The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma // *Allergy.* — 2005. — Vol. 60(3). — P. 302–308.
181. *Holgate S., Chuchalin A. G., Hebert J. et al.* Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma // *Clin. Exp. Allergy.* — 2004. — Vol. 34(4). — P. 632–638.
182. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.3d: Leukotriene receptor antagonists in exercise induced asthma. Edinburgh: SIGN; 2002. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>.
183. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.3a: Long acting B2 agonists in exercise induced asthma. Edinburgh: SIGN; 2002. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>.
184. *McFadden E. R. Jr., Lyons H. A.* Arterial-blood gas tension in asthma // *N. Engl. J. Med.* — 1968. — Vol. 278(19). — P. 1027–1032.
185. British Thoracic Society. Guideline for emergency oxygen use in adult patients // *Thorax.* — 2008. — Vol. 63(Suppl. 6). — P. 68.
186. *Cates C. J., Rowe B. H., Bara A., Crilly J. A.* Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3. — London: John Wiley & Sons Ltd., 2001.
187. *McFadden E. R. Jr.* Critical appraisal of the therapy of asthma — an idea whose time has come // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1986. — Vol. 133(5). — P. 723–724.
188. *Rossing T. H., Fanta C. H., Goldstein D. H., Snapper J. R., McFadden E. R. Jr.*



- Emergency therapy of asthma: comparison of the acute effects of parenteral and inhaled sympathomimetics and infused aminophylline // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1980. — Vol. 122(3). — P. 365-371.
189. *Cates C. J., Crilly J. A., Rowe B. H.* Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2.
190. *Rowe B. H., Spooner C., Ducharme F. M., Bretzlaff J. A., Bota G. W.* Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3.* — London: John Wiley & Sons Ltd., 2001.
191. *Rowe B. H., Spooner C. H., Ducharme F. M., Bretzlaff J. A., Bota G. W.* Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3.* — London: John Wiley & Sons Ltd., 2001.
192. *Lanes S. F., Garrett J. E., Wentworth C. E., Fitzgerald J. M., Karpel J. P.* The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials // *Chest.* — 1998. — Vol. 114(2). — P. 365-372.
193. *Mohammed S., Goodacre S.* Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis // *Emerg. Med. J.* — 2007. — Vol. 24(12). — P. 823-830.
194. *Blitz M., Blitz S., Beasley R., Diner B. M et al.* Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4.
195. *Schuh S., Parkin P., Rajan A. et al.* High- versus low-dose, frequently administered, nebulised albuterol in children with severe, acute asthma // *Pediatrics.* — 1989. — Vol. 83(4). — P. 513-518.
196. *Plotnick L. H., Ducharme F. M.* Combined inhaled anticholinergic agents and beta-2-agonists for initial treatment of acute asthma in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3.* — London: John Wiley & Sons Ltd., 2001.
197. *Manser R., Reid D., Abramson M.* Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3.* — London: John Wiley & Sons Ltd., 2001.
198. *Hatton M. Q., Vathenen A. S., Allen M. J., Davies S., Cooke N. J.* A comparison of 'abruptly stopping' with 'tailing off' oral corticosteroids in acute asthma // *Respir. Med.* — 1995. — Vol. 89(2). — P. 101-104.
199. *Parameswaran K., Belda J., Rowe B. H.* Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3.* — London: John Wiley & Sons Ltd., 2001.
200. *Fox G. F., Marsh M. J., Milner A. D.* Treatment of recurrent acute wheezing episodes in infancy with oral salbutamol and prednisolone // *Eur. J. Pediatr.* — 1996. — Vol. 155(6). — P. 512-516.
201. *Closa R. M., Ceballos J. M., Gomez-Papi A. et al.* Efficacy of bronchodilators administered by nebulizers versus spacer devices in infants with acute wheezing // *Pediatr. Pulmonol.* — 1998. — Vol. 26(5). — P. 344-348.
202. *Daugbjerg P., Brenoe E., Forchhammer H. et al.* A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 months of age // *Acta Paediatrica.* — 1993. — Vol. 82(6-7). — P. 547-551.
203. *Everard M. L., Bara A., Kurian M., Elliott T. M., Ducharme F.* Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3.* — London: John Wiley & Sons Ltd., 2001.
204. *Kramer M. S., Kakuma R.* Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3.* — London: John Wiley & Sons Ltd., 2006.
205. *Perrio M., Wilton L., Shakir S.* A modified prescription-event monitoring study to assess the introduction of Seretide Evohaler in England: an example of studying risk monitoring in pharmacovigilance // *Drug Saf.* — 2007. — Vol. 30(8). — P. 681-695.
206. *Schatz M., Zeiger R. S., Harden K. et al.* The safety of asthma and allergy medications during pregnancy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997. — Vol. 100(3). — P. 301-306.
207. *Stenius-Aarniala B. S., Hedman J., Terano K. A.* Acute asthma during pregnancy // *Thorax.* — 1996. — Vol. 51(4). — P. 411-414.
208. *Fitzsimons R., Greenberger P. A., Patterson R.* Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for

- severe asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1986. — Vol. 78(2). — P. 349–353.
209. *Bracken M. B., Triche E. W., Belanger K. et al.* Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies // *Obstetr. Gynecol.* — 2003. — Vol. 102(4). — P. 739–752.
210. *Nibhanipudi K., Hassen G. W., Smith A.* Beneficial effects of warmed humidified oxygen combined with nebulized albuterol and ipratropium in pediatric patients with acute exacerbation of asthma in winter months // *J. Emerg. Med.* — 2008 Dec 3. [Epub ahead of print]
211. *Gelb A. F., Karpel J., Wise R. A. et al.* Bronchodilator efficacy of the fixed combination of ipratropium and albuterol compared to albuterol alone in moderate-to-severe persistent asthma // *Pulm. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 21(4). — P. 630–636.
212. *Tasche M. J., Uijen J. H., Bernsen R. M., de Jongste J. C., van der Wouden J. C.* Inhaled disodium cromoglycate (DSCG) as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review // *Thorax.* — 2000. — Vol. 55(11). — P. 913–920.
213. *Guevara J. P., Ducharme F. M., Keren R., Nihtianova S., Zorc J.* Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — Vol. 2. — CD003558.
214. *Spooner C. H., Saunders L. D., Rowe B. H.* Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — Vol. 2.
215. *Kasper L., Sladek K., Duplaga M. et al.* Prevalence of asthma with aspirin hypersensitivity in adult population of Poland // *Allergy.* — 2003. — Vol. 58. — P. 1064–1066.
216. *Jenkins C., Costello J., Hodge L.* Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice // *Br. Med. J.* — 2004. — Vol. 328. — P. 43.
217. *Kowalski M. L., Makowska J. S.* Аспирин-зависимые заболевания органов дыхания. Современные подходы к лечению // *Астма.* — 2006. — Т. 7. — № 1–2. — С. 13–24.
218. *Kowalski M. L., Bienkiewicz B., Kordek P. et al.* Nasal polyposis in aspirin-hypersensitive patients with asthma (aspirin triad) and aspirin-tolerant patients // *Allergy Clin. Immunol Int. J. World Allergy Org.* — 2003. — Vol. 6. — P. 246–250.
219. *White A. A., Stevenson D. D., Simon R. A.* The blocking effect of essential controller medications during aspirin challenges in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2005. — Vol. 95. — P. 330–335.
220. *Bianco S. R., Robuschi M., Petrini G.* Aspirin induced tolerance in aspirin asthma detected by a new challenge test // *IRCS J. Med. Sci.* — 1977. — Vol. 5. — P. 129.
221. *Melillo G., Padovano A., Cocco G., Masi C.* Dosimeter inhalation test with lysine acetylsalicylate for the detection of aspirin-induced asthma // *Ann. Allergy.* — 1993. — Vol. 71. — P. 61–65.
222. *Picado C., Ramis I., Rosello J. et al.* Release of peptide leukotriene into nasal secretions after local instillation of aspirin in sensitive asthmatic patients // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1992. — Vol. 145. — P. 59–63.
223. *Kowalski M. L., Makowska J.* Use of non steroidal anti-inflammatory drugs in patients with aspirin-hypersensitivity: Safety of cyclooxygenase-2 inhibitors // *Treatments Resp. Med.* — 2006.
224. *Фаскаров P. С.* Лечение бронхиальной астмы у беременных // *Качество жизни. Медицина.* — 2007. — № 1(18). — С. 50–55.
225. *Murphy V. E., Gibson P. G., Smith R., Clifton V. L.* Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications // *Eur. Resp. J.* — 2005. — Vol. 25(4). — P. 731–750.
226. *Генне Н. А., Ревякина В. А.* Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTALL // *Атмосфера.* — 2008. — № 1(28). — С. 60–68.
227. *Kim D., Glaum M., Lockey R.* Evaluation of combination long-acting beta-2 agonists and inhaled glucocorticosteroids for treatment of asthma // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* — 2009. — Vol. 5(8). — P. 933–940.
228. *Lindmark B.* Differences in the pharmacodynamics of budesonide/formoterol and salmeterol/fluticasone reflect differences in their therapeutic usefulness in asthma // *Ther. Adv. Respir. Dis.* — 2008. — Vol. 2(5). — P. 279–299.
229. *Muche-Borowski C., Kopp M., Reese I. et al.* Allergy Prevention // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2009. — Vol. 106(39). — P. 625–631.

## Крапивница

### Коды по МКБ-10:

- L50** Крапивница.
- L50.0** Аллергическая крапивница.
  - L50.1** Идиопатическая крапивница.
  - L50.2** Крапивница, вызванная воздействием низкой или высокой температуры.
  - L50.3** Дермографическая крапивница.
  - L50.4** Вибрационная крапивница.
  - L50.5** Холинергическая крапивница.
  - L50.6** Контактная крапивница.
  - L50.8** Другая крапивница.
  - L50.9** Крапивница неуточненная.
- L56.3** Солнечная крапивница.
- T78.3** Гигантская крапивница/ангионевротический отек.
- P83.8** Крапивница новорожденного.
- L28.2** Папулезная крапивница.
- T80.6** Сывороточная крапивница.

### 3.3.1. Особенности

Крапивница (от лат. *urtica* — крапива) — группа заболеваний, основным клиническим симптомом которой являются преходящие зудящие высыпания (чаще волдырные и эритематозные) размером от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, четко отграниченные и возвышающиеся над поверхностью кожи.

Крапивницей страдает 15–25% общей популяции, при этом острая крапивница составляет более 60% всех случаев. При быстром и самопроизвольном разрешении эпизода болезни пациенты обычно не обращаются за медицинской помощью [16].

Острая крапивница чаще встречается у детей и подростков, а хроническая — у взрослых. Хроническую

крапивницу отмечают почти в 30% случаев, чаще у женщин среднего возраста [142, 143], заболевание может носить семейный (наследственный) характер [144]. В 50% случаев крапивница протекает изолированно, у 40% больных крапивницей развивается АО, у 10% — АО без крапивницы [6].

У 30–50% больных хроническая крапивница/АО имеют аутоиммунную этиологию и могут быть связаны с другими аутоиммунными заболеваниями, например с тиреоидитом [5].

У 20% пациентов с хронической идиопатической крапивницей симптомы заболевания сохраняются на протяжении последующих 10 лет [80].

В 90% случаев причина хронической рецидивирующей крапивницы у взрослых остается неизвестной [63].

### 3.3.2. Этиология

#### Пищевые продукты

Пищевые продукты обычно не являются причиной крапивницы/АО, если

отсутствует временная связь между появлением симптомов заболевания и контактом или употреблением опреде-

ленного пищевого продукта<sup>Р</sup>, хотя пациенты часто обращаются за медицинской помощью, подразумевая наличие этой связи. Вместе с тем употребление некоторых причинно-значимых продуктов может приводить к развитию острого интермиттирующего заболевания, особенно у детей [59].

Острая крапивница часто развивается при употреблении рыбы (чаще трески), морепродуктов, коровьего молока, арахиса и орехов, яиц, фруктов и некоторых других пищевых продуктов. Реакции протекают в 55% случаев по IgE-связанному механизму и в 75% — по неспецифическим механизмам [59, 60].

В некоторых случаях для появления симптомов заболевания необходимо присутствие других провоцирующих факторов; например, к возникновению крапивницы и анафилаксии может приводить употребление пищевых продуктов (например, пшеничного хлеба) вслед за физической нагрузкой [7]. В этом случае у пациента часто обнаруживаются атопические заболевания в анамнезе, а кожные тесты и специфические IgE положительны к подозреваемому продукту.

У детей ПА обычно связана с острой крапивницей и лишь менее чем в 2% всех случаев заболевания — с хронической [15].

Пищевые добавки/консерванты не являются причиной IgE-зависимой хронической крапивницы. И хотя в некоторых исследованиях утверждается иное [29, 30], тем не менее такие случаи крайне редки и сомнительны.

Некоторые пищевые продукты обладают гистаминлиберирующими свойствами и при употреблении в достаточном количестве могут воздействовать на тучные клетки по неспецифическому механизму, приводя к возникновению волдырей у несенсибилизированных пациентов. Такого рода реакции

обычно называют псевдоаллергическими [57, 62].

### Лекарственные средства

Применение определенных ЛС может вызывать острую или хроническую крапивницу и/или АО, поэтому у пациентов с крапивницей всегда необходим сбор подробного лекарственного анамнеза (рис. 3.18 и 3.19). В некоторых случаях крапивница может начинаться через несколько дней или недель после окончания лечения, например через 14 дней после окончания терапии пенициллином [31].

Часто реакции вызваны приемом антибиотиков и НПВС [61]. Использование некоторых ЛС (чаще аспирин и других НПВС) может приводить к возникновению крапивницы, протекающей по псевдоаллергическим механизмам [59, 61].

### Контактная крапивница

Контактная крапивница является аллергической реакцией, возникающей в результате контакта кожи пациента с причинно-значимым веществом (например, в профессиональных условиях). Волдырные высыпания появляются в месте воздействия провоцирующего фактора, что всегда очевидно (например, при аллергии к латексу).

Ингаляционные аллергены могут вызывать крапивницу из-за наличия перекрестной реактивности с пищевыми аллергенами (при употреблении причинно-значимого пищевого продукта) или при прямом контакте с кожей, особенно у детей с АтД и у пациентов с выраженной сенсибилизацией к пыльцевым аллергенам [60].

### Укусы/ужаления насекомых

Яд перепончатокрылых насекомых бывает частой причиной острой крапивницы. Высыпания при укусах/



Рис. 3.18. Крапивница



Рис. 3.19. Ангионевротический отек

33

ужалениях насекомых в некоторых случаях могут оставаться длительное время и разрешаются лишь спустя 24 ч и более.

Симптомы крапивницы могут быть частью системной реакции на яд при ужалении перепончатокрылых насекомых и иногда служат предвестником потенциально фатальных анафилактических реакций [81].

### Неаллергическое высвобождение медиаторов

Крапивница может протекать по иммунному неаллергическому механизму (IgE-несвязанному) при применении различных ЛС, например аспирина, НПВС, опиатов, антибиотиков (чаще полимиксина, ципрофлоксацина, рифампицина, ванкомицина и др.), определенных ядов и рентгеноконтрастных

веществ, которые в некоторых случаях оказывают прямое действие на тучные клетки и базофилы и вызывают секрецию медиаторов.

Несмотря на отсутствие достаточных доказательств, некоторые авторы считают, что определенные пищевые продукты или напитки (например, рыба, красное вино) могут приводить к возникновению крапивницы по неаллергическому механизму из-за содержания гистидина, гомологичного гистамину [15].

### Сопутствующие заболевания

Предполагается, что некоторые сопутствующие заболевания могут быть причиной или провоцирующим фактором возникновения крапивницы и АО.

- Инфекционные заболевания. Была показана связь крапивницы и определенных вирусных инфекций, таких как вирусы гепатитов (А, В, С), Эпштейна—Барр и простого герпеса. В некоторых исследованиях также указывается на появление крапивницы при хронических паразитарных инфекциях. Как возможные причины крапивницы предполагаются синусит, кожные грибковые и другие инфекционные заболевания. Такие случаи были описаны в литературе, но требуют подтверждения в дальнейших исследованиях [32–35, 60, 63–65].
- Роль *Helicobacter pylori* как возможной причины хронической крапивницы рассматривалась в нескольких исследованиях, но связь между этими двумя состояниями сомнительна, учитывая, например, наличие инфекции *H. pylori* у детей при отсутствии симптомов крапивницы [6]. В некоторых работах показано, что у ряда пациентов с хронической крапивницей и язвенной болезнью, обусловленной *H. pylori*, лечение инфекции антибиотиками приводило не только к заживлению язв, но и к

исчезновению крапивницы, но все-таки в большинстве исследований связь данной инфекции с хронической крапивницей не подтверждалась [147, 148].

- Гормональные причины: опухоли эндокринной системы (редко), патология яичников (редко), применение пероральных контрацептивов [6].
- Криоглобулинемии (например, связанные с гепатитом С, хроническим лимфолейкозом).
- Сывороточная болезнь.
- Системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит или другие аутоиммунные заболевания [82].
- Злокачественные заболевания лимфоретикулярной системы (например, хронический лимфолейкоз) [83].
- Было описано появление крапивницы у пациентов с гипотиреозом и гипертиреозом, а также у пациентов с эутиреозом и высоким титром анти-тиреоидных антител [36].

### Физические причины (физическая крапивница)

Воздействие некоторых физических стимулов может приводить к появлению крапивницы и АО (табл. 3.73). Среди этих факторов наиболее важные следующие:

- Холод.
- Давление (ответ на давление может быть отсроченным).
- Солнечный свет.
- Вода.
- Вибрация.
- Уртикарный дермографизм (может встречаться как изолированное состояние, так и у пациентов с хронической идиопатической крапивницей). Было описано три типа дермографической крапивницы (дермографизма) в зависимости от времени появления волдыря и эритемы при раздражении кожи: 1) не-

медленная (наиболее частая) — с началом через 2–5 мин и продолжительностью 30 мин, 2) средняя — с началом через 30 мин — 2 ч и продолжительностью 3–9 ч и 3) поздняя (редкая) — с началом через 4–6 ч и продолжительностью до 2 дней [69].

• Физическая нагрузка.

Таблица 3.73. Частота встречаемости форм физической крапивницы [60]

Форма физической крапивницы	Частота встречаемости, %
Идиопатическая	80
Дермографическая	9
Холинергическая	5
Холодовая	3
Замедленная от давления	1
Солнечная	1
Другие формы	1

### Хроническая идиопатическая крапивница

Крапивница определяется как идиопатическая, если причина не обнаруживается после тщательного анализа данных анамнеза, физического обследования и результатов лабораторных исследований.

Около 90% случаев хронической крапивницы относят к идиопатическим [39]. В некоторых исследованиях предполагается аутоиммунная природа в 40–60% случаев идиопатической крапивницы [39]. У 25–60% пациентов обнаружили аутоантитела, направленные против высокоаффинных IgE-рецепторов и молекул IgE [40]. Роль этих аутоантител пока до конца неизвестна. В других эпизодах идиопатической крапивницы причина остается неясной.

### 3.3.3. Патогенез

Крапивница (и иногда сопровождающий ее АО) может протекать по иммунным (I–IV тип реакций) и неиммунным механизмам [52, 54].

II и III типы реакций встречаются реже, чем I тип. Ряд исследователей предполагают, что некоторые формы хронической крапивницы протекают по IV типу реакций с выделением IL-3 и IL-5, которые активируют дегрануляцию тучных клеток и участвуют в привлечении эозинофилов [50].

#### I тип иммунных реакций (IgE-связанные)

Гистамин считается одним из самых важных медиаторов, участвующих в патогенезе крапивницы, протекающей по I типу иммунных реакций [56]. При крапивнице часто можно обнаружить классическую

триаду Льюиса (Th. Lewis, 1871–1945, англ. кардиолог) — комплекс последовательно развивающихся реакций, вызванных подкожной инъекцией гистамина и обусловленных его действием на  $H_1$ - и  $H_2$ -рецепторы: ограниченная эритема, вызванная местным расширением капилляров, ее распространение за счет расширения артериол и образование волдыря вследствие увеличения проницаемости сосудов кожи.

Тучные клетки являются главными гистаминвыделяющими клетками кожи и содержат высокоаффинные рецепторы IgE [17]. Иммунная реакция обусловлена связыванием молекул IgE с рецепторами тучных клеток, что при повторном контакте с аллергеном приводит к дегрануляции, выделению гистамина и других медиаторов и разви-

тию типичных высыпаний на коже и слизистых оболочках.

По I типу иммунных реакций протекает крапивница, связанная с ПА к коровьему молоку, яйцам, рыбе, пшенице и другим пищевым продуктам [55].

Медиаторы (в т.ч. и гистамин) могут выделяться и по неаллергическим механизмам (например, дегрануляция тучных клеток под воздействием нейрорепептидов) [18].

Другие воспалительные клетки также участвуют в развитии процесса путем секреции цитокинов и хемокинов. Базофилы, как и тучные клетки, содержат высокоаффинные IgE-рецепторы и могут участвовать в патогенезе заболевания [19].

У пациентов с хронической идиопатической крапивницей предполагается наличие структурных или функциональных дефектов тучных клеток или базофилов [20, 21], которые ответственны за развитие заболевания, но роль этих дефектов до конца еще не изучена.

### II тип иммунных реакций

При втором типе реакций происходит связывание и активация IgG- или IgM-антителами комплемента и прямая активация тучных клеток и их дегрануляция. По этому механизму протекает физическая, холинергическая и дермографическая формы крапивницы [55].

### III тип иммунных реакций

III тип реакций протекает с образованием ЦИК, активацией комплемента по классическому пути и системы кинина и анафилатоксина. Данный механизм наблюдается при уртикарном васкулите, криоглобулинемии, наследственных дефектах комплемента, миеломе, дерматомиозите и других заболеваниях [55].

Активация комплемента по альтернативному пути может быть результатом действия ядов, антигенов,

рентгеноконтрастных веществ, полисахаридов и липополисахаридов клеточной оболочки грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и также проявляется в некоторых случаях симптомами крапивницы [52].

### **Крапивница и ангионевротический отек, протекающие по иммунным механизмам [53]**

- IgE-связанная крапивница, вызываемая пищей, ингаляционными аллергенами, ядом перепончатокрылых насекомых и т.д.
- Анафилаксия и крапивница, связанные с физической нагрузкой.
- Физическая крапивница, вызываемая холодом, солнечными лучами, давлением, вибрацией и т.д.
- IgE-несвязанная крапивница.
- Крапивница, связанная с ЦИК.
- Сывороточная болезнь.
- Крапивница, вызванная инфекцией.

### Неиммунные механизмы

Некоторые ЛС (например, аспирин и НПВС) за счет прямого действия на тучные клетки могут приводить к высвобождению гистамина и развитию симптомов крапивницы.

Неиммунная активация тучных клеток была продемонстрирована при некоторых типах идиопатической, тепло- и холодозависимой, а также холинергической крапивницы [57].

При мастоцитозе или пигментной крапивнице симптомы заболевания связаны с увеличенным количеством тучных клеток кожи [58].

### **Крапивница, протекающая по неиммунным механизмам**

- IgE-несвязанная активация тучных клеток.
- Анафилактоидные реакции, сопровождающиеся крапивницей и АО.
- Хроническая идиопатическая крапивница.



### 3.3.4. Классификация

Выделяют острую (до 6 нед.), хроническую (более 6 нед.) и эпизодическую крапивницу (острое интермиттирующее течение) [16, 70].

Когда причина хронической крапивницы не определяется, заболевание принято считать идиопатическим (хроническая идиопатическая крапивница).

Продолжительность крапивницы определяется временем между появлением первого высыпания и исчезновением последнего.

В клинической практике удобнее всего использовать классификацию крапивницы по этиологии (табл. 3.74).

Таблица 3.74. Клиническая классификация крапивницы [1, 2, 6, 50–52, 55]

Описание	Тип	Примеры триггерного воздействия	
Идиопатическая	Идиопатическая	Стресс, вирусная инфекция	
	Дермографическая	Раздражение кожи	
	Холинергическая	Физическая нагрузка, эмоции	
	Замедленная от давления	Тесная одежда, бег, длительное пребывание в положении сидя, лежа	
	Холодовая	Плавание в холодной воде, холодный ветер	
	Физическая	Вызванная физическим усилием	Физическая нагрузка
		Аквагенная	Контакт с холодной или горячей водой
Солнечная		Пребывание на солнце	
	Вибрационная	Использование вибрирующих предметов	
Вызванная ЛС	Лекарственная	Аспирин и другие НПВС, антидепрессанты, статины	
Контактная (аллергическая)	IgE-связанная	Латекс, пищевые продукты, шерсть животных	
		Инфекция, в т. ч. гепатиты (А, В, С) или стрептококк; ЛС — пенициллины, аллопуринол, карбамазепин; аутоиммунные заболевания; парапротеинемия; злокачественные опухоли	
Васкулит	Уртикарный васкулит		
Редкие формы: синдром Шнитцлера (хроническая крапивница с моноклональной IgM-гаммапатией); синдром Макла—Уэллса (крапивница, нейросенсорная тугоухость, амилоидоз почек).			

### 3.3.5. Диагностика

#### Анамнез

Характерные симптомы и жалобы: преходящие эритематозные зудящие волдырные элементы (уртикарнии) розового или красного цвета, размером от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, четко отграниченные

и возвышающиеся над поверхностью кожи [22].

Часто зуд возникает в области кожи, свободной от высыпаний, может быть изолированным (без высыпаний) и обычно усиливается к вечеру [145]. Волдыри могут возникать на любом участке тела (кроме слизистых оболочек, по-

**Рис. 3.20.**  
Уртикарный  
дермографизм  
(дермографи-  
ческая крапив-  
ница)



**Рис. 3.21.**  
Уртикарный  
васкулит



ражение которых более характерно для АО), захватывать большие области кожи и быть до 10 см в диаметре (гигантские уртикарии).

Боль или жжение при крапивнице нехарактерны, но могут присутствовать при сопутствующем АО [23]. Отек шеи, глотки и гортани может приводить к дисфагии и диспноэ [67]. Отек стенки кишки может вызывать рвоту, диарею, абдоминальную боль при отсутствии лихорадки и лейкоцитоза [66].

У пациентов с крапивницей часто наблюдается уртикарный дермографизм — возникновение зуда, эритемы и волдыря в месте штрихового раздражения кожи [24] (рис. 3.20).

Некоторые пациенты указывают на волдыри, возникающие в месте сдавления кожи эластичной или тесной одеждой, ремнем [25]. Хроническая крапивница может обостряться на фоне менструального цикла и приема НПВС (например, аспирина).

Отдельные уртикарии обычно исчезают в течение 24 ч, но это не исключает появления новых элементов [66]. При замедленной от давления крапивнице в некоторых случаях ужаления насекомых высыпания могут сохраняться до 48 ч. При уртикарном васкулите срок сохранения волдырей составляет до нескольких дней и более, а после элементов остается резидуальная гиперпигментация [26] (рис. 3.21). АО обычно увеличивается в течение 12–72 ч и затем постепенно проходит за 1–3 дня без остаточных явлений [68] (табл. 3.75 и 3.76).

**Таблица 3.75. Ключевые вопросы: является ли крапивница аллергической?**

- Симптомы крапивницы появляются не позднее 1 ч (обычно в течение 20 мин) после употребления определенной пищи?
- Есть ли связь между симптомами, употреблением пищевых продуктов и физической нагрузкой?
- Появляются ли симптомы только после контакта с латексом?
- Появляются ли симптомы только после контакта с аллергеном, к которому у пациента есть гиперчувствительность (шерсть кошки и других животных, пыльца и др.)?
- Могут ли симптомы быть вызваны ЛС, которые принимает пациент (аспирин/НПВС/ингибиторы АПФ/антибиотики)?
- Связано ли возникновение крапивницы с ужалением/укусами насекомых?

**Таблица 3.76. Ключевые вопросы: необходимо уточнить возможность васкулита**

- Уртикарии существуют более 24 ч?
- Для высыпаний более характерны жжение и боль, чем зуд?
- Остаются ли на коже резидуальные геморрагии, пурпура, гиперемия?
- Есть ли у пациента другие симптомы заболевания, например повышение температуры, артралгия, недомогание?

Фотографии заболевания, предлагаемые пациенту, могут помочь в подтверждении диагноза (см. рис. 3.18, 3.20 и 3.24).

Пациенту необходимо задать несколько вопросов (см. табл. 3.75 и 3.76), а также исключить или подтвердить следующие критерии:

- Наличие АО.
- Наличие зуда в местах появления элементов.
- Узнать продолжительность существования одного элемента (более или менее 24–36 ч)<sup>А</sup>, а также исчезает ли он бесследно или оставляет пигментацию, сосудистый рисунок, шелушение [1, 2].
- Уточнить физические стимулы, необходимые для возникновения волдырей (например, тепло, холод, давление, вибрация).
- Узнать, эффективны или неэффективны антигистаминные ЛС.
- Определить цикличность появления элементов (время суток, предменструальный период).
- Попросить пациента описать возможные провоцирующие факторы, предшествовавшие появлению крапивницы (ОРВИ, прием ЛС, стресс, посещение ресторана, выезд в иную климатическую зону и др.).
- Уточнить наличие аллергических заболеваний в анамнезе пациента, семейного анамнеза крапивницы или уртикарного дермографизма<sup>С</sup> [1, 2].
- Наличие воздействия физических факторов<sup>А</sup> [1, 2].
- Наличие хронических или недавно перенесенных инфекционных заболеваний.

### Физикальное обследование

При наличии признаков анафилаксии (например, снижение АД, респираторные и желудочно-кишечные симптомы, стридор) необходимо оказать немедленную медицинскую помощь (см. разд. «Анафилаксия»).

Необходимо обращать внимание на характер высыпаний. Наличие резидуальной гиперпигментации свидетельствует об уртикарном васкулите. Мелкие точечные волдыри характерны для холинергической крапивницы [27]. Важно определить наличие или отсутствие АО (глубокий отек кожи и подкожных тканей) [28].

Определение дермографизма: раздражение кожи с помощью шпателя или тупого предмета. В течение следующих 5–15 мин возможно появление волдыря, формой и размером повторяющего след травмирующего предмета (дермографическая крапивница, уртикарный дермографизм). Длительность

сохранения волдыря может варьировать от 30 мин до 3 ч, в редких случаях, при отсроченном варианте дермографизма, реакция может появляться через 3–8 ч и сохраняться до 24–48 ч [60].

### Лабораторные и инструментальные исследования

Эпизод острой крапивницы и АО не требует лабораторной диагностики<sup>А</sup> [38]. Лабораторные исследования необходимы для выявления причины хронической и интермиттирующей острой крапивницы (табл. 3.77 и 3.78, рис. 3.22). Обследование обычно проводит аллерголог-иммунолог.

Таблица 3.77. Возможное выявление аутоантител, связанных с соответствующими аутоиммунными заболеваниями, при крапивнице и васкулитах [9]

Аутоантитела	Заболевание	Частота выявления, %
Антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе	Аутоиммунный тиреоидит	Нет данных
ANA (антиядерные антитела)	СКВ	95–98
Антитела к двуспиральной ДНК	СКВ	50–80
Anti-C1q (антитела к C1q-компоненту комплемента)	Уртикарный васкулит/нефрит при СКВ	50–90/97
Anti-Sm (антитела к гладкой мускулатуре)	СКВ	15–20
Anti-RNP (антитела к рибонуклеопротеиду)	Заболевания соединительной ткани	30–40
Антитела к гистонам	Лекарственный волчаночный синдром (см. разд. «Лекарственная аллергия»)	70
Anti-Ro/SS-A	Синдром Шегрена	30–90
Anti-La/SS-B	Синдром Шегрена	15–20
Ревматоидный фактор	Ревматоидный артрит	80
Anti-CCP (антитела к циклическому цитруллинированному пептиду)	Ревматоидный артрит	99
Антицентромерные антитела	Синдром CREST	80
Anti-Scl 70	Системная склеродермия	Нет данных
c-ANCA (антинейтрофильные цитоплазматические антитела к протеиназе-3)	Гранулематоз Вегенера, реже при других системных васкулитах	95–98
p-ANCA (антинейтрофильные цитоплазматические антитела к миелопероксидазе)	Синдром Черджа—Стросс, микроскопический полиартерит и другие системные васкулиты	50–90
Anti-GBM (антитела к базальной мембране клубочков)	Синдром Гудпасчера	60–75

Таблица 3.78. Этиологическая классификация и диагностика крапивницы [6, 49, 55]

Этиология	Механизм	Примеры	Диагностика
Идиопатическая (больше 50% случаев)	Неизвестен		Обычно неинформативна
Аутоиммунная	IgG-аутоантитела к IgE-рецепторам тучных клеток или к рецепторам IgE-антител, связанных с тучными клетками	Связанная с аутоиммунным тиреоидитом	Тиреоидный гормон, ANA, тиреоидные аутоантитела (антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе), кожный тест с аутологичной сывороткой крови
Физические стимулы	Прямое высвобождение медиаторов тучными клетками	Физическая: холодная, тепловая, замедленная от давления, аквагенная, солнечная, дермографическая	ANA, РФ, anti-CCP, электрофорез белков сыворотки, СОЭ, СРБ и другие в зависимости от подозреваемого заболевания
Действие ЛС	Снижение метаболизма кинина; повышенный уровень лейкотриенов	Связанная с приемом ингибиторов АПФ (чаще ингибированный АО), НПВС	Провокационные тесты с соответствующими стимулами; криоглобулины; криоагглютинины
Инфекция	Активация комплемента иммунными комплексами	Связанная с паразитарной или вирусной инфекцией Эпштейна—Барр, вирусами гепатитов А, В, С	Ответ на элиминацию (может быть отсроченным на недели и месяцы)
Аллергическая	IgE-связанный аллергический	Связанная с контактной или пищевой реакцией Эпштейна—Барр, вирусами гепатитов А, В, С	Серологическое исследование согласно анамнезу и физикальному обследованию
IgE-несвязанная дегрануляция тучных клеток	Исвязанный с активацией рецепторов	Контактная, связанная с латексом, шерстью животных, пылевой, пищевыми аллергенами	Кожные тестирование, специфические IgE к аллергенам, пробная элиминация ЛС, пищевого продукта, пищевых добавок, ведение дневника
Васкулит	Воспаление мелких сосудов с участием иммуноглобулинов и комплемента	Связанная с применением опиатов, адренокортикостероидного гормона	Общий анализ крови, мочи, печеночные ферменты (АЛТ, АСТ), билирубин, креатинин, АСЛ-О, HbsAg, anti-HCV, аутоиммунный скрининг С3, С4, СН <sub>50</sub> , ANCA, ANA, СРБ, криоглобулины, биопсия кожи
Пищевые добавки (редко)	Неизвестен	Салцилаты	Ответ на элиминацию и провокацию

Сокращения: ANA — антиядерные антитела; ANCA — антинейтрофильные цитоплазматические антитела; anti-CCP — антитела к циклическому цитриллированному пептиду; anti-HCV — антитела к вирусу гепатита С; HbsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСЛ-О — антистрептолизин О; АСТ — аспартатаминотрансфераза; РФ — ревматоидный фактор; СРБ — С-реактивный белок.

## Аллергические заболевания

- Общий анализ крови (возможно повышение СОЭ, эозинофилия при паразитарных инфекциях и приеме некоторых ЛС, нейтрофилия при уртикарном васкулите).
- Общий анализ мочи (возможна гематурия и протеинурия при инфекции мочеполового тракта или вовлечении почек в патологический процесс при васкулите).
- Биопсия кожи показана при подозрении на уртикарный васкулит.

По показаниям, при подозрении на хроническую инфекцию, эндокринную, онкологическую, аутоиммунную патологию, паразитарные заболевания, вегетативную дисфункцию, проводят некоторые из следующих исследований:

- Биохимический анализ крови (СРБ, общий белок, билирубин общий и прямой, АЛТ, АСТ, креатинин, глюкоза крови). В некоторых случаях для определения моноклональных белков при гематологических заболеваниях рекомендуется исследование белковых фракций (электрофорез белков сыворотки).
- Ревматологические пробы (см. табл. 3.77) (ANA, РФ, СРБ, криоглобулины, криофибриногены, криоагглютинины, АСЛ-О, ANCA, anti-CCP). Присутствие криоглобулинов может указывать на сопутствующий гепатит В или С либо злокачественные лимфоретикулярные заболевания, а криоагглютининов и криофибриногенов — на холодовую крапивницу [72]. Anti-CCP определяют при подозрении на ревматоидный артрит.
- Бактериологические посевы со слизистых оболочек ротоглотки и других возможных очагов хронической инфекции.
- Определение тиреоидных аутоантител (антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе) и тиреотропного

гормона показано некоторым пациентам с крапивницей, особенно женщинам или пациентам с семейным анамнезом заболеваний щитовидной железы или других аутоиммунных состояний, хотя клиническое значение обнаружения положительных титров аутоантител у пациентов с аутиреозом все еще остается неясным.

- Проведение кожного тестирования или определения уровня специфических IgE в крови (РАСТ). Данные тесты могут быть полезны в некоторых случаях острой крапивницы (например, при пищевой или инсектной аллергии), но малоинформативны при хроническом заболевании [37]. Кожное тестирование может проводиться для определения гиперчувствительности к ограниченному количеству антибиотиков (например, к пенициллину). Тестирование с пыльцевыми или другими ингаляционными аллергенами может быть полезно, как правило, в случае тяжелой аллергической реакции на эти аллергены в анамнезе (т.к. только такая реакция может привести к возникновению контактной крапивницы).
- Исследование системы комплемента: определение гемолитической активности классического пути активации комплемента (СН<sub>50</sub>), а также уровня С4- и С3-компонентов комплемента при подозрении на уртикарный васкулит; при изолированном АО — С4 и С1-ингибитора.
- Обследование на наличие паразитов (кал на яйца глист и паразитов трехкратно, в некоторых случаях — серологическое исследование) [1]. Эти исследования обычно не требуются при отсутствии эозинофилии и/или данных анамнеза, подтверждающих высокий риск паразитарной инфекции.

- Обнаружение *H. pylori* (дыхательный уреазный тест; определение методом ПЦР в кале).
- Выявление маркеров вирусных гепатитов.
- УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы.
- Проведение кожного теста с аутологичной сывороткой крови в условиях стационара при подозрении на крапивницу с наличием антител к высокоаффинным рецепторам IgE [3]. Тест выполняется путем внутрикожной инъекции 20 мкл сыворотки пациента в область предплечья. При появлении выраженной эритемы и волдыря тест считается положительным и свидетельствует об аутоиммунном характере крапивницы. В настоящее время тест используется редко и в основном в исследовательской деятельности.
- По показаниям рентгенография или КТ придаточных пазух носа.
- По показаниям консультации специалистов: аллерголога, дерматолога, ревматолога, онколога, паразитолога, эндокринолога. Связь заболеваний, диагностированных специалистами, с крапивницей определяет аллерголог.

### Провокационные тесты при подозрении на физическую крапивницу

**Холодовая крапивница:** аппликация кубика льда в области предплечья на 10–20 мин с последующим согреванием кожи до нормальной температуры [51] приводит к отеку в месте нахождения кубика. При отрицательных результатах теста (или при системной холодовой крапивнице) необходимо повторить тест с нахождением пациента в течение 10–20 мин в холодной комнате (при температуре 4 °С) [71].

**Дермографическая крапивница:** штриховое раздражение шпателем кожи предплечья (волдыри могут появиться в течение 10–15 мин и позже).

**Аквагенная крапивница:** наложить водный компресс температуры 35 °С на 5–30 мин. Уртикарии обычно появляются в месте контакта с водой через 20 мин [74] (рис. 3.23).

**Холинергическая крапивница:** интенсивная ходьба до 30 мин, бег на месте в течение 5–15 мин или погружение в ванну с горячей водой (42 °С) приводят к появлению симптомов заболевания. В случае отрицательного результата можно провести тест с внутрикожной инъекцией 0,05 мл 0,02% метахолина, что при положительном ответе вызывает волдырь и эритему через 20 мин. Тест положительный у 33–50% пациентов [53, 75].

**Замедленная от давления крапивница:** ходьба в течение 10–15 мин с грузом (6–10 кг), подвешенным на плечо, приводит к болезненному отеку и высыпаниям в месте сдавления через несколько часов. В случае замедленной от давления крапивницы оценку теста необходимо проводить через 1–4 ч [146].

**Солнечная крапивница:** симптомы появляются при облучении небольшой области кожи 1 × 1 см в течение 1–2 мин светом разной длины (рис. 3.24). При отрицательном результате время облучения можно увеличить до 10 мин [69].

**Контактная крапивница:** тест трением («rub test») поможет подтвердить диагноз в неясных случаях. Подозреваемый агент аккуратными движениями втирается в небольшую область неизменной кожи пациента. За появ-

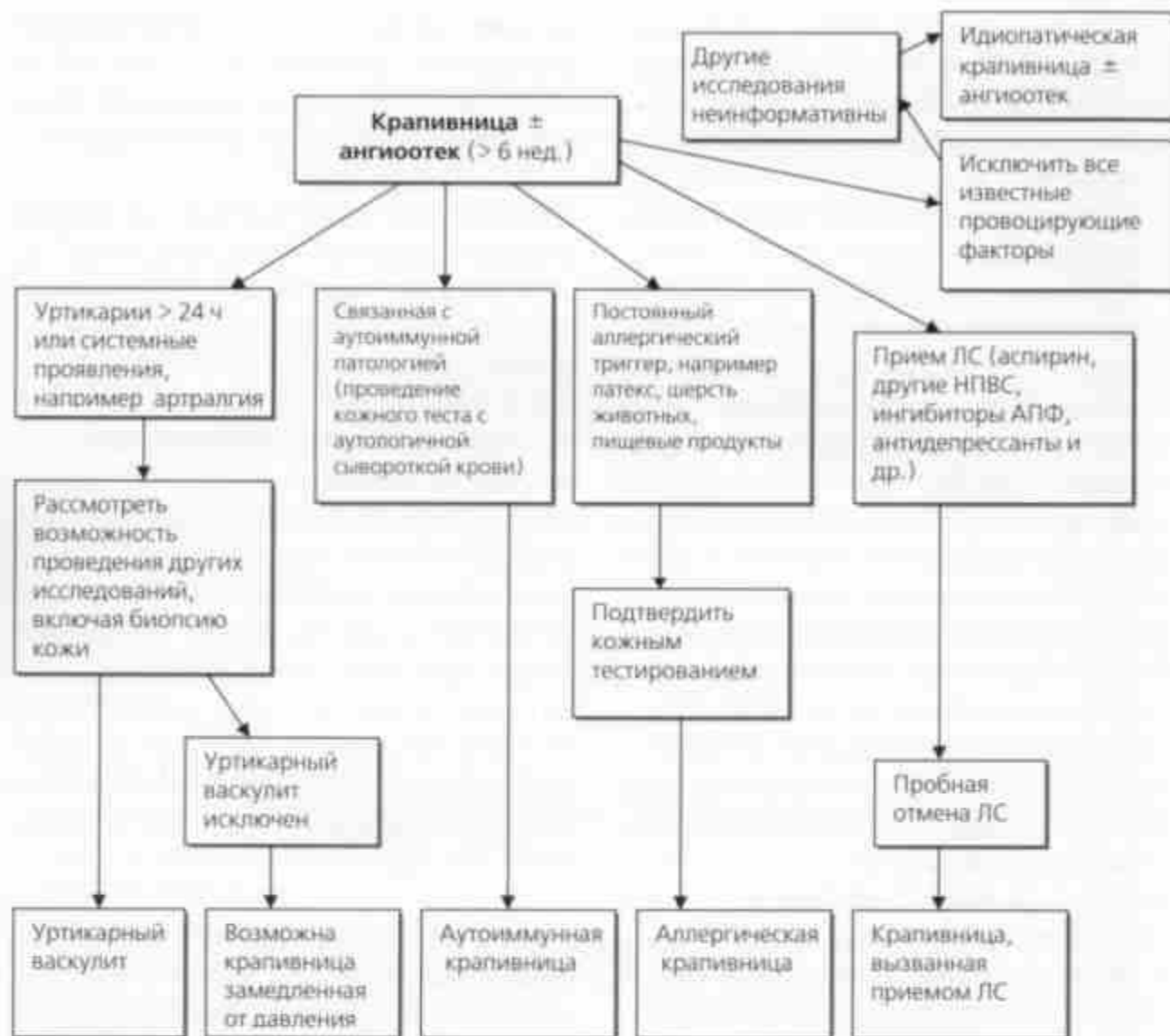


Рис. 3.22. Алгоритм диагностики хронической крапивницы [1, 6]

лением возможных признаков контактной крапивницы наблюдают в течение 60 мин [73].

**Вибрационная крапивница:** симптомы можно воспроизвести с помощью приложения к предплечью пациента

работающего лабораторного вибратора на 4–5 мин [51, 69].

**Ограниченная тепловая крапивница:** нагретый цилиндр с горячей водой (50–55 °С) необходимо приложить на кожу на 5 мин [51].

### 3.3.6. Дифференциальная диагностика

Необходимо проводить дифференциальную диагностику между различными формами крапивницы, а также с анафилактической реакцией, наследственным или приобретенным АО, системным мастоцитозом, уртикарным

васкулитом, паразитарными инвазиями, высыпаниями у беременных и некоторыми другими состояниями и заболеваниями.

**Паразитарная инвазия** часто сочетается со значительной эозинофи-





**Рис. 3.23.** Аквагенная крапивница:  
 а — наложение водного компресса; б — реакция на месте водного компресса через 10 мин



**Рис. 3.24.**  
 Солнечная крапивница

лей. В некоторых случаях возможно значительное увеличение уровня общего IgE.

При **уртикарном васкулите** характерно повышение СОЭ, наличие СРБ, длительное (более 36 ч) сохранение элементов, возможны системные симптомы (артралгия, миалгия и др.) и гипокплементемия. Диагноз устанавливается по биопсии кожи.

**Анафилактические реакции** сопровождаются другими признаками

атопии (бронхоспазм, ринит, конъюнктивит и др.). В анамнезе обычно выявляют воздействие аллергенов. Реакция возникает через короткий период после экспозиции аллергенов. Кожные тесты с аллергенами часто положительные, выявляют специфические IgE.

**Во время беременности** могут возникать зудящие пятна, папулы и уртикарии (особенно в III триместре), которые исчезают после родов (почесуха, зуд и полиморфная сыпь беременных).

### 3.3.7. Лечение

#### Показания к госпитализации

- Тяжелые формы острой крапивницы и АО в области гортани с риском асфиксии.
- Все случаи анафилактической реакции, сопровождающиеся крапивницей.
- Тяжелые формы обострения хронической крапивницы и АО, устойчивые к амбулаторному лечению.

#### Немедикаментозное лечение

**Ведение дневника.** Информативным методом выявления причины крапивницы служит ведение дневника состояния (например, пищевого дневника) пациента для выявления возможных причин и триггеров заболевания, оценки эффективности терапии, улучшения взаимопонимания врача и больного. Пациент должен записывать в дневник все пищевые продукты, которые он принимал, и все дела, которыми занимался за 6–8 ч до возникновения эпизода крапивницы [1–3].

Назначение строгой диеты при крапивнице возможно с диагностической целью на небольшой промежуток времени (например, при некоторых псевдоаллергических реакциях), а исключение пищевого продукта или

пищевых добавок из рациона пациента на длительный срок необходимо только в редких случаях после подтверждения ПА как причины крапивницы (связь «прием–реакция») [1–3]. Применение стандартных гипоаллергенных диет при крапивнице не обосновано. Тем не менее некоторые специалисты рекомендуют пациентам с крапивницей избегать перегревания и употребления алкоголя, т.к. это может привести к обострению заболевания [149]. **Исключение провоцирующих факторов.** Исключение провоцирующих факторов — наиболее эффективный вид терапии, если известны причинно-значимые триггеры (пищевой продукт, ЛС, физический стимул и др.).

Некоторые специалисты рекомендуют всем пациентам с крапивницей избегать приема опиатов, алкоголя, аспирина и других НПВС как неспецифических триггеров [41], хотя достоверные доказательные данные для этого утверждения отсутствуют.

При холодовой, холинергической и генерализованной тепловой крапивнице возможно проведение десенсилизации у мотивированных пациентов. Процедура заключается в повторяющемся воздействии холодо-

вого или теплового стимула на кожу до достижения рефрактерности [53, 60, 79].

### Медикаментозная терапия острой или обострения хронической крапивницы

В первую очередь проводится лечение основного заболевания, которое служит причиной возникновения крапивницы.

В большинстве случаев для достижения контроля заболевания назначают антигистаминные препараты II поколения (препараты первого выбора) [76]. В дальнейшем, в зависимости от ответа, лечение проводится согласно рис. 3.25 (у взрослых) и 3.26 (у детей).

Согласно рекомендациям Всемирной аллергологической организации (WAO), во всех случаях крапивницы рекомендуется начинать терапию с неседативных антигистаминных препаратов II поколения. Только в случае их недоступности или неэффективности в максимальных дозах возможно

применение седативных  $H_1$ -блокаторов [94].

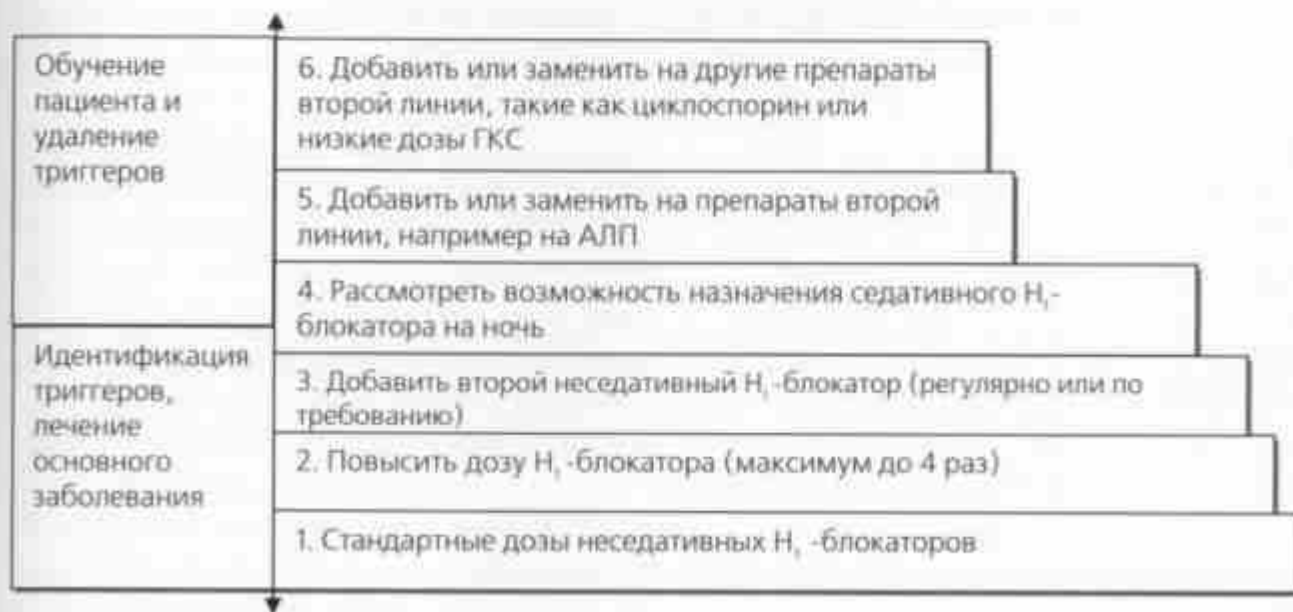
У многих пациентов с хронической идиопатической или аутоиммунной крапивницей терапия может приводить к выраженному положительному ответу. Также примерно у 50% пациентов через 0,5–1 год наступает спонтанная ремиссия заболевания, а у 20% — заболевание рецидивирует на протяжении последующих 10–20 лет [49]. Цель лечения заключается в том, чтобы максимально уменьшить проявления заболевания на фоне оптимально подобранной терапии до наступления ремиссии.

Хроническая крапивница не приводит к прогрессирующему или необратимому повреждению тканей во всех случаях при отсутствии основного заболевания, служащего ее причиной.

### Антигистаминные препараты

#### Место в терапии

- Системные  $H_1$ -блокаторы II поколения — препараты выбора для терапии крапивницы<sup>A</sup> [84–87].



<sup>A</sup> Начальный выбор терапии зависит от тяжести заболевания и его течения. Необходимо переходить на ступень вниз при достижении контроля заболевания. Доза антигистаминных препаратов должна снижаться постепенно.

**Рис. 3.25.** Алгоритм лечения хронической крапивницы и связанного с ней ангионевротического отека у взрослых<sup>\*</sup> [1, 6]

- Медикаментозное лечение необходимо начинать со стандартной дозы неседативного  $H_1$ -блокатора<sup>А</sup> [6].
- Нужно предлагать пациентам на выбор как минимум два системных антигистаминных препарата II поколения, т.к. эффект и переносимость их у каждого конкретного больного может отличаться<sup>А</sup> [1, 87].
- Иногда могут потребоваться дозы  $H_1$ -блокатора больше терапевтических и описанных в инструкции для контроля тяжелой крапивницы/АО<sup>В</sup>. В этом случае потенциальная эффективность от применения увеличенной дозы препарата обычно превышает возможный риск у пациентов с отсутствием или слабым ответом на терапию стандартными дозами  $H_1$ -блокатора [1, 8, 94]. В одном исследовании было показано повышение эффективности терапии крапивницы у большинства пациентов при приеме левоцетиризина в дозе, превышающей рекомендуемую в инструкции в 4 раза [95].
- Добавление к терапии  $H_2$ -блокатора может привести к более выраженному контролю крапивницы, чем монотерапия  $H_1$ -блокаторами<sup>С</sup> [88, 89].

## Международные и торговые названия, дозы и кратность приема

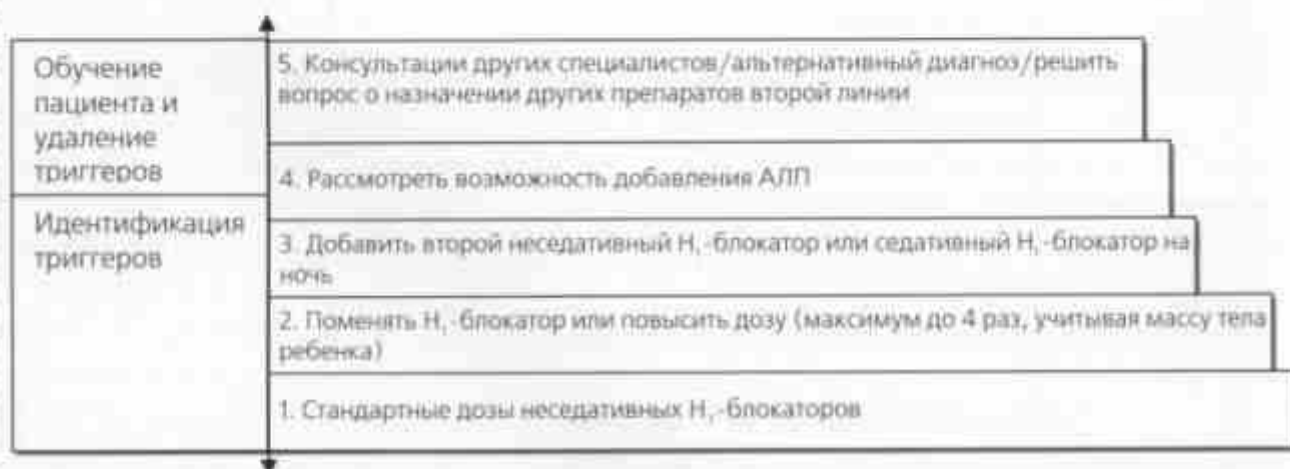
### Блокаторы $H_1$ -рецепторов гистамина

II поколение антигистаминных препаратов, неседативные:

- Фексофенадин [11] (Телфаст) — в дозе 120–180 мг/сут.
- Дезлоратадин [12] (Эриус) — в дозе 5 мг/сут.
- Лоратадин (Ломилан, Кларитин, Лоратадин) — в дозе 10 мг/сут.
- Цетиризин [10] (Цетрин, Зиртек, Зодак) — в дозе 10–20 мг/сут.
- Эбастин (Кестин) — в дозе 10 мг/сут.
- Левоцетиризин (Ксизал) — в дозе 5 мг/сут.

I поколение антигистаминных препаратов, седативные:

- Акривастин (Семпрекс) — по 8 мг 3 раза в сутки.
- Клемастин (Тавегил) — по 1 мг внутрь 2 раза в сутки; по 2 мг парентерально 2 раза в сутки.
- Хлоропирамин (Супрастин) — в дозе 25–50 мг/сут внутрь, 20–40 мг парентерально.
- Дифенгидрамин (Димедрол, Аллергин) — по 25–50 мг внутрь 4–6 раз



<sup>А</sup> Начальный выбор терапии зависит от тяжести заболевания и его течения. Необходимо переходить на ступень вниз при достижении контроля заболевания. Доза антигистаминных препаратов должна снижаться постепенно.

**Рис. 3.26.** Алгоритм лечения хронической крапивницы и ангионевротического отека у детей<sup>А</sup> [1, 8, 94]

в сутки; по 20–50 мг парентерально 1–2 раза в сутки.

- Гидроксизин (Гидроксизин) — по 25–50 мг 4 раза в сутки.
- Ципрогептадин (Перитол) — по 2–4 мг 3–4 раза в сутки.

#### Блокаторы $H_2$ -рецепторов гистамина

- Ранитидин (Ранитин, Рантак, Ранитидин) — по 150 мг 2 раза в сутки.
- Циметидин (Гистодил) — по 300 мг 4 раза в сутки.
- Фамотидин (Фамосан, Фамотидин) — по 20 мг 2 раза в сутки.

#### Побочные эффекты

- У фексофенадина, лоратадина, дезлоратадина, цетиризина есть легкий антихолинергический эффект. Цетиризин, фексофенадин в 10% случаев вызывают седативный эффект [141]. Седативные  $H_1$ -блокаторы оказывают выраженное действие на ЦНС (могут вызывать сонливость, вялость, слабость и др.).
- Антагонисты  $H_2$ -рецепторов гистамина проявляют значительное количество побочных эффектов; циметидин следует применять с осторожностью в связи с его взаимодействием со многими ЛС.

#### Особенности применения антигистаминных препаратов при беременности и лактации

- Желательно избегать назначения антигистаминных препаратов при беременности, особенно в I триместре, несмотря на то что в исследованиях не было отмечено тератогенного эффекта [1].
- При необходимости должны использоваться наименьшие дозы хлоропирамина или лоратадина<sup>с</sup> [1, 6]. Предпочтение следует отдавать лоратадину или дезлоратадину, при их неэффективности или недоступности — хлоропирамину [94].

● При лактации (при необходимости) возможно использование наименьших доз лоратадина или цетиризина<sup>с</sup> [1, 6].

- Нужно объяснять пациентке о необходимости приема антигистаминных препаратов во время беременности при остром или рецидивирующем течении крапивницы, о наличии минимального риска и сохранении здоровья матери в интересах плода.

#### Продолжительность терапии

- Для большинства пациентов с хронической крапивницей рекомендуется 3–6 мес. регулярной терапии [94].
- У пациентов с длительным анамнезом крапивницы и АО лечение возможно в течение 6–12 мес. с постепенной отменой на несколько недель.
- У пациентов с интермиттирующими симптомами возможно назначение терапии «по требованию» или профилактически перед важными жизненными событиями.

#### Антилейкотриеновые препараты

- В нескольких исследованиях была показана эффективность АЛП для терапии крапивницы, но из-за отсутствия обширных РКИ их назначение при данном заболевании пока остается под вопросом и возможно только в качестве препаратов второй линии [46, 47].
- Могут быть добавлены к  $H_1$ -блокаторам при плохо контролируемой крапивнице, но доказательств их эффективности в качестве монотерапии до сих пор нет [13].

#### Системные глюкокортикостероиды

- Могут укорачивать период протекания острой крапивницы (например, преднизолон 30 мг ежедневно в те-

чение 3 дней), но длительное применение системных ГКС при хронической крапивнице<sup>А</sup>, за исключением очень редких случаев, не рекомендуется<sup>С</sup> [66].

- ГКС коротким курсом рекомендованы пациентам, не отвечающим на антигистаминные ЛС<sup>А</sup>, больным с уртикарным васкулитом [1].
- Применяют преднизолон в дозе 40–60 мг/сут, в качестве базисной терапии — 20–40 мг через день, а также дексаметазон в дозе 4–20 мг/сут.

### Иммунодепрессанты

- Циклоспорин — наиболее изученный к настоящему времени иммунодепрессант для лечения хронической крапивницы.
- Показана эффективность циклоспорина у  $2/3$  пациентов с тяжелой аутоиммунной крапивницей и отсутствием ответа на антигистаминные препараты<sup>А</sup> [90].
- Иммунодепрессанты показаны пациентам с тяжелым течением крапивницы, устойчивым к традиционному лечению (циклоспорин в дозе 4 мг/кг/сут<sup>В</sup>) [1, 6].
- При лечении иммунодепрессантами отмечают частые побочные эффекты.

### Другие методы лечения

- В нескольких исследованиях была описана эффективность плазмафереза и в/в введения иммуноглобулина для терапии тяжелой аутоиммунной крапивницы, не поддающейся лечению другими ЛС [42, 43].
- Данные о необходимости назначения диеты с ограничением пищевых добавок и натуральных салицилатов (так называемых псевдоаллергенов) пациентам с аспирин-чувствительной хронической крапивницей противоречивы. В проспективном открытом исследовании, включавшем

64 пациента, у 73% больных с хронической крапивницей было выявлено улучшение кожного процесса при строгой диете с исключением псевдоаллергенов в течение 2 нед., но подтверждение реакции при проведении провокационного теста с индивидуальными псевдоаллергенами было зарегистрировано только у 19% из них<sup>В</sup> [91].

- Кромоны, назначаемые перорально, не всасываются в ЖКТ и неэффективны при крапивнице. Тем не менее некоторые авторы отмечают эффективность стабилизаторов мембран тучных клеток (кетотифен) при холодовой, холинергической и дермографической крапивнице, особенно у детей и при отсутствии эффекта от антигистаминных препаратов [66, 77].
- Было показано, что блокаторы кальциевых каналов (нифедипин в дозе 20–60 мг/сут) снижают выраженность кожного процесса при идиопатической крапивнице, но необходимость использования данной группы препаратов в клинической практике пока остается сомнительной<sup>С</sup> [92].
- Лечение тироксином некоторых пациентов с эутиреозом, идиопатической крапивницей и высокими титрами антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе (т.е. с аутоиммунным тиреозом) может приводить к улучшению течения крапивницы<sup>С</sup> [93].
- Показан эффект терапии дапсоном<sup>С</sup>, варфарином<sup>С</sup>, сульфасалазином<sup>С</sup> у некоторых пациентов с идиопатической хронической крапивницей [44, 45]. Эти средства назначают также при крапивнице, связанной с системными заболеваниями, и их применение может быть эффективно у ограниченной группы больных с отсутствием ответа на стандартную терапию (табл. 3.79 и 3.80).

- В нескольких случаях хронической крапивницы сообщалось об эффективности омализумаба (моноклональные антитела к IgE). Данные сведения выглядят многообещающе, но требуют дальнейшего подтверждения в РКИ [48].
- В некоторых исследованиях отмечен эффект от фототерапии при мастоцитозе [96, 97] и от лечения УФ-светом в определенных случаях дермографической и хронической идиопатической крапивницы [98, 99].

Таблица 3.79. Системные препараты второй линии для лечения крапивницы/ангионевротического отека [6]

ЛС	Уровень доказательности	Комментарий/побочные эффекты
АЛП	B	Наиболее эффективны в комбинации с антигистаминами препаратами. Эффективны при аутоиммунной, замедленной от давления и лекарственной формах крапивницы
Циклоспорин	B	Иммунодепрессант, серьезные побочные эффекты, необходим контроль АД, функции почек
Такролимус	D	Значим при тяжелой, ГКС-зависимой хронической крапивнице; необходимы дополнительные РКИ
Транексамовая кислота	D	Показано снижение частоты рецидивов АО
H <sub>2</sub> -блокаторы	D	Не рекомендуются в качестве монотерапии, но могут быть использованы в комбинации с H <sub>1</sub> -блокаторами при устойчивой к другим видам лечения крапивнице; обычно следует предпочитать увеличение дозы H <sub>1</sub> -блокатора вместо применения H <sub>2</sub> -блокатора

Таблица 3.80. Редко используемые препараты при крапивнице [6]

ЛС	Уровень доказательности	Комментарий/побочные эффекты
Нифедипин	C	Показан эффект препарата при хронической крапивнице как дополнительная терапия к максимальным дозам H <sub>1</sub> - и H <sub>2</sub> -блокаторам [14]
Колхицин	D	Описан выраженный положительный эффект при терапии колхицином у пациента с уртикарным васкулитом; до лечения колхицином пациенту проводилась терапия ГКС в комбинации с дансоном и гидроксихлорохином, эффект от которой отсутствовал
Сульфасалазин	D	Показана эффективность применения препарата у 2 пациентов с рефрактерной замедленной от давления крапивницей и АО
Дансон	D	Описано несколько единичных случаев успешного лечения дансоном уртикарного васкулита при отсутствии эффекта от другой терапии
Метотрексат	D	Показана эффективность применения препарата у 2 пациентов с ГКС-зависимой хронической идиопатической крапивницей и у одного — с уртикарным васкулитом

ЛС	Уровень доказательности	Комментарий/побочные эффекты
Станозолол (даназол) [78]	C	Отмечен выраженный положительный эффект у пациентов с рефрактерной хронической идиопатической крапивницей; отдаленные последствия терапии неизвестны
Варфарин	C	Отмечено улучшение при применении варфарина у 6 из 8 пациентов с крапивницей, у которых отсутствовал эффект при приеме антигистаминных ЛС
Тироксин	D	Использование тироксина при аутиреозе не рекомендуется, тем не менее при гипотиреозе показаны к назначению прямые и при применении препарата возможна ремиссия крапивницы

### 3.3.8. Дальнейшее ведение больного с хронической крапивницей

Во многих случаях необходимо длительное применение препаратов до наступления ремиссии заболевания. У большинства пациентов повышение дозы неседативных антигистаминных препаратов в 2–4 раза от рекомендуемой в инструкции оказывается достаточным для контроля заболевания. Применение альтернативных ЛС показано при отсутствии или слабом эффекте при приеме  $H_1$ -блокаторов в максимальных дозах. От назначения альтернативной терапии рекомендуется воздерживаться до 1–4 нед., т.к. эффект от приема антигистаминных препаратов может быть отсроченным [94].

Обязательно наблюдение пациента (каждые 3–6 мес.) для выявления

новых симптомов (признаков аутоиммунной патологии и др.), а также для оценки тяжести крапивницы (она может изменяться со временем) и коррекции терапии [94].

Важно информировать пациента, что заболевание часто прекращается спонтанно (50 % случаев)<sup>В</sup> [2, 3].

Необходимо объяснить пациенту важность наличия аптечки «скорой помощи» (например, для больных с инсектной аллергией и рецидивирующими отеками гортани). В аптечке необходимо иметь эпинефрин, ГКС и антигистаминные препараты для парентерального введения, шприцы и иглы.

### 3.3.9. Особенности лечения острой и хронической крапивницы у детей

#### Особенности лечения острой крапивницы

При изолированной острой крапивнице необходимо прекратить посту-

пление аллергена в организм, назначить неседативные антигистаминные препараты II поколения перорально согласно инструкции [4, 94].



При генерализованной острой крапивнице — прекратить поступление аллергена, назначить преднизолон перорально согласно инструкции; возможна госпитализация в аллергологический стационар.

### Особенности лечения хронической крапивницы

Наиболее частые причины хронической крапивницы у детей — физические факторы, такие как давление или холод. У 25% детей спонтанная ремиссия заболевания происходит в течение 3 лет [60].

Неседативные  $H_1$ -блокаторы II поколения — препараты выбора в лечении хронической рецидивирующей крапивницы у детей. Отсутствие ответа на высокие дозы антигистаминных препаратов увеличивает вероятность альтернативного диагноза. У детей 2 лет и старше возможно применение цетиризина [10] и лоратадина, у детей

первого года и старше — дезлоратадина, у детей 6 лет и старше — фексофенадина и левоцетиризина. Из седативных антигистаминных препаратов I поколения можно использовать хлоропирамин и гидроксизин (дети 2 лет и старше). Тем не менее, согласно недавним рекомендациям международных организаций EAACI/GA2LEN/EDF/WAO по терапии крапивницы [94], следует во всех случаях крапивницы у детей начинать лечение с антигистаминных препаратов II поколения с учетом возраста ребенка и согласно алгоритму на рис. 3.26.

Применение системных ГКС у детей не рекомендуется, за исключением отдельных случаев для достижения контроля заболевания при слабом ответе на максимальные дозы антигистаминных препаратов и АЛП.

Сводные данные о терапии острой и хронической крапивницы у взрослых и детей приведены в табл. 3.81.

3.3

## Аллергические заболевания

Таблица 3.81. Лечение крапивницы у детей и взрослых [94]

Вид крапивницы	Терапия первого выбора	Ссылки	Альтернативная терапия	Ссылки	Качество доказательств/сила рекомендации
Острая	H <sub>1</sub> -блокаторы II поколения*	↓/↑ [100]	Преднизолон по 20 мг 2 раза в сутки 4 дня Преднизолон 50 мг/сут 3 дни <sup>†</sup> H <sub>2</sub> -блокаторы 1 раз в сутки 5 дней H <sub>1</sub> -блокаторы II поколения и циклоспорин	↓/↓ [101] ↓/↓ [100] ↓/↓ [102] ↑/↓ [106]	↓/↓ [101] ↓/↓ [100] ↓/↓ [102] ↑/↓ [106]
	H <sub>1</sub> -блокаторы II поколения	↑/↑ [103]	H <sub>1</sub> -блокаторы II поколения и H <sub>2</sub> -блокаторы (диметидин) Монотерапия Трициклические антидепрессанты (доксепин) Кетотифен Гидрохлорид Дапсон Сульфасалазин Мелотрексат ГКС	↓/↓ [108] ↓/↓ [109] ↓/↓ [110] ↓/↓ [111] ↓/↓ [112] ↓/↓ [112] ↓/↓ [113] ↓/↓ [116] ↓/↓ [117] ↓/↓ [118] ↓/↓ [119] ↓/↓ [120] ↓/↓ [121]	↓/↓ [108] ↓/↓ [109] ↓/↓ [110] ↓/↓ [111] ↓/↓ [112] ↓/↓ [112] ↓/↓ [113] ↓/↓ [116] ↓/↓ [117] ↓/↓ [118] ↓/↓ [119] ↓/↓ [120] ↓/↓ [121]
Хроническая рецидивирующая	Увеличение дозы H <sub>1</sub> -блокатора II поколения, при необходимости в 2–4 раза	↓/↓ [104, 105]	Нифедипин Варфарин Интерферон Плазмаферез Иммунглобулины Комбинированная терапия H <sub>1</sub> -блокаторы II поколения и станозолол H <sub>1</sub> -блокаторы II поколения и зафирлукаст H <sub>1</sub> -блокаторы II поколения и омализумаб	↓/↓ [114] ↓/↓ [94] ↓/↓ [115]	↓/↓ [114] ↓/↓ [94] ↓/↓ [115]

Вид крапивницы		Терапия первого выбора	Ссылки	Качество доказательств/сила рекомендации	Ссылки	Альтернативная терапия	Качество доказательств/сила рекомендации	Ссылки
Физическая	Исключение физических стимулов		↑/↑		↑/↑	Данные РКИ отсутствуют, но наблюдался выраженный положительный эффект в других типах исследований		
Дермографическая	H <sub>1</sub> -блокаторы II поколения		↓/↓		↓/↓	Кетотифен УФО	↓/↓ <sup>a</sup> [123] ↓/↓ <sup>a</sup> [99]	
Замедленная от давления	H <sub>1</sub> -блокаторы II поколения (цетиризин)		↓/↓		↓/↓	Монтелукаст и H <sub>1</sub> -блокаторы II поколения (лоратадин)	↓/↓ <sup>a</sup> [125]	
			↓/↓		↓/↓	Преднизолон 20–40 мг* Кетотифен и нимесулид Местно: клобетазола пропионат Сульфасалазин	↓/↓ <sup>a</sup> [126] ↓/↓ <sup>a</sup> [126] ↓/↓ <sup>a</sup> [127] ↓/↓ <sup>a</sup> [128]	
Холодовая	H <sub>1</sub> -блокаторы II поколения и увеличение дозы H <sub>1</sub> -блокаторов II поколения, при необходимости в 2–4 раза		↑/↑		↑/↑	Эмпирическая терапия доксициклином и пенициллином Ципрогептадин Кетотифен Монтелукаст	↓/↓ <sup>a</sup> [160] ↓/↓ <sup>a</sup> [131] ↓/↓ <sup>a</sup> [132] ↓/↓ <sup>a</sup> [133]	
Солнечная	H <sub>1</sub> -блокаторы II поколения		↓/↓ <sup>a</sup>		↓/↓ <sup>a</sup>	Плазмаферез + PUVA-терапия Омализумаб Индукция толерантности	↓/↓ <sup>a</sup> [135] ↓/↓ <sup>a</sup> [136] ↓/↓ <sup>a</sup> [138]	
Холинергическая	H <sub>1</sub> -блокаторы II поколения и увеличение дозы при необходимости		↓/↓		↓/↓	Индукция толерантности к физической нагрузке Кетотифен Далазол Омализумаб	↓/↓ <sup>a</sup> ↓/↓ <sup>a</sup> [123] ↓/↓ <sup>a</sup> [139] ↓/↓ <sup>a</sup> [140]	

Примечания: ↑ — высокое качество доказательств или выраженная сила рекомендации; ↓ — низкое качество доказательств или слабая сила рекомендации.

\* Рекомендации относятся к взрослым пациентам.

## Аллергические заболевания

## Литература

1. Grattan C. E., Humphreys F. British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children // *Br. J. Dermatol.* — 2007. — Vol. 157(6). — P. 1116–1123.
2. Аллергология. Клинические рекомендации / Под ред. П. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
3. Российский национальный согласительный документ «Крапивница и ангиоотек: Рекомендации для практических врачей». — М., 2007. — С. 127.
4. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров / Под ред. А. А. Баранова, П. М. Хаитова. — М.: Союз педиатров России, 2008.
5. Greaves M. W. Chronic idiopathic urticaria // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 3. — P. 363–368.
6. Powell R. J., Du Toit G. L., et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema // *Clin. Exp. Allergy.* — 2007. — Vol. 37. — P. 631–650.
7. Chong S. U., Worm M., Zuberbier T. Role of adverse reactions to food in urticaria and exercise-induced anaphylaxis // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2002. — Vol. 129. — P. 19–26.
8. Vazquez N. F., Arvizu M. et al. Prevalence and potential triggering factors of chronic urticaria and angioedema in an urban area of northeastern Mexico // *Rev. Alerg. Mex.* — 2004. — Vol. 51. — P. 181–188.
9. Cruz D. Testing for autoimmunity in humans // *Toxicol. Lett.* — 2002. — Vol. 127. — P. 93–100.
10. La Rosa M., Leonardi S., Marchese G. et al. Double-blind multicenter study on the efficacy and tolerability of cetirizine compared with oxatomide in chronic idiopathic urticaria in preschool children // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2001. — Vol. 87. — P. 48–53.
11. Handa S., Dogra S., Kumar B. Comparative efficacy of cetirizine and fexofenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria // *J. Dermatolog. Treat.* — 2004. — Vol. 15. — P. 55–57.
12. Nettis E., Colanardi M. C., Paradiso M. T., Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Clin. Exp. Allergy.* — 2004. — Vol. 34. — P. 1401–1407.
13. Bagenstose S. E., Levin L., Bernstein J. A. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113. — P. 134–140.
14. Bressler R. B., Sowell K., Huston D. P. Therapy of chronic idiopathic urticaria with nifedipine: demonstration of beneficial effect in a double-blinded, placebo-controlled, crossover trial // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1989. — Vol. 83. — P. 756–763.
15. Sheikh J., Najib U. Urticaria. — Updated: Jun 5, 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/137362-overview>.
16. Kaplan A. P. Urticaria angioedema. In: *Allergy: principles and practice* / N. F. Y. Adkinson Jr., W. W. Busse et al. (eds.) — Philadelphia: Mosby, 2003. — P. 1537–1558.
17. Brodell L. A., Beck L. A., Saini S. S. Pathophysiology of chronic urticaria // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2008. — Vol. 100(4). — P. 291–297.
18. Jacques P., Lavoie A., Bedard P. M., Brunet C., Hebert J. Chronic idiopathic urticaria: profiles of skin mast cell histamine release during active disease and remission // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — Vol. 89(6). — P. 1139–1143.
19. Sheikh J. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in chronic urticaria: how important are they? // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 5(5). — P. 403–407.
20. Sabroe R. A., Francis D. M., Barr R. M., Black A. K., Greaves M. W. Anti-Fc(epsilon)R1 auto antibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1998. — Vol. 102(4 Pt. 1). — P. 651–658.
21. Luquin E., Kaplan A. P., Ferrer M. Increased responsiveness of basophils of patients with chronic urticaria to sera but hypo-responsiveness to other stimuli // *Clin. Exp. Allergy.* — 2005. — Vol. 35(4). — P. 456–460.
22. Kaplan A. P. Urticaria and angioedema. In: *Allergy: Principles and Practices*, 5th edn. / E. Middleton Jr, C. E. Reed et al. (eds.) — St. Louis: Mosby-Year Book. — 1998. — P. 1104–1118.

23. *Charlesworth E. N.* Urticaria and angioedema: a clinical spectrum // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1996. — Vol. 76(6). — P. 484–495.
24. *Wong R. C., Fairley J. A., Ellis C. N.* Dermographism: a review // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1984. — Vol. 11(4 Pt. 1). — P. 643–652.
25. *Sheila M. A., Stephen C. D.* Urticaria // *Prim. Care Clin. Office Pract.* — 2008. — Vol. 35. — P. 141–157.
26. *Davis M. D., Brewer J. D.* Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 2004. — Vol. 24(2). — P. 183–213.
27. *Hirschmann J. V., Lawlor F., English J. S. et al.* Cholinergic urticaria. A clinical and histologic study // *Arch. Dermatol.* — 1987. — Vol. 123(4). — P. 462–467.
28. *Greaves M.* Chronic urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — Vol. 105(4). — P. 664–672.
29. *Goodman D. L., McDonnell J. T., Nelson H. S. et al.* Chronic urticaria exacerbated by the anti-oxidant food preservatives // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1990. — Vol. 86. — P. 570–575.
30. *Di Lorenzo G., Pacor M. L., Mansueto P. et al.* Food-additive-induced urticaria: a survey of 838 patients with recurrent chronic idiopathic urticaria // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2005. — Vol. 138(3). — P. 235–242.
31. *Sheikh J.* Advances in the treatment of chronic urticaria // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 2004. — Vol. 24(2). — P. 317–334.
32. *Valsecchi R., Pigatto P.* Chronic urticaria and *Helicobacter pylori* // *Acta Derm. Venereol.* — 1998. — Vol. 78(6). — P. 440–442.
33. *Ozkaya-Bayazit E., Demir K., Ozguroglu E., Kaymakoglu S., Ozarmagan G.* *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic urticaria // *Arch. Dermatol.* — 1998. — Vol. 134(9). — P. 1165–1166.
34. *Di Campli C., Gasbarrini A., Nucera E. et al.* Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on idiopathic chronic urticaria // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — Vol. 43(6). — P. 1226–1229.
35. *Schnyder B., Helbling A., Pichler W. J.* Chronic idiopathic urticaria: natural course and association with *Helicobacter pylori* infection // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 1999. — Vol. 119(1). — P. 60–63.
36. *Leznoff A., Josse R. G., Denburg J., Dolovich J.* Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity // *Arch. Dermatol.* — 1983. — Vol. 119(8). — P. 636–640.
37. *Irinyi B., Szeles G., Gyimesi E. et al.* Clinical and laboratory examinations in the subgroups of chronic urticaria // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2007. — Vol. 144(3). — P. 217–225.
38. *Beltrani V. S.* Urticaria: reassessed // *Allergy Asthma Proc.* — 2004. — Vol. 25(3). — P. 143–149.
39. *Kaplan A. P.* Chronic urticaria: pathogenesis and treatment // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 114(3). — P. 465–474.
40. *Tong L. J., Balakrishnan G., Kochan J. P., Kinet J. P., Kaplan A. P.* Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997. — Vol. 99(4). — P. 461–465.
41. *Wong J. T., Nagy C. S., Krinzman S. J., Maclean J. A., Bloch K. J.* Rapid oral challenge-desensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — Vol. 105(5). — P. 997–1001.
42. *Grattan C. E., Francis D. M., Slater N. G., Barlow R. J., Greaves M. W.* Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria // *Lancet.* — 1992. — Vol. 339(8801). — P. 1078–1080.
43. *Vena G. A., Cassano N., Colombo D., Peruzzi E., Pigatto P.* Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2006. — Vol. 55(4). — P. 705–709.
44. *Werni R., Schwarz T., Gschnait F.* Colchicine treatment of urticarial vasculitis // *Dermatologica.* — 1986. — Vol. 172(1). — P. 36–40.
45. *Ruzicka T., Goerz G.* Systemic lupus erythematosus and vasculitic urticaria. Effect of dapsone and complement levels // *Dermatologica.* — 1981. — Vol. 162(3). — P. 203–205.
46. *Nettis E., Dambra P., D'Oronzio L. et al.* Comparison of montelukast and fexofenadine for chronic idiopathic urticaria // *Arch. Dermatol.* — 2001. — Vol. 137(1). — P. 99–100.
47. *Asero R., Tedeschi A., Lorini M.* Leukotriene receptor antagonists in chronic urticaria // *Allergy.* — 2001. — Vol. 56(5). — P. 456–457.
48. *Gober L. M., Sterba P. M., Eckman J. A., Saini S. S.* Effect of anti-IgE (omalizumab) in chronic idiopathic urticaria (CIU) patients // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 121. — P. 566.
49. *Volcheck G. W.* *Clinical Allergy: Diagnosis and Management*, Mayo Foundation for Medical Education and Research. — Abington: Humana Press, 2009.

50. *Bressler R. B.* Pathophysiology of chronic urticaria // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1995. — Vol. 15. — P. 659–677.
51. *Casale T. B., Sampson H. A., Hanifin J. et al.* Guide to physical urticarias // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1988. — Vol. 82. — P. 758–763.
52. *Charlesworth E. N.* Urticaria and angioedema: a clinical spectrum // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1996. — Vol. 76. — P. 484–495.
53. *Champion R. H.* A practical approach to the urticarial syndromes — a dermatologist's view // *Clin. Exp. Allergy.* — 1990. — Vol. 20. — P. 221–224.
54. *Roberts T. E., Pearson D. J.* Urticaria and angioedema. *World of allergy.* — London: Fisons, 1991. — P. 11–14.
55. *Czarnetzki B. M.* Is urticaria an allergic disease? // *Allergologie.* — 1989. — Vol. 12. — P. 155–157.
56. *Wahlgren C. F.* Pathophysiology of itching in urticaria and atopic dermatitis // *Allergy.* — 1992. — Vol. 47. — P. 65–75.
57. *De Martino M., Peruzzi M., Rossi M. E. et al.* Meccanismi etiopatogenetici della syndrome orticaria-angioedema nel bambino // *Prosp. Pediatr.* — 1991. — Vol. 21. — P. 37–48.
58. *DeVillez R. L.* Urticaria pigmentosa // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1995. — Vol. 15. — P. 775–784.
59. *Guillet M. H., Guillet C.* Food urticaria in children // *Allergol. Immunol.* — 1993. — Vol. 25. — P. 333–338.
60. *Cantani A.* *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology.* — Berlin: Springer, 2008.
61. *Balaban J.* Medicaments as the possible cause of urticaria in children // *Acta Dermatovenerol. Croat.* — 2002. — Vol. 10. — P. 155–159.
62. *Bardare M., Magnol C.* Orticaria cronica in eta pediatrica // *Med. Bambino.* — 1985. — Vol. 4. — P. 712–714.
63. *Ostrov M. R.* Dramatic resolution of chronic rounds // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1995. — Vol. 75. — P. 227–231.
64. *Vervloet D., Charpin D., Pradal M.* Atopy and drug allergy // *ACI News.* — 1992. — Vol. 4. — P. 43–48.
65. *Bilbao A., Garcia J. M., Pocheville I. et al.* Round table: urticaria in relation to infections // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* — 1999. — Vol. 27. — P. 73–85.
66. *Kaplan A. P.* Urticaria and angioedema. In: *Allergy: principles and practice*, 5th edn. / E. Middleton Jr., C. E. Reed et al. (eds.) — St. Louis: C. V. Mosby, 1998. — P. 1104–1122.
67. *Shah U. K., Jacobs I. N.* Pediatric angioedema: ten years' experience // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1999. — Vol. 125. — P. 791–795.
68. *Orfan N. A., Kolski G. B.* Angioedema and C1 inhibitor deficiency // *Ann. Allergy.* — 1992. — Vol. 69. — P. 167–172.
69. *Kontou-Fili K., Borici-Mazi R., Kapp A. et al.* Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper // *Allergy.* — 1997. — Vol. 52. — P. 504–513.
70. *Bardare M., Magnol C.* Orticaria cronica in eta pediatrica // *Med. Bambino.* — 1985. — Vol. 4. — P. 712–714.
71. *Kivity S., Schwartz Y., Wolf R., Topilsky M.* Systemic cold-induced urticaria. Clinical and laboratory characterization // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1990. — Vol. 85. — P. 52–54.
72. *Orfan N. A., Kolski G. B.* Physical urticarias // *Ann. Allergy.* — 1993. — Vol. 71. — P. 205–212.
73. *Lawlor F.* Urticaria — diagnosis and treatment. In: *Allergy / S. T. Holgate, M. K. Church (eds.)*. — London: Gower Medical Publishing, 1993. — P. 22.1–22.12.
74. *Luong K. V. Q., Nguyen L. T.* Aquagenic urticaria: report of a case and review of the literature // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1998. — Vol. 80. — P. 483–485.
75. *Schafer C. M.* Physical urticaria // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1995. — Vol. 15. — P. 679–699.
76. *Simons F. E. R., Sussman G. L., Simons K. J.* Effect of the H<sub>2</sub>-antagonist cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the H<sub>1</sub>-antagonists hydroxyzine and cetirizine in patients with chronic urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 95. — P. 685–693.
77. *Katz S. I.* Mechanisms involved in allergic contact dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1990. — Vol. 86. — P. 670–672.
78. *Barakat A., Castaldo A. J.* Hereditary angioedema: danazol therapy in a 5-year-old child // *Am. J. Dis. Child.* — 1993. — Vol. 147. — P. 931–932.
79. *Wanderer A. A.* The spectrum of cold urticaria // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1995. — Vol. 15. — P. 701–723.
80. *O'Donnell B. F., Lawlor F., Simpson J., Morgan M., Greaves M. W.* The impact of chronic urticaria on the quality of life // *Br. J. Dermatol.* — 1997. — Vol. 136(2). — P. 197–201.
81. *Reisman R. E.* Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to

- re-sting reactions // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — Vol. 90. — P. 335–339.
82. Spector J., Lilly S., Nemirovsky D. et al. Prodromal Urticaria with Seronegative Rheumatoid Arthritis // *J. Clin. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 3(4). Case report.
  83. Clore Lee S., Stafford Chester T. Chronic Urticaria as a Presenting Sign of Hairy Cell Leukemia // *Allergy Asthma Proceed.* — 1999. — Vol. 20(1). — P. 51–55.
  84. Monroe E. W., Fox R. W., Green A. W. et al. Efficacy and safety of loratadine (10 mg once daily) in the management of idiopathic chronic urticaria // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1988. — Vol. 19. — P. 138–139.
  85. Ring J., Hein R., Gauger A., Bronsky E., Miller B. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Int. J. Dermatol.* — 2001. — Vol. 40. — P. 72–76.
  86. Di Lorenzo G., Pacor M. L., Mansueto P. et al. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 114. — P. 619–625.
  87. Wedi B., Kapp A. Chronic urticaria: assessment of current treatment // *Exp. Rev. Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 1. — P. 459–473.
  88. Bleehen S. S., Thomas S. E., Greaves M. W. et al. Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre randomized double-blind study // *Br. J. Dermatol.* — 1987. — Vol. 117. — P. 81–88.
  89. Paul E., Bofldeker R. H. Treatment of chronic urticaria with terfenadine and ranitidine: a randomized double-blind study in 45 patients // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1986. — Vol. 31. — P. 277–280.
  90. Grattan C. E. H., O'Donnell B. F., Francis D. M. et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria // *Br. J. Dermatol.* — 2000. — Vol. 143. — P. 365–372.
  91. Zuberbier T., Chantraine-Hess S., Harmann K., Czarnetski B. M. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study // *Acta Derm. Venereol. (Stockh.)* — 1995. — Vol. 75. — P. 484–487.
  92. Bressler R. B., Sowell K., Huston D. P. Therapy of chronic idiopathic urticaria with nifedipine: demonstration of beneficial effect in a double-blinded, placebo controlled, crossover trial // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1989. — Vol. 83. — P. 756–763.
  93. Rumblyrt J. S., Katz J. L., Schocket A. L. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 96. — P. 901–905.
  94. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria // *Allergy.* — 2009. — Vol. 64. — P. 1427–1443.
  95. Church D. S., Baiardini I., Staevska M. et al. The effectiveness of antihistamines in up to four-times conventional doses on urticarial discomfort and quality of life in difficult-to-treat urticaria. Abstract 1501, Warsaw: XXVIII EAACI Congress, 2009.
  96. Engin B., Ozdemir M., Balevi A., Mevlitoglu I. Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial // *Acta Derm. Venereol.* — 2008. — Vol. 88. — P. 47–251.
  97. Horio T. Indications and action mechanisms of phototherapy // *J. Dermatol. Sci.* — 2000. — Vol. 23. — P. 17–21.
  98. Hannuksela M., Kokkonen E. L. Ultraviolet light therapy in chronic urticaria // *Acta Derm. Venereol.* — 1985. — Vol. 65. — P. 449–450.
  99. Borzova E., Rutherford A., Konstantinou G. N., Leslie K. S., Grattan C. E. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermatographism: a pilot study // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2008. — Vol. 59. — P. 752–757.
  100. Zuberbier T., Iflander J., Semmler C., Henz B. M. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness // *Acta Derm. Venereol.* — 1996. — Vol. 76. — P. 295–297.
  101. Pollack C. V. Jr., Romano T. J. Outpatient management of acute urticaria: the role of prednisone // *Ann. Emerg. Med.* — 1995. — Vol. 26. — P. 547–551.
  102. Watson N. T., Weiss E. L., Harter P. M. Famotidine in the treatment of acute urticaria // *Clin. Exp. Dermatol.* — 2000. — Vol. 25. — P. 186–189.
  103. Camarasa J. M., Aliaga A., Fernandez-Vozmediano J. M. et al. Azelastine tablets in the treatment of chronic idiopathic urticaria. Phase III, randomised, double-blind, placebo and active controlled multicentric clinical trial // *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* — 2001. — Vol. 14. — P. 77–86.
  104. Gimenez-Arnau A., Pujol R. M., Iannosi S. et al. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-

- blind, randomized, placebo-controlled multicentre study // *Allergy*. — 2007. — Vol. 62. — P. 539–546.
105. *Dubertret L., Zalupeca L., Cristodoulo T. et al.* Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Eur. J. Dermatol.* — 2007. — Vol. 17. — P. 223–228.
  106. *Vena G. A., Cassano N., Colombo D., Peruzzi E., Pigatto P.* Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2006. — Vol. 55. — P. 705–709.
  107. *Bleehen S. S., Thomas S. E., Greaves M. W. et al.* Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre randomized double-blind study // *Br. J. Dermatol.* — 1987. — Vol. 117. — P. 81–88.
  108. *Goldsohel A. B., Rohr A. S., Siegel S. C. et al.* Efficacy of doxepin in the treatment of chronic idiopathic urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1986. — Vol. 78. — P. 867–873.
  109. *Kamide R., Niimura M., Ueda H. et al.* Clinical evaluation of ketotifen for chronic urticaria: multicenter doubleblind comparative study with clemastine // *Ann. Allergy*. — 1989. — Vol. 62. — P. 322–325.
  110. *Reeves G. E., Boyle M. J., Bonfield J., Dobson P., Loewenthal M.* Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation // *Intern. Med. J.* — 2004. — Vol. 34. — P. 182–186.
  111. *Engin B., Ozdemir M.* Prospective randomized non-blinded clinical trial on the use of dapson plus antihistamine vs. antihistamine in patients with chronic idiopathic urticaria // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2008. — Vol. 22. — P. 481–486.
  112. *Kozel M. M., Sabroe R. A.* Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options // *Drugs*. — 2004. — Vol. 64. — P. 2515–2536.
  113. *Kaplan A. P.* Chronic urticaria. Possible causes, suggested treatment alternatives // *Postgrad. Med.* — 1983. — Vol. 74. — P. 209–215.
  114. *Bagenstose S. E., Levin L., Bernstein J. A.* The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113. — P. 134–140.
  115. *Sands M. F., Blume J. W., Schwartz S. A.* Successful treatment of 3 patients with recurrent idiopathic angioedema with omalizumab // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 120. — P. 979–981.
  116. *Beck H. I., Cramers M., Herlin T., Sondergaard I., Zachariae H.* Comparison of oxatomide and clemastine in the treatment of chronic urticaria. A double blind study // *Dermatologica*. — 1985. — Vol. 171. — P. 49–51.
  117. *Bressler R. B., Sowell K., Huston D. P.* Therapy of chronic idiopathic urticaria with nifedipine: demonstration of beneficial effect in a double-blinded, placebo-controlled, crossover trial // *Allergy Clin. Immunol.* — 1989. — Vol. 83. — P. 756–763.
  118. *Parslew R., Pryce D., Ashworth J., Friedmann P. S.* Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria and angioedema // *Clin. Exp. Allergy*. — 2000. — Vol. 30. — P. 1161–1165.
  119. *Czarnetzki B. M., Algermissen B., Jeep S. et al.* Interferon treatment of patients with chronic urticaria and mastocytosis // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1994. — Vol. 30. — P. 500–501.
  120. *Grattan C. E.* Histamine-releasing autoantibodies in chronic urticaria // *Skin Pharmacol.* — 1991. — Vol. 4(Suppl. 1). — P. 64–70.
  121. *Pereira C., Tavares B., Carrapatoso I. et al.* Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 39. — P. 237–242.
  122. *Sharpe G. R., Shuster S.* The effect of cetirizine on symptoms and wealing in dermographic urticaria // *Br. J. Dermatol.* — 1993. — Vol. 129. — P. 580–583.
  123. *Cap J. P., Schwanitz H. J., Czarnetzki B. M.* Effect of ketotifen in urticaria factitia and urticaria cholinergica in a crossover double-blind trial // *Hautarzt*. — 1985. — Vol. 36. — P. 509–511.
  124. *Kontou-Fili K., Maniatakou G., Demaka P. et al.* Therapeutic effects of cetirizine in delayed pressure urticaria: clinicopathologic findings // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1991. — Vol. 24. — P. 1090–1093.
  125. *Nettis E., Pannofino A., Cavallo E., Ferrannini A., Tursi A.* Efficacy of montelukast, in combination with loratadine, in the treatment of delayed pressure urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 112. — P. 212–213.
  126. *Vena G. A., D'Argento V., Cassano N., Mastrolonardo M.* Sequential therapy with nimesulide and ketotifen in delayed



- pressure urticaria // *Acta Derm. Venereol.* — 1998. — Vol. 78. — P. 304–305.
127. *Barlow R.J., Macdonald D.M., Black A.K., Greaves M.W.* The effects of topical corticosteroids on delayed pressure urticaria // *Arch. Dermatol. Res.* — 1995. — Vol. 287. — P. 285–288.
128. *Engler R.J., Squire E., Benson P.* Chronic sulfasalazine therapy in the treatment of delayed pressure urticaria and angioedema // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1995. — Vol. 74. — P. 155–159.
129. *Siebenhaar F., Degener F., Zuberbier T., Martus P., Maurer M.* High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2009. — Vol. 123. — P. 672–679.
130. *Moller A., Henning M., Zuberbier T., Czarnetzki-Henz B.M.* Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria // *Hautarzt.* — 1996. — Vol. 47. — P. 510–514.
131. *Gimenez-Arnau A., Pujol R.M., Iannosi S., et al.* Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study // *Allergy.* — 2007. — Vol. 62. — P. 539–546.
132. *St-Pierre J.P., Kobric M., Raekham A.* Effect of ketotifen treatment on cold-induced urticaria // *Ann. Allergy.* — 1985. — Vol. 55. — P. 840–843.
133. *Riccioni G., Di Ilio C., Conti P., Theoharides T.C., D'Orazio N.* Advances in therapy with antileukotriene drugs // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 2004. — Vol. 34. — P. 379–387.
134. *Roelandts R.* Diagnosis and treatment of solar urticaria // *Dermatol. Ther.* — 2003. — Vol. 16. — P. 52–56.
135. *Hudson-Peacock M.J., Farr P.M., Diffey B.L., Goodship T.H.* Combined treatment of solar urticaria with plasmapheresis and PUVA // *Br. J. Dermatol.* — 1993. — Vol. 128. — P. 440–442.
136. *Guzelbey O., Ardelean E., Magerl M., et al.* Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy // *Allergy.* — 2008. — Vol. 63. — P. 1563–1565.
137. *Zuberbier T., Aberer W., Burtin B., Rihoux J.P., Czarnetzki B.M.* Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria // *Acta Derm. Venereol.* — 1995. — Vol. 75. — P. 147–149.
138. *Beissert S., Stander H., Schwarz T.* UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2000. — Vol. 42. — P. 1030–1032.
139. *Wong E., Eftekhari N., Greaves M.W., Ward A.M.* Beneficial effects of danazol on symptoms and laboratory changes in cholinergic urticaria // *Br. J. Dermatol.* — 1987. — Vol. 116. — P. 553–556.
140. *Metz M., Bergmann P., Zuberbier T., Maurer M.* Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy // *Allergy.* — 2008. — Vol. 63. — P. 247–249.
141. *Колхир П.В., Игнатъев И.В., Сычев Д.А., Кукес В.Г.* Влияние носительства генотипов по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1, кодирующего гликопротеид-P, на фармакокинетику блокатора H1-гистаминовых рецепторов III поколения фексофенадина // *Аллергол. и иммунол.* — 2006. — Т. 3. — №3. — С. 279.
142. *Monroe E.W., Jones H.E.* Urticaria: an updated review // *Arch. Dermatol.* — 1977. — Vol. 113. — P. 80–90.
143. *Sibbald R.G., Cheema A.S., Lozinski A., Tarlo S.* Chronic urticaria: evaluation of the role of physical, immunologic, and other contributory factors // *Int. J. Dermatol.* — 1991. — Vol. 30. — P. 381–386.
144. *Asero R.* Chronic idiopathic urticaria: a family study // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2002. — Vol. 89. — P. 195–196.
145. *Sabroe R.A., Seed P.T., Francis D.M., et al.* Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without FcεRI or anti-IgE autoantibodies // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1999. — Vol. 40. — P. 443–450.
146. *Barlow J., Warburton F., Watson K., Black A.K., Greaves M.W.* Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients of chronic urticaria // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1993. — Vol. 29. — P. 954–958.
147. *Valsecchi R., Pigatto P.* Chronic urticaria and *Helicobacter pylori* // *Acta Derm. Venereol.* — 1998. — Vol. 78. — P. 440–442.
148. *Schnyder B., Helbling A., Pichler W.J.* Chronic idiopathic urticaria: natural cause and association with *H. pylori* infection // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 1999. — Vol. 119. — P. 60–63.
149. *Amoroso S., Antonicelli L., Perino A., Quercia O., Senna G.E.* AAITO Position Paper. Chronic urticaria: diagnostic work-up and treatment // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 39(7). — P. 221–224.

## Ангионевротический отек

### Коды по МКБ-10:

**T78.3** Ангионевротический отек.  
**D84.1** Дефект в системе комплемента.  
**J38.4** Отек гортани.

**R60** Отек, не классифицированный в других рубриках.  
**R60.0** Локализованный отек.  
**R60.1** Генерализованный отек.  
**R60.9** Отек неуточненный.  
**E88.0** Наследственный сосудистый отек.

### 3.4.1. Особенности

Ангионевротический отек (отек Квинке) — остро развивающийся, обычно безболезненный, незудящий и относительно быстро проходящий отек кожи и подкожной клетчатки или слизистых оболочек, связанный с увеличением проницаемости сосудов [9].

АО наиболее часто появляется в области головы и шеи, включая лицо, губы, язык, гортань, но может возникать в любой части тела. В некоторых случаях АО может приводить к полной обструкции дыхательных путей и смерти (отек гортани, ларингеальный отек). АО может появляться в области кишечника и имитировать клиническую картину острого живота (абдоминальная боль, тошнота, рвота, диарея).

АО может быть наследственным (НАО), приобретенным (ПАО), связанным с аллергическими реакциями и крапивницей (возникает у 50% больных крапивницей), связанным с приемом ЛС (например, у некоторых (чаще пожилых) пациентов с отсутствием ал-

лергии в анамнезе и получающих ингибиторы АПФ), идиопатическим.

АО, не относящийся к НАО или ПАО, отмечают у 10–20% популяции в определенный момент жизни. НАО — редкое заболевание, которое развивается у 1 человека из 150 000 населения [25]. ПАО — еще более редкая патология. С 1997 по 2008 г. было описано всего примерно 50 случаев ПАО в литературе. Частота развития АО, связанного с приемом ингибиторов АПФ, — 1–2 случая на 1000 человек [9]. Начало НАО характерно для первого-второго десятилетия жизни (чаще в 7–15 лет), а большинство случаев ПАО возникает у пациентов старше 50 лет.

Около 94% случаев АО и обращений за немедленной медицинской помощью связаны с применением ЛС, особенно ингибиторов АПФ [5, 9].

НАО делится на три типа [18]. При I типе НАО (80–85% всех случаев НАО) наблюдается снижение уровня C1-ингибитора (ингибитор C1-эстеразы, C1-INH) в сыворотке крови. При II типе

пациенты имеют нормальный или повышенный уровень С1-ингибитора и нарушение его функции (активности), что приводит к аутоактивации системы комплемента, секреции кининоподобных медиаторов и образованию АО. III тип НАО был описан недавно, наблюдается в основном у женщин, принимающих эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы [19], и намного реже — у мужчин [16]. Предполагается его Х-сцепленное доминантное наследование. У пациентов с III типом НАО уровень и функция С1-ингибитора находятся в пределах нормальных значений.

У всех пациентов с НАО описана склонность к развитию аутоиммунных заболеваний (например, аутоиммунного тиреоидита, СКВ) [20].

Так же как при НАО, при ПАО выделяют два основных типа. I тип ха-

рактеризуется снижением уровня С1-ингибитора из-за увеличенного катаболизма. При этом типе наблюдаются лимфомы, хронический лимфолейкоз и другие лимфопролиферативные заболевания. Хотя точный механизм, по которому эти заболевания приводят к развитию АО, до конца неясен, предполагают, что в основе лежит формирование иммунных комплексов, что увеличивает потребление С1-ингибитора. При ПАО II типа развития лимфопролиферативных заболеваний не происходит, но наблюдают выработку и связывание аутоантител с реактивным центром С1-ингибитора, что изменяет его структуру и функцию. В результате снижения уровня или нарушения функции С1-ингибитора в крови увеличивается концентрация вызывающих отек брадикинина и С2b-компонента комплемента.

### 3.4.2. Этиология

Основные триггеры НАО:

- Эмоциональный и физический стресс.
- Травма.
- Стоматологические и хирургические вмешательства.
- Инфекционные заболевания.
- Менструальный цикл.
- Беременность.
- Прием пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены.

При ПАО I типа снижение уровня С1-ингибитора связано с лимфопролиферативными заболеваниями, включая следующие:

- Хронический лимфолейкоз.
- Макроглобулинемия Вальденстрема.
- Лимфосаркома.
- Неходжкинская лимфома.

- Первичная криоглобулинемия.
- Лимфоцитарная лимфома.
- Миелома.

При II типе ПАО снижение уровня С1-ингибитора связано с наличием аутоантител.

При АО, связанном с применением ингибиторов АПФ, в основе лежит снижение уровня ангиотензина II, что приводит к увеличению уровня брадикинина. Нужно учитывать, что четкая связь между началом приема ингибиторов АПФ и клиническими проявлениями АО обычно отсутствует. Симптомы могут появляться через несколько часов или несколько лет от начала лечения, хотя у большинства пациентов (69–100%) АО возникает в течение первой недели терапии ингибиторами АПФ [9].

### 3.4.3. Патогенез

Как уже упоминалось, отек, связанный с дефицитом С1-ингибитора, делится на два вида: наследственный (НАО) и приобретенный (ПАО) [10, 11].

НАО наследуется по аутосомно-доминантному типу (шанс рождения больного ребенка равен 50%, если один из родителей страдает НАО) [24]. Впервые НАО описан Ослером в 1888 г. у пяти поколений членов американской семьи, страдающих от эпизодически возникающих отеков, приводящих к летальному исходу.

При I типе НАО (истинный наследственный АО) дефицит С1-ингибитора не сопровождается потерей его функции. При II типе (вариантный наследственный АО) С1-ингибитор остается в норме или повышен, но его функция (активность) существенно снижается. При III типе НАО активность С1-ингибитора блокируется аутоантителами [22].

С1-ингибитор является  $\alpha_2$ -глобулином и членом семейства ингибиторов протеаз [16]. Ген, кодирующий С1-ингибитор, находится на хромосоме 11 в области p11-q13.

С1-ингибитор — протеаза плазмы, продуцируемая в печени, моноцитах, мегакариобластах, фибробластах и направленная на ингибирование первых компонентов комплемента (C1r и C1s) для защиты от активации комплемента. С1-ингибитор формирует устойчивые комплексы с C1r и C1s, связываясь с активными участками и приводя к нарушению их функции и взаимодействию с субстратами.

При снижении уровня С1-ингибитора менее 30% от референтных значений наблюдается «эффект домино» (на фоне активации С1-компонента и повышенного расхода С4- и С2-компонентов комплемента), приводящий к возникновению АО. Результатом неконтролируемой активации комплемента слу-

жит продукция вазоактивных молекул С2 кинина, которые играют важную роль в развитии АО.

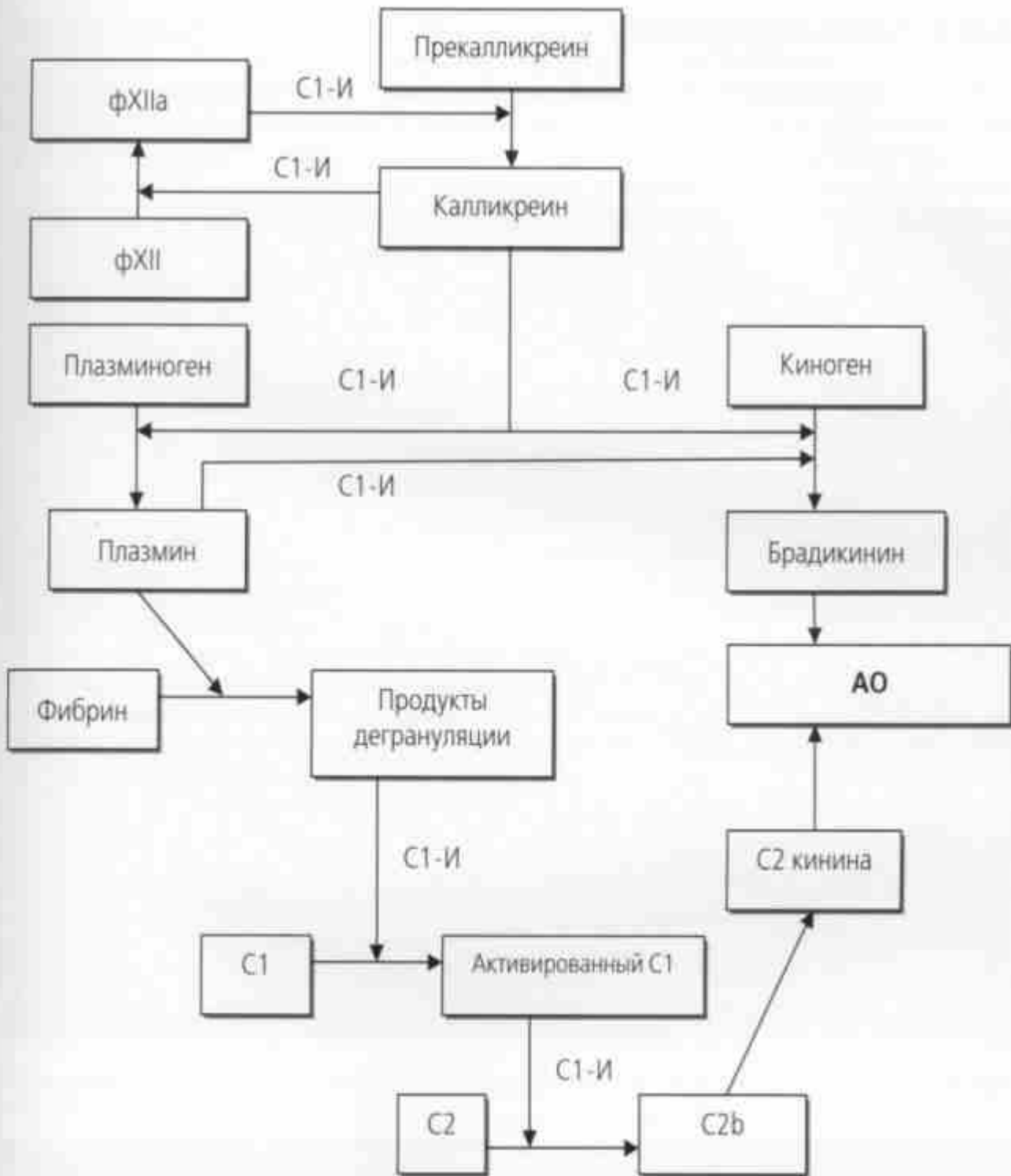
С1-ингибитор также участвует в свертывании крови, фибринолизе и является главным ингибитором калликрейна, который расщепляет высокомолекулярный киноген до брадикинина. Нормальная функция С1-ингибитора направлена не только на подавление активации С1-компонента комплемента, но и на ингибирование образования плазмина и брадикинина.

В результате травм, стрессов активируется фактор XII свертывания крови (фактор Хагемана), который переводит плазминоген в плазмин, запускающий (в отсутствие С1-ингибитора) классический путь активации комплемента. При этом образуются биологически активные компоненты комплемента, вызывающие повышение проницаемости сосудов и отек. Основной причиной отека является брадикинин, образующийся после активации С2 (рис. 3.27).

Было показано, что при в/в инъекциях брадикинина приводит к вазодилатации, увеличению сосудистой проницаемости и снижению АД.

Уровень брадикинина увеличивается при НАО, ПАО или АО, вызванном приемом ингибиторов АПФ.

Брадикинин считается основным медиатором, участвующим в возникновении АО, связанного с приемом ингибиторов АПФ. Действие ингибиторов АПФ основано на блокировании действия фермента (киназа II, АПФ, АСЕ), который участвует в превращении ангиотензина I в ангиотензин II. Ангиотензин II является вазоконстриктором и участвует в инактивации брадикинина. При использовании ингибиторов АПФ нарушается переход ангиотензина I в



Сокращения: C1-I – ингибирующее действие C1-ингибитора; АО – ангионевротический отек; ф - фактор

**Рис. 3.27.** Механизм развития ангионевротического отека, связанный с дефицитом C1-ингибитора [9]

ангиотензин II, что приводит к увеличению уровня брадикинина и АО. Реже АО возникает при применении ЛС группы антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Также уровень C1-ингибитора может снижаться при некоторых заболеваниях, опухолях или появлении аутоантител к C1-ингибитору, что приводит к развитию ПАО.

3.4

Аллергические заболевания

### 3.4.4. Классификация

Классификация АО приведена в табл. 3.82 и 3.83.

Таблица 3.82. Классификация ангионевротического отека [1, 3]

По течению	Острый (до 6 нед.)		
	Хронический (более 6 нед.)		
По сочетанию с крапивницей	Изолированный		
	Сочетанный		
По механизму развития	С преимущественным вовлечением системы комплемента	Наследственный	I тип — абсолютный дефицит C1-ингибитора (изолированный АО) II тип — относительный дефицит C1-ингибитора (изолированный АО) III тип — без дефицита C1-ингибитора (изолированный АО)
		Приобретенный (дефицит C1-ингибитора при аутоиммунных, инфекционных и других заболеваниях)	I тип — абсолютный дефицит C1-ингибитора (изолированный АО) II тип — относительный дефицит C1-ингибитора с образованием аутоантител к нему (изолированный АО)
	С участием других механизмов	Вызываемый ингибиторами АПФ (изолированный АО) Обусловленный гиперчувствительностью к ЛС, пищевым продуктам, укусам насекомых Возникающий на фоне очага инфекции (может быть сочетанным) Связанный с аутоиммунными заболеваниями (может быть сочетанным)	
Идиопатический			

Таблица 3.83. Клиническая классификация изолированного ангионевротического отека [4, 10, 11]

Тип	Примеры триггерного воздействия
Идиопатический	Стресс, ЛС, инфекция
Дефицит C1-ингибитора (НАО)	Травма, хирургические вмешательства, стресс, инфекция
Парапротейнемия	Травма, хирургические вмешательства, стресс, инфекция
Лекарственный	Ингибиторы АПФ, антипсихотические ЛС, НПВС

### 3.4.5. Диагностика

#### Анамнез

Для заболеваний, связанных с дефицитом C1-ингибитора (НАО и ПАО),

характерны остро развивающиеся ограниченные отеки кожи, подкожной клетчатки, слизистых оболочек, по-

Аллергические заболевания

являющиеся спонтанно или провоцируемые травмой, менструацией, инфекцией, эмоциональным стрессом, приемом ЛС, хирургическими или стоматологическими вмешательствами [17] (см. рис. 3.19).

Для НАО также характерен семейный анамнез отеков различной локализации; в анамнезе возможны госпитализации с клиническими проявлениями острого живота без повреждения внутренних органов и без подтверждения этого диагноза.

Отеки чаще появляются в области губ, глаз, языка и гениталий. Рецидивирующий кишечный отек может вызывать абдоминальную боль, анорексию, диарею и рвоту (симптомы обусловлены отеком стенки кишки). Другие симптомы, связанные с АО, могут проявляться в виде задержки мочи (отек мочевыводящих путей), плеврального выпота с появлением кашля и боли в груди, поражения ЦНС (отек мозговых оболочек).

Зуд и крапивница нехарактерны для НАО и ПАО и появляются крайне редко. Наличие сопутствующей крапивницы и зуда обычно позволяет исключить отеки, связанные с дефицитом С1-ингибитора и приемом ингибиторов АПФ. С другой стороны, АО, не связанные с врожденной или приобретенной патологией комплемента, могут сопровождаться крапивницей в 50% случаев [2].

Иногда отеку могут предшествовать продромальные симптомы: покалывание, жжение в месте отека. У  $1/3$  пациентов возникает розовая или красная эритема, подобная ревматической («erythema marginatum»), на туловище или конечностях до или во время отека. Сам АО в большинстве случаев развивается в течение нескольких часов и полностью исчезает за 48–72 ч, но у некоторых пациентов может существовать до 1 нед. [16]. Отеки появляются с разной

периодичностью и часто сопровождаются несколькими неделями ремиссии.

Наиболее опасное осложнение АО — это полная обструкция дыхательных путей в результате отека гортани (ларингеальный отек). НАО и ПАО в этом случае обычно менее выражены, чем при анафилактической реакции, и эффект от эпинефрина, антигистаминных ЛС и ГКС часто отсутствует. У пациентов с развивающимся отеком гортани может отмечаться нарастающая дисфагия и хрипота.

Необходимо обследование родственников пациента с НАО для определения концентрации С4-компонента комплемента и С1-ингибитора, а также функциональной активности С1-ингибитора.

### Физикальное обследование

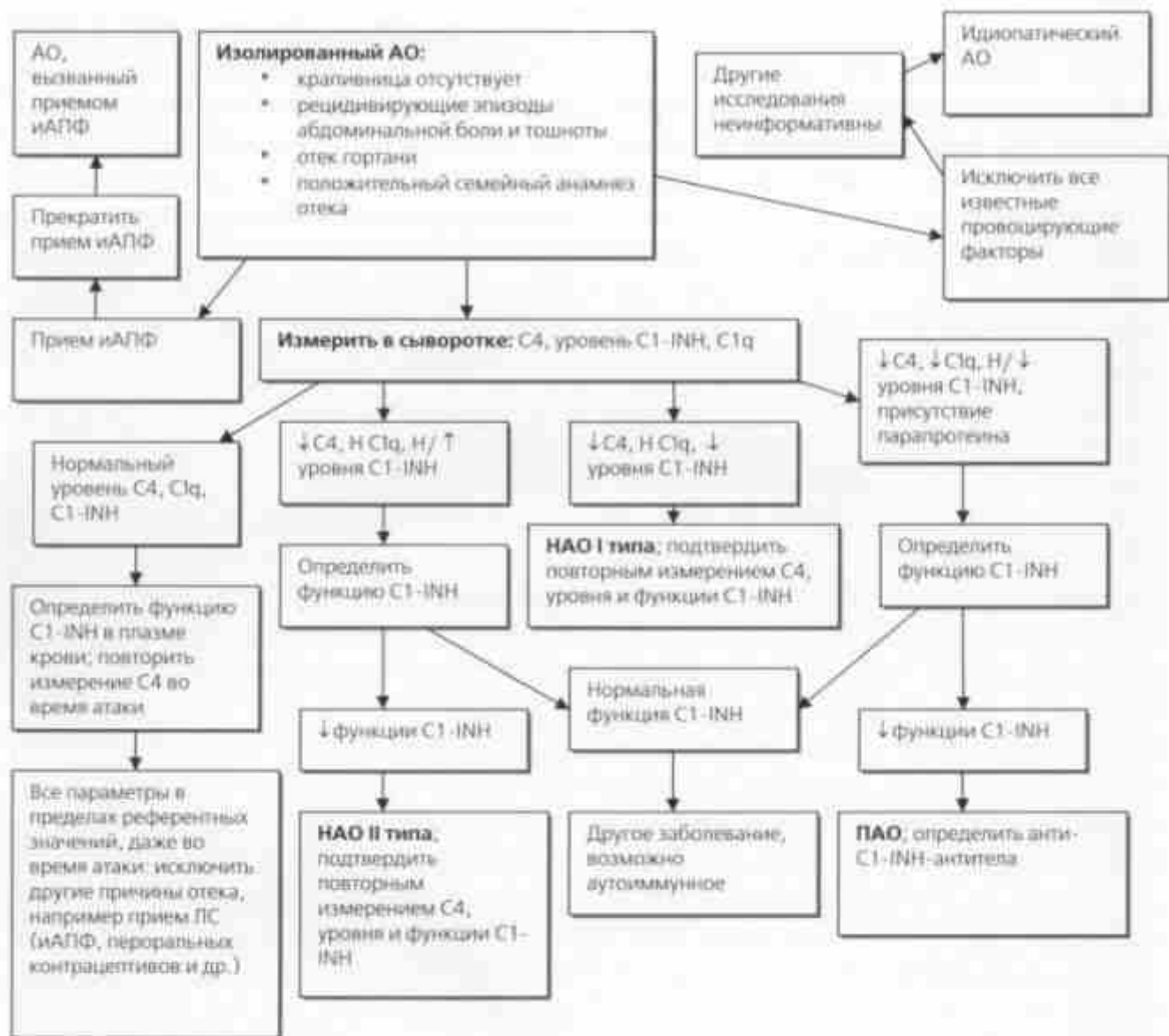
Во всех случаях АО необходимо внимательно осмотреть пациента (оценить дермографизм, измерить АД, ЧСС, температуру тела, провести аускультацию легких, пальпацию живота) для выявления признаков другой патологии, возможно служащей причиной заболевания.

При осмотре обычно наблюдается напряженный, чаще бледный отек с отсутствием зуда, эритемы и ямки при надавливании.

Отек может возникать в любой области тела, но чаще поражаются конечности и лицо. При отеке стенки кишки абдоминальная боль может быть очень выраженной, разлитой, с отсутствием ригидности мышц брюшной стенки и перитонеальных симптомов.

### Лабораторные и инструментальные исследования

Эпизод острой крапивницы и АО не требует лабораторной диагностики<sup>В</sup>. Необходимость в поиске причины возникает при хроническом рецидивирующем АО (спустя 6 нед.) [7] (рис. 3.28).



Сокращения: C1-INH – C1-ингибитор; иАПФ – ингибиторы АПФ; Н – нормальный уровень

**Рис. 3.28.** Алгоритм диагностики изолированного ангионевротического отека [13]

Исследования у пациентов с изолированным АО должны включать C4-компонент и C1-ингибитор, в то время как у пациентов с предполагаемым уртикарным васкулитом — C3- и C4-компоненты комплемента [6] (табл. 3.84 и 3.85).

**Таблица 3.84.** Лабораторные показатели при различных формах ангионевротического отека [2, 4, 9, 16–18]

Лабораторный показатель	Находки; форма АО
Уровень C1-ингибитора	Низкий при I типе НАО, ПАО Нормальный при II, III типах НАО, отеке, вызванном ингибиторами АПФ <sup>В</sup>
Активность C1-ингибитора	Низкая при II типе НАО и при I типе ПАО Нормальная при III типе НАО, хроническом АО и отеке, вызванном ингибиторами АПФ <sup>С</sup>
Уровень C4-компонента	Низкий во время атаки при НАО типов I и II <sup>С</sup> , ПАО Нормальный при III типе НАО и между атаками при НАО I и II-типов, ПАО
Уровень Cq1-компонента	Низкий при ПАО

Аллергические заболевания

3.4



Лабораторный показатель	Находки; форма АО
Уровень С2-компонента	Снижен при ПАО
Уровень $CH_{50}$	Обычно снижен во время атак при НАО
Уровень криоглобулина	Повышен при некоторых формах ПАО <sup>С</sup>
Сывороточные белки	Парапротеины в крови и моче при ПАО, обусловленные макроглобулинемией Вальденстрема, или при синдроме Шнитцлера
Тиреоглобулин	Повышен при микседеме <sup>Д</sup>
Общий IgE	Повышен при атопии и других заболеваниях <sup>Д</sup>
Специфические IgE-антитела к пищевым аллергенам или положительные кожные тесты	В некоторых случаях крапивницы и АО <sup>Д</sup>
Кожная биопсия	Уртикарный васкулит
Биопсия лимфоузлов	Лимфома при ПАО
Общий анализ крови	Патологические изменения при лимфоме или лейкозе <sup>Д</sup> Высокая эозинофилия при паразитарной инвазии Признаки неспецифического воспаления (повышение СОЭ, сдвиг лейкоцитарной формулы влево)

3.4

При АО лейкоцитоз (в общем анализе крови) должен отсутствовать. При его наличии необходимо исключить инфекционную этиологию заболевания.

На рентгенограмме грудной клетки можно обнаружить плевральный выпот, а КТ органов брюшной полости поможет распознать тяжелый отек стенки кишки.

При подозрении на отек гортани необходимы экстренная госпитализация в специализированный оториноларингологический стационар и, в некоторых случаях, проведение интубации.

По показаниям консультации специалистов: ревматолога, гематолога, кардиолога, хирурга и др.

### 3.4.6. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика АО проводится со следующими заболеваниями и состояниями: анафилактическая реакция, аллергические реакции (на ингаляционные аллергены, укусы и ужаление насекомых, контакт с изделиями из латекса, прием пищевых продуктов), лекарственные реакции (на ингибиторы АПФ,  $\beta$ -лак-

тамные антибиотики, сульфаниламидные препараты, аспирин и НПВС, инсулин, дилантин, стрептокиназу), вирусные инфекции (например, простой герпес, гепатиты В и С, мононуклеоз), бактериальные инфекции (например, при фарингите, тонзиллите, синусите, отите и др.), паразитарные инфекции [9].

### 3.4.7. Лечение

#### Показания к госпитализации

- Серьезные, угрожающие жизни осложнения АО.

- Отсутствие или незначительный эффект терапии в амбулаторных условиях.

## Аллергические заболевания

Таблица 3.85. Клиническая характеристика различных форм ангионевротического отека [23, 24]

Вид АО	Клинические проявления	Компоненты комплемента				
		C1-INH (уровень)	C1-INH (функция)	C1q	C4	C3
НАО I типа	Рецидивирующие эпизоды отека любой части тела без крапивницы; семейный анамнез НАО; первые симптомы в детском возрасте; ухудшение в пубертатном возрасте	↓	Н/↓	Н	↓	Н
НАО II типа	Так же, как и в случае НАО I типа	Н	↓	Н	↓	Н
НАО III типа	Так же, как и в случае НАО I типа; возможна чувствительность к изменению уровня эстрогена	Н	Н	Н	Н	Н
ПАО I типа	Развивается у лиц среднего возраста; семейный анамнез по АО не отрицан	↓	↓	↓	↓	Н/↓
ПАО II типа	Развивается у лиц среднего возраста; семейный анамнез по АО не отрицан	↓	Н/↑	↓	↓	Н/↑
АО, связанный с приемом ингибиторов АПФ	Напоминает НАО, развивается в первые 3 мес. терапии ингибиторами АПФ	Н	Н	Н	Н	Н
Идиопатический АО	3 эпизода АО и более за 1 год без видимой причины; чаще возникает у женщин; крапивница присутствует в 50% случаев	Н/↑	Н/↑	Н	Н	Н
Аллергический АО	Часто возникает вместе с крапивницей, возможен зуд, анафилаксия; возникает при контакте с причинно-значимым аллергеном или ЛС; длится в течение 24–48 ч	Н	Н	Н	Н	Н

Сокращения: C1-INH — C1-ингибитор; Н — в пределах референтных значений.

- Затруднение дыхания, вызванное отеком дыхательных путей<sup>C</sup> [1, 2].
- Отек языка.
- Отек кишечника, гиповолемия<sup>B</sup> [1, 2].

### Немедикаментозное лечение и профилактика

- Ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (эпросартан, телмисартан, валсартан) нужно применять с осторожностью у пациентов с АО в анамнезе, с семейным анамнезом АО<sup>B</sup> и/или при иммуносупрессивной терапии после трансплантации органов<sup>B</sup> [1, 2, 9].
- Лицам с НАО следует по возможности избегать оперативных вмешательств и других травм.

### Медикаментозное лечение

#### **Лечение наследственного ангионевротического отека в период обострения**

- При изменениях голоса (например, хрипота, стридор, осиплость) и подозрении на отек гортани необходима срочная госпитализация пациента. В некоторых случаях при отеке гортани для сохранения проходимости дыхательных путей проводится экстренная оротрахеальная интубация, крикотиреотомия или трахеостомия<sup>C</sup> [1, 2].
- Может потребоваться замещение объема циркулирующей жидкости.
- Эпинефрин, ГКС и антигистаминные препараты в большинстве случаев неэффективны у пациентов с НАО, ПАО и АО, связанным с приемом ингибиторов АПФ. Эти препараты рекомендуются как терапия второй линии. При аллергических причинах АО эти ЛС являются препаратами первого выбора (например, при анафилаксии).

В/в введение очищенного концентрата С1-ингибитора [13, 14, 21] — те-

рапия первой линии при острых атаках НАО или ПАО в странах Европы и США (в РФ пока не применяется). При отсутствии возможности введения С1-ингибитора используется свежезамороженная плазма в объеме 250–300 мл, хотя в некоторых случаях ее применение может усилить обострение АО из-за содержащихся в ней субстратов комплемента [9].

#### **Другие препараты, применяемые в период обострения**

Антифибринолитические препараты: транексамовая кислота в дозе 25 мг/кг внутрь или в/в медленно каждые 3–4 ч; 5% раствор аминокaproновой кислоты в/в капельно в дозе 100–200 мл, затем по 100 мл в/в капельно каждые 4 ч или 7–10 г/сут внутрь до полного купирования обострения. В настоящее время транексамовая кислота не одобрена FDA для использования при терапии НАО или ПАО в США [9].

- Андрогены: даназол 800 мг/сут, станозолол 4–6 мг/сут, метилтестостерон 10–25 мг/сут сублингвально.
- Адекватный физиологический уровень С1-ингибитора определяют по нормализации С4-компонента. Клиническая оценка эффективности лечения — отсутствие приступов.

#### **Долгосрочная профилактика**

- Длительная профилактика показана пациентам с частотой атак заболевания 2 раза в месяц и более или при наличии рецидивирующего АО гортани.
- Препаратами выбора являются синтетические андрогены: даназол и станозолол. Использование препаратов из данной группы приводит к индукции синтеза транспортной РНК в печени и прямому увеличению уровня С1-ингибитора. Начальная доза

даназола составляет 800 мг/сут, затем (по мере достижения эффекта) дозу снижают до 200 мг/сут, возможен прием минимальной дозы через день.

- Андрогены противопоказаны детям, беременным, кормящим и больным с раком простаты. Станозолол и даназол характеризуются одинаковой эффективностью, но станозолол имеет меньший маскулинизирующий потенциал. У детей вместо андрогенов показано применение антифибринолитических препаратов из-за их хорошего профиля безопасности.

#### Краткосрочная профилактика

- Краткосрочная профилактика показана при планировании стоматологических процедур или хирургических вмешательств в оротфарингеальной области. Препаратами выбора в данном случае является комбинация С1-ингибитора (при возможности), свежезамороженной плазмы и андрогенов.

#### Другие методы терапии

- Лечение основного заболевания (лимфопролиферативного), связанного с ПАО, обычно приводит к коррекции измененного уровня компонентов комплемента и С1-ингибитора.
- Пациенты с АО, связанным с приемом ингибиторов АПФ, должны избегать применения препаратов из этой группы. Использование ЛС группы антагонистов рецепторов ангиотензина II оправдано только при отсутствии других вариантов, т.к. у некоторых пациентов такое лечение также может приводить к возникновению АО [12].
- Перспективные препараты для терапии НАО и ПАО, проходящие клинические исследования: концентраты С1-ингибитора, ингибиторы А-калликреина, антагонисты  $\beta_2$ -рецепторов брадикинина [9].
- Лечение АО у больных без патологии С1-ингибитора аналогично таковому при крапивнице (см. разд. «Крапивница»).

## Литература

1. Российский национальный согласительный документ «Крапивница и ангиоотек: Рекомендации для практических врачей». — М., 2007.
2. Аллергология. Клинические рекомендации / Под ред. *Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной*. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
3. *Kaplan A. P., Greaves M. W.* Angioedema // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2005. — Vol. 53(3). — P. 373–388.
4. *Powell R. J., Du Toit G. L. et al.* BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angioedema // *Clin. Exp. Allergy.* — 2007. — Vol. 37. — P. 631–650.
5. *Agostoni A., Cicardi M.* Drug-induced angioedema without urticaria // *Drug Saf.* — 2001. — Vol. 24. — P. 599–606.
6. *Toubi E., Kessel A., Avshovich N. et al.* Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients // *Allergy.* — 2004. — Vol. 59. — P. 869–873.
7. *Grattan C. E., Humphreys F., British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee.* Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children // *Br. J. Dermatol.* — 2007. — V. 157(6). — P. 1116–1123.
8. *Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W. et al.* EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria // *Allergy.* — 2006. — Vol. 61. — P. 321–331.
9. *Reid M., Euerle B., Bollinger M. E.* Angioedema. — Updated: Oct 20, 2008. — <http://emedicine.medscape.com/article/135208-overview>.
10. *Bowen T., Cicardi M., Farkas H. et al.* Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 114(3). — P. 629–637.
11. *Heymann W. R.* Acquired angioedema // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1997. — Vol. 36(4). — P. 611–615.
12. *Howes L. G., Tran D.* Can angiotensin receptor antagonists be used safely in patients with previous ACE inhibitor-induced angioedema? // *Drug Saf.* — 2002. — Vol. 25(2). — P. 73–76.
13. *Sim T. C., Grant J. A.* Hereditary angioedema: its diagnostic and management perspectives // *Am. J. Med.* — 1990. — Vol. 88(6). — P. 656–664.
14. *Waytes A. T., Rosen F. S., Frank M. M.* Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334(25). — P. 1630–1634.
15. *Frank M. M.* Hereditary Angioedema. Updated: Aug 11, 2009 <http://emedicine.medscape.com/article/135604-overview>.
16. *Zuraw B. L.* Clinical practice. Hereditary angioedema // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359(10). — P. 1027–1036.
17. *Frank M. M., Gelfand J. A., Atkinson J. P.* Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management // *Ann. Intern. Med.* — 1976. — Vol. 84(5). — P. 580–593.
18. *Rosen F. S., Alper C. A., Pensky J. et al.* Genetically determined heterogeneity of the C1 esterase inhibitor in patients with hereditary angioneurotic edema // *J. Clin. Invest.* — 1971. — Vol. 50(10). — P. 2143–2149.
19. *Bork K., Barnstedt S. E., Koch P., Traupe H.* Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356(9225). — P. 213–217.
20. *Nielsen E. W., Gran J. T., Straume B. et al.* Hereditary angioedema: new clinical observations and autoimmune screening, complement and kallikrein-kinin analyses // *J. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 239(2). — P. 119–130.
21. *Agostoni A., Aygoren-Pursun E., Binkley K. E. et al.* Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 114(3 Suppl.). — P. 51–131.
22. *Boyle R. J., Nikpour M., Tang M. L. K.* Hereditary angioedema in children: A management guideline // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 288–294.
23. *Cantani A.* Pediatric Allergy, Asthma and Immunology. — Berlin: Springer, 2008.
24. *Weis M.* Clinical review of hereditary angioedema: diagnosis and management // *Postgr. Med.* — Nov. 2009. — Vol. 121. — Iss. 6. — P. 113–120.
25. *Bowen T., Cicardi M., Bork K. et al.* Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2008. — Vol. 100. — P. 30–40.

## Атопический дерматит

### Коды по МКБ-10:

**L20** Атопический дерматит.

**L20.8** Другие атопические дерматиты.

**L20.9** Атопический дерматит неуточненный.

### 3.5.1. Особенности

Атопический дерматит (АтД, атопическая экзема, экзема, нейродермит) — хроническое аллергическое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся зудом.

Для АтД характерна стадийность. Заболевание начинается обычно в раннем детском возрасте (у 45% детей начало АтД приходится на первые 6 мес. жизни), может продолжаться или рецидивировать в зрелом возрасте: у 50% пациентов заболевание проходит к 15-летнему возрасту, у остальных — может наблюдаться на протяжении всей жизни<sup>Б</sup> [1, 2, 6].

Для пациентов с АтД характерна наследственная предрасположенность к атопическим заболеваниям. АтД часто сочетается с атопической БА, АР, ПА. В генетических исследованиях было показано, что АтД развивается у 82% детей, если оба родителя страда-

ют аллергией<sup>Б</sup>, у 59% пациентов, если один из родителей имеет АтД, а другой — аллергическую патологию дыхательных путей, у 56% — если только один родитель страдает аллергией и у 42% — если родственники первой линии имеют проявления атопии [3, 7].

У детей, особенно в раннем возрасте (АтД выявляется у 80–85% детей раннего возраста с другими сопутствующими атопическими заболеваниями), АтД протекает обычно тяжелее, чем у взрослых [17]. Начало АтД в детском возрасте может быть первым признаком атопического марша и значимым фактором развития БА (см. разд. «Атопический марш»).

Распространенность АтД в развитых странах среди детей составляет 12–37%<sup>Б</sup>, среди взрослого населения — 0,2–2%<sup>Б</sup>. В России распространенность АтД достигает 5,9%<sup>Б</sup> [2–4, 6].

### 3.5.2. Этиология

Предполагают, что к развитию АтД приводит сочетанное действие нескольких факторов:

- Генетическая предрасположенность [6, 7].

- Инфекция: кожа пациентов с АтД часто колонизирована *Staphylococcus aureus*<sup>А</sup>, который рассматривается как суперантиген в развитии АтД.
- Гигиена [6, 8].

- Климат.
- Пищевые аллергены [6, 9].
- Аэроаллергены: роль аэроаллергенов и клещей домашней пыли предполагается, но для ее подтверждения необходимы дальнейшие исследования.
- Отмечено усиление зуда и расчесывания кожи у пациентов, испытывающих хронический стресс.

### 3.5.3. Классификация

Единой классификации АТД не существует. Рабочая классификация АТД предложена Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) в 2002 г. (табл. 3.86).

Таблица 3.86. Рабочая классификация атопического дерматита [1]

Возрастной период	Младенческий (с 1 мес. до 2 лет)
	Детский (с 2 до 13 лет)
	Подростковый (старше 13 лет)
Стадии	Острая (зуд кожи, папулы, микровезикулы, расчесы, эрозии)
	Полострая (эритема, шелушение, расчесы)
	Хроническая (утолщенные бляшки, папулы, подчеркнутый рисунок кожи — лихенизация)
Клинико-морфологические формы	Экссудативная
	Эритематозно-сквамозная
	Эритематозно-сквамозная с лихенизацией
Тяжесть течения	Лихеноидная
	Легкая
	Среднетяжелая
Распространенность процесса	Тяжелая
	Ограниченная (площадь поражения 5–10%)
	Распространенная (площадь поражения 10–50%)
Клинико-этиологические варианты	Диффузная (поражение более 50% кожи)
	С пищевой сенсibilизацией
	С грибковой сенсibilизацией
	С клещевой/бытовой сенсibilизацией
	С пылевой сенсibilизацией

### 3.5.4. Патогенез

Патогенез АТД остается в большей части неизвестным. Существуют две главные теории патогенеза [17]: «внутри-снаружи» («inside-outside») и «снаружи-внутри» («outside-inside»).

Теория «внутри-снаружи» описывает нарушение в защитном барьере кожи при АТД из-за воспалительного процесса при воздействии раздражителей и аллергенов.

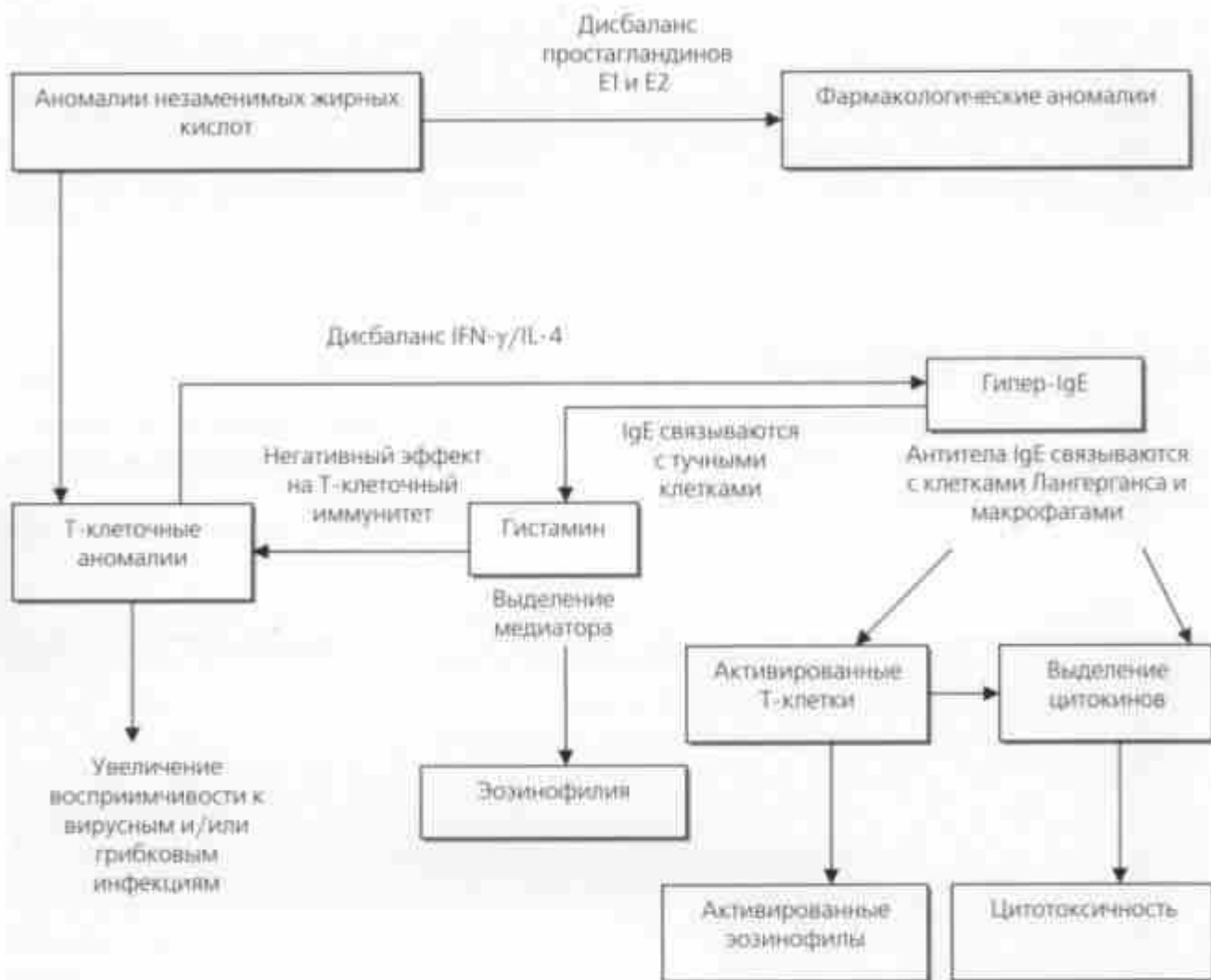


Рис. 3.29. Гипотезы патогенеза атопического дерматита [20, 25]

Теория «снаружи-внутри» предполагает, что ксероз и нарушение проницаемости защитного барьера кожи отвечают за активность АД.

В патогенезе АД могут принимать участие компоненты обеих гипотез (рис. 3.29).

Уменьшение продукции филаггрина (белок, который играет ключевую роль в образовании эпидермального барьера, защищающего организм от действия различных токсических соединений), керамидов (липидов) и увеличение активности протеаз и pH кожи приводят к нарушению защитного барьера, что предрасполагает к проник-

новению и воздействию аллергенов и микроорганизмов.

Аллергены участвуют в дифференциации наивных Т-лимфоцитов в Th2-клетки, которые начинают секретировать интерлейкины (IL-4, IL-5, IL-13 и IL-31), вызывающие острый воспалительный процесс.

При хроническом АД клетки Лангерганса и воспалительные дендритные эпидермальные клетки экспрессируют гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), IL-12, IL-5 и IFN- $\gamma$ , которые приводят к Th1-ответу (хроническая стадия АД) (табл. 3.87).



Таблица 3.87. Клетки и медиаторы, участвующие в патогенезе атопического дерматита [24]

Клетки	Медиаторы/функция	Эффекты
Тучные клетки, базофилы	Гистамин, эйкозаноиды, фактор активации тромбоцитов и др.	Зуд, отсроченная реакция, контактная крапивница
Клетки Лангерганса	Презентация антигена, интерлейкины	ГЭТ, регуляторная роль
Лимфоциты	Интерлейкины	Высвобождение медиаторов, синтез IgE
Эозинофилы	Эозинофильный катионный белок, эозинофил-связанный нейротоксин и др.	Воспаление

Из-за снижения активности Toll-подобных рецепторов кожи типа 2 (TLR-2), уменьшения продукции антимикробного пептида и дефенсина возникает микробная колонизация, инфицирование и вторичное воспаление.

Предполагается участие IgE-антител в патогенезе АтД. Факторы, подтверждающие роль IgE в патогенезе: семейный анамнез по атопии у 70–90% детей [18], повышение уровня общего IgE у 80% детей с АтД [19], положительные прик-тесты и специфические IgE-антитела *in vitro* к различ-

ным аллергенам у 85% пациентов [20], снижение уровня IgE во время ремиссии и повышение во время обострения АтД, а также наличие у 50–80% детей сопутствующих аллергических заболеваний (АР и/или БА, ПА) [21]. С другой стороны, высокий уровень общего IgE обнаруживается при многих других заболеваниях и у здоровых детей, а низкий уровень — у многих пациентов с АтД [22, 23].

Нарушение барьерной функции кожи и иммунное воспаление взаимосвязаны в процессе развития АтД.

### 3.5.5. Диагностика

Диагностика АтД основывается преимущественно на клинических данных (рис. 3.30). Объективных диагностических тестов, позволяющих подтвердить диагноз АтД, в настоящее время нет.

#### Анамнез и физикальное обследование

**Основные диагностические критерии [4, 28] (табл. 3.88)**

- Зуд кожи.
- Типичная морфология высыпаний и локализация: дети первых лет жизни — эритема, папулы, микровезикулы с локализацией на лице и

разгибательных поверхностях конечностей; дети старшего возраста — папулы, лихенизация симметричных участков сгибательных поверхностей.

- Начало болезни в раннем возрасте.
- Хроническое рецидивирующее течение.
- Наследственная отягощенность по атопии (БА, АР, АтД).

**Дополнительные диагностические критерии (неспецифические) [4, 26, 27]**

- ГЭТ при тестировании с аллергенами.
- Ладонная гиперлинейность и усиление рисунка («атопические ладони»).



**Рис. 3.30.** Атопический дерматит:  
 а — обострение; б — хроническая стадия

- Стойкий белый дермографизм.
- Сухость кожи (ксероз).
- Экзема сосков.
- Рецидивирующий конъюнктивит.
- Кератоконус (коническое выпячивание роговицы в ее центре).

- Продольная суборбитальная складка (линия Денни—Моргана).
- Периорбитальная гиперпигментация.

Таблица 3.88. Критерии атопического дерматита [14, 15]

Критерии	Симптомы
Обязательные критерии (должны присутствовать)	Зуд кожи Экзема (острая, подострая, хроническая)
Важные критерии (есть в большинстве случаев)	Раннее начало заболевания Атопия в анамнезе Сухость кожи
Дополнительные критерии (помогают диагностировать АтД, но не являются специфическими)	Атипичные сосудистые реакции (например, белый дермографизм, отсроченное побледнение кожи, бледность лица) Конъюнктивит, периорбитальная гиперпигментация Лихенизация и другие местные изменения кожи

Обострение АтД определяется как усиление выраженности или распространения кожного процесса (высыпаний, зуда) в течение менее 2 нед. на фоне проведения терапии. О ремиссии заболевания можно говорить в случае отсутствия проявлений заболевания (возможно наличие минимальных проявлений, остаточной гиперпигментации) в течение 8 нед. без проведения противовоспалительной терапии (допустимо использование увлажняющей терапии/эмомент и проведение мероприятий по элиминации раздражителей/аллергенов) [75].

ПА часто встречается у пациентов с АтД и может протекать по трем типам реакций. При IgE-связанном ответе реакция в виде крапивницы, АО и эритемы появляется через несколько минут после употребления пищи и обычно не сопровождается обострением АтД. При втором варианте зуд появляется сразу после еды и сопровождается ухудшением течения АтД. При третьем типе реакций обострение АтД происходит через 6–48 ч после употребления пищи [20].

К пищевым аллергенам, часто вызывающим обострение АтД у детей, относятся коровье молоко, куриное яйцо, пшеница, соя, орехи и арахис [76], у взрослых к ним можно отнести пищевые продукты, связанные с перекрест-

ным синдромом «пыльца-пища» [77] (см. разд. «Перекрестные реакции»).

Ингаляционные аллергены также играют важную роль в течении АтД. Было показано, что экспозиция к аэроаллергенам — фактор риска развития заболевания и установления его тяжести. Зуд и кожные высыпания при АтД могут усиливаться или появляться после интраназального или бронхиального провокационных тестов с аэроаллергенами [5, 6, 17].

Апликация аэроаллергенов, таких как клещи домашней пыли и перхоть животных, с помощью атопического патч-теста («atopy patch test») на чистый участок кожи приводила в некоторых исследованиях к возникновению экзематозной реакции у пациента с АтД [50].

Было показано некоторое улучшение течения АтД у сенсibilизированных к аэроаллергенам пациентов после мероприятий по элиминации клещей домашней пыли [17].

Обострения АтД часто связаны с бактериальной инфекцией *S. aureus*, которая поддерживает кожный воспалительный процесс. Лечение данной инфекции зависит от распространенности процесса. В большинстве случаев при выраженном процессе рекомендуется проведение системной антистафило-

кокковой антибиотикотерапии коротким курсом. При легких локализованных формах бактериальной инфекции можно применять топическую антибактериальную терапию. Важно не назначать антимикробную терапию на длительный срок из-за возможного развития резистентности.

Была показана эффективность местной терапии иммуномодуляторами, такими как ГКС и ингибиторы кальциневрина, для уменьшения колонизации *S. aureus* [17, 51].

Пациенты с АтД также подвержены развитию герпетической инфекции (*herpes simplex virus*). Диагноз можно подтвердить с помощью ПЦР, пробы Цанка или культурального исследования. Терапия проводится системными противовирусными препаратами, такими как ацикловир и валацикловир [85].

Грибковая инфекция (*Malassezia spp.*) также часто возникает у пациентов с АтД. Гиперчувствительность к *Malassezia* можно подтвердить с помощью прик-тестов или путем определения специфических IgE *in vitro*; после подтверждения необходимо провести противогрибковую терапию. Минимально эффективная доза итраконазола у взрослых — 100 мг/сут в течение 1 нед., затем 200 мг/сут еще 1 нед. [17, 70].

### Оценка тяжести клинических проявлений

Для оценки тяжести проявлений АтД (табл. 3.89) применяются следующие шкалы: SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis; см. разд. «Приложения»), EASI (Eczema Area and Severity Index), SASSAD (Six Area Six Sign Atopic Dermatitis Severity Score).

Таблица 3.89. Оценка тяжести атопического дерматита по тяжести клинических проявлений [1]

Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
Ограниченные участки поражения кожи, слабая эритема или лихенизация, слабый зуд кожи, редкие обострения — 1–2 раза в год	Распространенный характер поражения кожи с умеренной экссудацией, гиперемией и/или лихенизацией, умеренный зуд, более частые обострения — 3–4 раза в год с короткими ремиссиями	Диффузный характер поражения кожи с выраженной экссудацией, гиперемией и/или лихенизацией, постоянный сильный зуд и практически непрерывное рецидивирующее течение

### Лабораторные и инструментальные исследования

В некоторых случаях в клиническом анализе крови возможна эозинофилия.

У многих пациентов с АтД отмечают выраженное увеличение уровня общего IgE [17], хотя низкий его уровень не служит критерием для исключения диагноза АтД и не указывает на отсутствие атопии.

Возможно определение аллергенспецифических IgE в сыворотке кро-

ви и проведение кожного тестирования (прик-тесты) при отсутствии острых проявлений АтД.

Важно отметить, что положительные результаты исследования специфических IgE *in vitro* и прик-тестов с пищевыми аллергенами у пациента с АтД не доказывают наличие аллергии. Данные тесты особенно полезны при выявлении отрицательных результатов. Отрицательный результат предполагает отсутствие участия пищевого продукта в механизме заболевания. С другой стороны, положительные те-

сты не служат абсолютным подтверждением связи продукта и АтД из-за высокой частоты ложноположительных результатов.

Пациентам с множественными положительными результатами те-

стирования на пищевые аллергены необходимо провести пищевые провокационные пробы или назначить элиминационные диеты для определения роли пищевого продукта в заболевании [71].

### 3.5.6. Дифференциальная диагностика

Наиболее часто АтД необходимо дифференцировать от других форм экземы, других дерматитов, включая се-

борейный, аллергический контактный и ирритантный (табл. 3.90 и 3.91).

3.5

Таблица 3.90. Дифференциальный диагноз себорейного и атопического дерматитов [20, 29, 30]

Критерий	Себорейный дерматит	АтД
Этиология	<i>Pityrosporum ovale</i>	Аллергены, бактерии, грибы и др.
Наследственная отягощенность по атопии	Нехарактерна	Часто присутствует
Начало заболевания	Первые недели жизни (< 2 мес.), реже — подростковый возраст	Обычно старше 2 мес. жизни
Локализация	Волосистая часть головы, носогубные складки, паховые складки	Дети первых лет жизни — лицо и разгибательные поверхности конечностей; дети старшего возраста — симметричные участки сгибательных поверхностей
Характер высыпаний	Эритематозные участки с фестончатыми краями, скопление желтых жирных чешуек	Эритема, папулы, везикулы, корки; чешуйки отсутствуют
Зуд	Слабый или отсутствует	Выраженный, важный маркер заболевания
Общий уровень IgE	Нормальный	Обычно повышен
Уровень специфических IgE	Отрицательный	Часто положительный к пищевым и ингаляционным аллергенам
Прогноз	Выздоровление в течение 3–8 нед., рецидивы нехарактерны	Хронический процесс, склонный к рецидивированию
Сопутствующие аллергические заболевания	Нехарактерны	Высокая частота БА, АР, ПА

Аллергические заболевания

## Аллергические заболевания

Таблица 3.91. Дифференциальная диагностика атопического дерматита с часто встречающимися заболеваниями [1, 31]

Заболевание	Этиология	Характер высыпаний	Локализация	Зуд	Начало заболевания
Пеленочный дерматит	Недостаточный уход за ребенком	Эритема, отечность, уртикарная сыпь, везикулы	Промежность, ягодицы, бедра	Отсутствует	У детей раннего возраста
Чесотка	Паразитарное заболевание кожи, вызванное <i>Sarcoptes scabiei</i>	Зудящие папулы и везикулы, располагающиеся линейно, парно, характерные чесоточные ходы, расчесы	Межпальцевые складки, сгибательные поверхности конечностей, ягодицы, паховая область, живот, ладони, подошвы; у детей раннего возраста — на спине, в подмышечных впадинах	Выраженный	Любой возраст
Розовый лишай Жибера	Вирусная инфекция, весенне-осенний период	Материнская бляшка в виде розового пятна с четкими очертаниями с последующими обильными высыпаниями небольших розовых пятен с незначительным шелушением в центре	Боковая поверхность туловища, спина, плечи, бедра	Слабо выражен	Старший, подростковый возраст, взрослые
Микробная экзема	Сенсибилизация к стрептококку и стафилококку	Эритематозные очаги с четкими границами (1–3 см) насыщенного красного цвета	Чаще асимметричная на голени или распространенный характер	Умеренный, жжение, болезненность	В любом возрасте
Псориаз	Дерматоз аутоиммунной природы	Папулы с быстрым образованием бляшек, покрытых серебристыми чешуйками	Волосистая часть головы, естественные складки кожи или в местах трения	Слабый	В любом возрасте
Т-клеточная лимфома кожи на ранних стадиях	Злокачественная опухоль лимфоидной ткани	На ранних стадиях отечные пятна ярко-розовой окраски с шелушением; затем формируются бляшки и узлы	На туловище и конечностях	Сильный, мучительный	В любом возрасте

Другие заболевания, с которыми нужно дифференцировать АД: герпетиформный дерматит Дюринга, иктиоз, синдром Вискотта—Олдрича, наследственные нарушения обмена триптофана, эритродермия Лейнера.

### 3.5.7. Лечение

#### Показания к госпитализации

- Выраженное обострение АгД.
- Нарушение общего состояния и/или распространенный АгД с явлениями вторичного инфицирования.

Лечение АгД должно быть комплексным. Объем терапии при АгД определяется выраженностью клинических проявлений.

**Цели терапии:** уменьшение клинических проявлений заболевания, снижение частоты обострений, профилактика развития тяжелых форм АгД, осложнений и улучшение качества жизни больных АгД (табл. 3.92).

Таблица 3.92. Подход к терапии детей с атопическим дерматитом [20, 34, 35]

Рацион/диета
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Необходимость грудного вскармливания.</li> <li>■ Рациональное введение прикорма.</li> <li>■ Избегать раннего введения в рацион аллергенных пищевых продуктов.</li> </ul>
Гигиена
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Проверить выраженность зуда и применить меры по предотвращению его появления.</li> <li>■ Правильное использование питательных и увлажняющих препаратов для защиты кожи.</li> <li>■ Избегать частого купания (водные процедуры должны быть кратковременные), контакта с горячей водой, не следует интенсивно тереть кожу во время мытья и пользоваться жесткими мочалками.</li> <li>■ Избегать контакта с моющими и спиртосодержащими средствами гигиены, оказывающими раздражающее действие на кожу.</li> <li>■ Избегать выраженной потливости (например, при занятиях спортом).</li> <li>■ Не носить тесную одежду (особенно из синтетических тканей, шерсти), предпочитать одежду из хлопчатобумажных тканей, шелка, льна.</li> </ul>

#### Уменьшение контакта с ирритантами

- Провести мероприятия по снижению концентрации аллергенов, включая клещей домашней пыли и животных.
- Запретить родителям курить в присутствии ребенка.
- Минимизировать колебания температуры и влажности в помещении.

#### Медикаментозное лечение

- Применение топических ГКС при воспалении и экссудации.
- Применение антигистаминных препаратов для уменьшения зуда.
- Лечение вторичного инфицирования с помощью местных или системных антибиотиков.

#### Дополнительные мероприятия

- Обеспечить достаточный отдых ребенку днем и ночью.
- Минимизировать вероятность появления эмоционального стресса у ребенка.
- Отвлекать ребенка с помощью игр и других занятий.

#### Немедикаментозное лечение

Немедикаментозное лечение основано на уменьшении контакта с причинно-значимыми агентами и неспецифическими ирритантами [32].

Залог успешного лечения детей с АгД — не только назначение симптоматической терапии, но и определение и удаление возможных причинных факторов, специфичных для каждого пациента [33].

#### Медикаментозное лечение

##### 3.5.7.1. Наружная терапия

Наружная терапия — обязательная и важная часть комплексного лечения АгД. Ее целью является не только купирование воспаления и зуда, но и восстановление водно-липидного слоя и барьерной функции кожи, а также обеспечение правильного и ежедневного ухода за кожей. Она должна проводиться с учетом патологических из-

менений кожи в зависимости от стадии течения заболевания (острая или хроническая) [34, 36, 37] (табл. 3.93).

**Таблица 3.93.** Стадии атопического дерматита и выбор местной терапии [36]

Стадия	Терапия
Острая экссудативная	Различные основы (масло, водные эмульсии)
Острая неэкссудативная	«Влажное на влажное» (крема, пасты)
Подострая	Мягкое высушивание (крема, пасты)
Хроническая	Гидрофильные или липофильные мази

При появлении сухости кожи и лихенизации необходимо использовать увлажняющие крема или лосьоны с обязательным отсутствием в них веществ, к которым может быть сенсибилизирован пациент. Эти средства также могут снизить потребность в применении топических ГКС [38]. Очищение и гидратация кожи достигаются путем осторожного удаления корок и использования влажных компрессов, в т. ч. с ЛС (табл. 3.94).

**Таблица 3.94.** Местная терапия в зависимости от локализации высыпаний [20]

Пораженные участки кожи	Лосьоны, мази, крема днем; мази ночью; при необходимости (при шелушении и гиперкератозе) мази можно использовать и ночью
Кожа волосистой части головы	Лосьоны и крема; избегать применения паст и мазей из-за трудности с удалением
Складки, лямки	Лосьоны, порошки, крема и пасты; избегать жирных наполнителей, которые могут вызывать эффект мацерации

Эмоленты/увлажняющие средства в виде крема должны наноситься на очищенную кожу за 15 мин до исполь-

зования топических противовоспалительных ЛС, а в виде мази — через 15 мин после него (например, местных ГКС) [75].

Существовавшая ранее концепция «reactive» (проведение местной терапии только в области высыпаний и ее отмена/уменьшение при очищении кожи) в последние годы сменяется подходом «proactive». Последний определяется как использование в низкой дозе и длительное время комбинации противовоспалительных ЛС, наносимых на ранее пораженные области кожи, в комбинации с вольным использованием эмолентов по всему телу и посещением лечащего врача по запланированной схеме [79, 80]. «Проактивный» подход подразумевает продолжение описанной местной терапии 2 раза в неделю после успешного проведения интенсивной начальной противовоспалительной и увлажняющей терапии (обычно дважды в день) и стихания обострения.

Необходимо обучить пациента правильному и ежедневному уходу за кожей (очищение, увлажнение). Рекомендовано ежедневное купание (лучше использовать ванны, чем душ), что улучшает функции эпидермиса и обеспечивает лучший доступ ЛС. Целесообразно использовать ежедневные непродолжительные (не более 10–15 мин) прохладные (32–35 °С) ванны с мягкой моющей основой с pH 5,5, не содержащей щелочи (исключить мыло!). Дехлорирование воды достигается путем отстаивания ее в ванне в течение 1–2 ч с последующим согреванием или добавлением кипятка [95]; также можно использовать специальные фильтры. При очищении кожи не следует ее растирать. После купания рекомендуется только промокнуть поверхность кожи, не вытирая ее досуха и нанести смягчающие/увлажняющие средства ухода за кожей [13].



При тяжелом и упорном течении АтД в некоторых случаях эффективно применение метода фотохимиотерапии (PUVA-терапия) [5, 12].

В терапии АтД применяется «ступенчатый» подход, как и в лечении многих других аллергических заболеваний. После оценки состояния пациента, в т. ч. с помощью шкалы SCORAD, выбирается начальная терапевтическая ступень согласно рис. 3.31 и 3.32. При улучшении кожного процесса, уменьшении интенсивности воспаления и зуда необходимо перейти на ступень вниз, при увеличении — на ступень вверх.

### Местные (топические) глюкокортикостероиды

#### Место в терапии

- Местные (топические) ГКС (МГК) — средства первой линии для лечения обострений АтД<sup>А</sup>, а также препара-

ты стартовой терапии при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания [52] (табл. 3.95).

Таблица 3.95. Терапевтические эффекты топических глюкокортикостероидов [36]

<b>Противовоспалительный эффект</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Путем ингибирования синтеза эйкозаноидов и клеточной инфильтрации.</li> <li>■ Путем ингибирования экспрессии рецепторов на лимфоцитах, дендритных клетках, тучных клетках, моноцитах и макрофагах.</li> </ul>
<b>Антипролиферативный эффект</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Путем ингибирования синтеза ДНК в лимфоцитах, эпидермисе, фибробластах.</li> </ul>
<b>Ингибирование функции фибробластов</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Снижение синтеза гиалуроновой кислоты.</li> <li>■ Снижение плотности рецепторов.</li> </ul>



Примечание. В случае суперинфекции необходимо добавить антисептик/антибиотик.

Рис. 3.31. Ступенчатая терапия атопического дерматита (EAACI/AAAAI/PRACTALL и ETFAD/EADV eczema task force 2009) [73, 75]

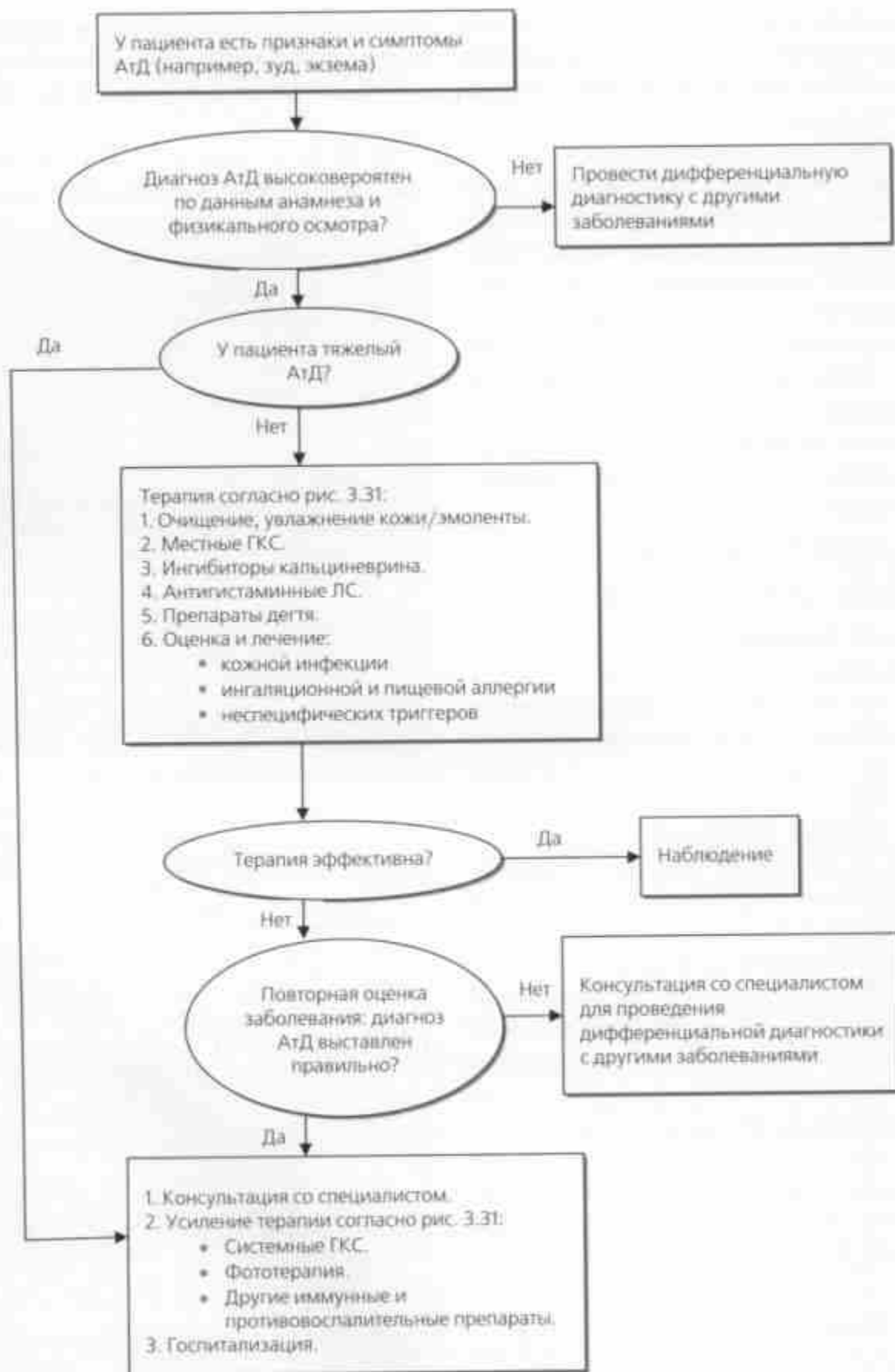


Рис. 3.32. Алгоритм диагностики и лечения атопического дерматита [74]

• В настоящее время нет точных данных относительно оптимальной частоты аппликаций, продолжи-

тельности лечения, количества и концентрации используемых МГК для лечения АтД<sup>0</sup> [1].

- Назначение коротких курсов (3 дня) сильнодействующих МГК у детей столь же эффективно, как и длительное применение (7 дней) слабых МГК<sup>А</sup> [1].
- Не существует четких доказательств преимущества нанесения МГК 2 раза в сутки по сравнению с однократным нанесением, поэтому в качестве первого этапа терапии оправдано назначение однократных аппликаций МГК для всех пациентов с АтД<sup>В</sup> [53, 54].
- Не рекомендуется разведение официальных МГК индифферентными мазями при наружной терапии АтД, т.к. такое разведение не снижает частоту появления побочных эффектов<sup>С</sup>, но сопровождается значимым снижением терапевтической эффективности МГК [1].
- При уменьшении интенсивности клинических проявлений болезни МГК можно применять интермиттирующим курсом (обычно 2 раза в неделю, о чем уже указывалось ранее) в сочетании с питательными средствами для поддержания ремиссии болезни, но только если длительная терапия МГК оправдана волнообразным течением болезни<sup>А</sup> [1, 17].
- Применение местных комбинированных препаратов (ГКС и антибиотиков) не имеет преимуществ перед МГК<sup>А</sup> (при отсутствии инфекционного осложнения) [1].
- Зуд является ключевым симптомом для оценки ответа на терапию, поэтому снижение дозы и частоты использования МГК не должно проводиться до исчезновения зуда. Дозу МГК следует уменьшать постепенно, чтобы избежать синдрома отмены. Стратегия постепенной отмены ЛС может осуществляться как за счет замены на менее активный препарат, так и путем снижения частоты аппликации ЛС [75].

### Международные и торговые названия, формы выпуска

- МГК в зависимости от силы противовоспалительного действия, а также от концентрации действующего вещества и лекарственной формы препарата принято делить на классы активности (в странах Европы выделяют I–IV класс, в США — I–VII класс) [1] (табл. 3.96): очень сильные, высокоактивные (класс IV в Европе, класс I в США); сильные, активные (класс III в Европе, классы II и III в США); средние, умеренной активности (класс II в Европе, классы IV и V в США); слабые, низкой активности (класс I в Европе, классы VI и VII в США).
- Применение препаратов *I класса активности* (МГК с низкой активностью) показано для лечения детей в возрасте до 2 лет, а также при слабо выраженных воспалительных симптомах у взрослых, особенно при локализации очагов на лице, шее и в области складок.
- Применение препаратов *II класса активности* (МГК с умеренной активностью) показано пациентам при отсутствии эффекта от применения ГКС I класса, а также при более выраженном воспалении кожи.
- У пациентов с хроническим, упорным течением дерматита, при тяжелом обострении, для быстрого купирования островоспалительных явлений и при локализации кожных очагов на туловище и конечностях показано применение МГК *III класса* (активные МГК). Эти ГКС следует применять ограниченное время, внимательно контролируя ход лечения во избежание развития возможных побочных явлений.
- МГК *IV класса* (высокоактивные) применяются исключительно в случаях неэффективности препаратов предшествующих классов. Не сле-

дует применять МГК IV класса у детей до 14 лет. Для рутинного применения при локализации кожных

очагов на туловище и конечностях у детей рекомендуются МГК I или II класса [1, 11].

Таблица 3.96. Классификация местных глюкокортикостероидов по степени активности, применяемая в странах Европы [11, 16]

Класс (степень активности)	Препараты
IV (очень сильные)	Клобетазола пропионат (Кловейт, Дермовейт), 0,05% крем, мазь
III (сильные)	Бетаметазона дипропионат (Белодерм, Акридерм), 0,05% мазь
	Флутиказона пропионат (Флутиказон, Кутивейт), 0,05% мазь, крем
	Бетаметазона валерат (Целестодерм-В), 0,1% мазь, крем
	Мометазона фураат (Элоком), 0,1% мазь, крем, лосьон
	Метилпреднизолона ацепонат (Адвантан), 0,1% жирная мазь, мазь, крем, эмульсия
II (средней силы)	Гидрокортизона бутират (Локоид), 0,1% мазь, крем, липо-крем
	Триамцинолона ацетонид (Триамцинолон, Фторокорт, Триакорт, Кеналог), 0,1% мазь, крем
	Алклометазона дипропионат (Алклометазон, Афлодерм), 0,05% мазь, крем
	Клобетазона бутират, 0,05% крем, мазь
I (слабые)	Бетаметазона валерат, 0,025% крем, мазь
	Триамцинолона ацетонид (Триамцинолон, Фторокорт, Триакорт, Кеналог), 0,02% мазь, крем
	Флуоцинолона ацетонид (Флуцинар, Синафлан), 0,0025%, 0,01% мазь, крем
	Гидрокортизона гидрохлорид (Гидрокортизон, Латикорт), 1%, 2,5% крем, мазь
	Преднизолон, 0,5% мазь

- Комбинированные препараты при инфекционных осложнениях (бактериальных или грибковых инфекциях кожи<sup>А</sup>) [1, 2, 6, 17]:
  - ЛС, содержащие ГКС и антибиотики: бетаметазон + гентамицин (Целестодерм-В с гентамицином, Белогент), флуоцинолон + неомицин (Синалар Н, Флуцинар Н), гидрокортизон + окситетрациклин (Оксикорт, Гиоксизон), гидрокортизон + хлорамфеникол (Кортомицетин), триамцинолон + тетрациклин (Полькортолон), гидрокортизона ацетат + фузидиевая кислота (Фуцидин Г), бета-

метазон + фузидиевая кислота (Фуцикорт);

- ЛС, содержащие ГКС и антисептики: гидрокортизон + хлоргексидин (Сибикорт), флуметазон + клиохинол (Лоринден С), флуоцинолон + клиохинол (Синалар К, Флукорт Ц), преднизолон + клиохинол (Дермозолон);
- ЛС, содержащие ГКС и противогрибковые средства: бетаметазон + клотримазол (Лотридерм), беклометазон + клотримазол (Кандид Б), мазипредон + миконазол (Микозолон), дифлюкортолон + изоконазол (Травокорт);

- ЛС, содержащие ГКС, противомикробные и противогрибковые средства: бетаметазон + гентамицин + клотримазол (Тридерм, Акридерм), натамицин + неомицин + гидрокортизон (Пимафукорт), гидрокортизон + клотризол + нистатин (Нистаформ).

### Побочные эффекты (табл. 3.97).

- Возможны местные побочные эффекты (стрии, атрофия кожи, телеангиэктазии), особенно в области лица, шеи, складок, что ограничивает длительное применение МГК при АтД<sup>А</sup> [55, 56].
- Минимальные побочные эффекты — у нефторированных МГК (мометазона фуруат) и негалогенизированных МГК (метилпреднизолон и гидрокортизона 17-бутират) [1, 14].

Таблица 3.97. Побочные эффекты местных глюкокортикостероидов [43]

#### Эпидермальная атрофия

- Изменение пигментации.
- Атрофия эпителия.

#### Дермальная атрофия

- Атрофия дистальных фаланг.
- Замедленное заживление ран.
- Экхимоз.
- Атрофия подкожной жировой клетчатки.
- Пурпура.
- Телеангиэктазия.

#### Кожа и придатки кожи

- Выпадение волос.
- Гипертрихоз.
- Снижение эластичности кожи.
- Перiorальный дерматит.
- Розацеа.
- Стероидные угри.
- Вазоконстрикция.

#### Кожные инфекции

- Фолликулит.
- Бактериальные, вирусные, грибковые суперинфекции.
- Пнодерма.

#### Аллергические реакции

- Аллергический контактный дерматит.
- Аллергический контактный фотодерматит.
- Системные эффекты.

## Ингибиторы кальциневрина

### Место в терапии

- Доказана эффективность и безопасность применения пимекролимуса и такролимуса при АтД<sup>А</sup> [48, 49].
- Показано, что применение пимекролимуса безопасно, эффективно уменьшает тяжесть симптомов АтД у детей с легким и среднетяжелым течением заболевания<sup>А</sup> [57, 58].
- Применение ингибиторов кальциневрина уменьшает потребность в применении МГК [59–62].
- Рекомендации FDA Pediatric Advisory Committee обозначили область применения ингибиторов кальциневрина: короткое и интермиттирующее лечение АтД у пациентов с отсутствием эффекта к другим ЛС [1].

### Международные и торговые названия, формы выпуска

- Пимекролимус (Элидел) 1% крем и такролимус 0,1 и 0,3% мазь [38].

### Побочные эффекты

- Для пимекролимуса характерна низкая системная абсорбция; он не вызывает атрофии кожи<sup>А</sup> [63, 64]. Может применяться с 3-месячного возраста на всех участках тела, в т.ч. и в области лица, шеи, кожных складок, без ограничений по площади применения (преимущество перед МГК).
- Рекомендуется минимизировать экспозицию естественного солнечного света, использовать солнцезащитные средства у пациентов, применяющих топические ингибиторы кальциневрина [1].

- В некоторых случаях в первые дни лечения может наблюдаться ощущение жара или жжения в области аппликации препарата [81]. Такие симптомы иногда появляются через 5 мин при каждом нанесении препарата и могут длиться до 1 ч, но интенсивность и продолжительность побочного эффекта обычно уменьшаются в течение 1 нед. [82].

### Препараты дегтя

- В некоторых случаях для лечения АтД можно использовать препараты дегтя как альтернативу МГК и ингибиторам кальциневрина, хотя РКИ, подтверждающие эффективность применения данной группы препаратов при дерматите, отсутствуют<sup>C-D</sup> [52].
- Для препаратов данной группы характерны медленное развитие противовоспалительного действия и косметический дефект, что ограничивает их широкое применение.

### Антисептики

- Доказательств эффективности изолированного применения антисептиков (например, триклозана, хлоргексидина) при АтД, подтвержденных РКИ, нет. Однако в некоторых исследованиях показана их эффективность в комбинации с ГКС в лечении бактериальной инфекции, вызванной *S. aureus* [83, 84].

### Увлажняющие/смягчающие средства лечебной косметики

- Данные средства используются для достижения и поддержания контроля над симптомами АтД<sup>A</sup> [65, 66].
- Они наносятся на кожу регулярно, ежедневно, не менее 2 раз в сутки, в т.ч. после каждого мытья или купания, как на фоне применения МГК и ингибиторов кальциневрина, так и в период ремиссии АтД, когда отсутствуют симптомы болезни.

- Средства лечебной косметики питают и увлажняют кожу, уменьшают сухость и зуд. Доказано, что эффективность увлажняющих средств зависит от их дозы (увлажнители следует применять регулярно в достаточном количестве), pH кожи, а также от приверженности к терапии. Входящие в состав увлажняющих средств ингредиенты (эмульсификаторы, антиоксиданты, консерванты) после аппликации остаются на поверхности кожи, абсорбируются с последующим метаболизмом или исчезают с кожи. Кроме того, эмульсификаторы влияют на барьерную функцию кожи, а церамидсодержащие липидные компоненты снижают трансэпидермальную потерю воды через кожу. В целом увлажняющие средства делают поврежденную кожу менее чувствительной к ирритантам и контактным аллергенам [95].
- Аппликации этой группы средств должны быть частыми<sup>D</sup>, т.к. максимальная продолжительность их действия составляет около 6 ч [1].
- Каждые 3–4 нед. необходима смена питательных и увлажняющих средств для предотвращения явления тахифилаксии<sup>D</sup> [1].
- Современные исследования доказали важную роль гидратации кожи и назначения увлажняющих средств в острой и хронической фазах АтД. В литературе описаны даже случаи, когда увлажняющие средства и МГК оказывались одинаково эффективны у пациентов с АтД. В целом гидратация кожи и увлажняющие средства значительно повышают успех комплексной терапии АтД и качество жизни таких больных. Кроме того, увлажняющие препараты вызывают своеобразный превентивный эффект еще до появления выраженных симптомов обострения заболевания

и позволяют заметно сократить объем медикаментозной терапии. В то же время вспомогательная базисная терапия не заменяет препараты, обладающие противовоспалительным свойством (МКГ, топические ингибиторы кальциневрина) [95]. К сожалению, значимость использования увлажняющих средств для терапии АтД многими специалистами часто недооценивается.

- Для ухода за кожей существуют различные средства лечебно-косметической серии типа «Мустела СтелАтопия» (Mustela), «Авен» (Avene), «А-Дерма» (A-Derma), «Топикрем» (Nigy Charlieu), «Виши» (Vichy), «Урьяж» (Uriage), «Биодерма» (Bioderma) и др. (табл. 3.98).

#### Спектр лечебного действия различных смягчающих/увлажняющих средств [95]

- Смягчение/увлажнение: «Топикрем», «Липикар-бальзам», эмульсия «Липикар»; «Липидиоз 1, 2, 3»; «Нутриложи 1, 2»; «Топикрем»; «Мустела СтелАтопия» крем-эмульсия, успокаивающий крем «А-Дерма».
- Обострение АтД: крем «Атодерм Р.О. Цинк», «Мустела СтелАтопия» масло для ванны, «Липикар» масло для ванны, линия «Триксера» лаборатории «Авен», линия «Эгзомега» гаммы «А-Дерма».
- Ремиссия АтД: «Топикрем», «Мустела СтелАтопия» крем-эмульсия, крем «Атодерм», гель «Урьяж Cu-Zn», «Авен Триксера», «А-Дерма Эгзомега», «Иктиан» крем лабораторий «Дюкрэ».
- Создание защитной пленки характерно для многих средств, за исключением мусса «Атодерм», геля «Урьяж Cu-Zn».
- Увлажнение кожи характерно для многих средств, за исключением

крема «Прурисед», крема «Урьяж Cu-Zn».

- Восстановление липидов в коже характерно для многих средств, за исключением крема «Атодерм Р.О. Цинк», мусса «Атодерм», крема «Урьяж Cu-Zn».
- Противовоспалительное действие характерно для многих средств, за исключением «Топикрема».
- Подавление роста микроорганизмов характерно только для «Мустела СтелАтопия» (всех типов), крема «Атодерм Р.О. Цинк», крема «Дермалибур» линии «А-Дерма», крема «Сикальфат» линии «Авен».

### 3.5.7.2. Системная терапия

#### Антигистаминные препараты

##### Место в терапии

- Нет убедительных доказательств эффективности системных антигистаминных препаратов как противоаллергических средств [41], но с другой стороны, их применение можно считать оправданным, поскольку существует многолетний опыт их успешного использования при отсутствии альтернативных противоаллергических препаратов [39, 40, 42].
- Наличие у некоторых больных респираторных проявлений атопии служит дополнительным показанием к использованию антигистаминных препаратов.
- $H_1$ -блокаторы (как I, так и II поколения) должны рассматриваться в качестве средств базисной терапии АтД у детей. Предпочтение должно отдаваться  $H_1$ -блокаторам II поколения из-за отсутствия седативного эффекта и влияния на когнитивные функции. При нарушениях сна, связанных с АтД и/или сопутствующим АР либо крапивницей, могут быть использованы антигистаминные препараты I поколения [67].

## Аллергические заболевания

Таблица 3.98. Средства дерматологической косметики для ухода за сухой и пораженной кожей [1]

Программа	Гигиена	Увлажнение	Питание	Противовоспалительное средство
Для сухой и поврежденной кожи на термальной воде «Авен» (лаборатория «Авен»)	Мыло с «Колд-кремом», Гель с «Колд-кремом»	Термальная вода «Авен» (спрей), «Колд-крем», эмульсия для тела, Лосьон для сверхчувствительной кожи без ополаскивания	Крем «Тризера», «Трик-зера» смягчающая ванна, «Колд-крем» для тела, Бальзам для губ с «Колд-кремом»	Лосьон «Сикальфат», Крем «Сикальфат»
«Атодерм» (лаборатория «Биодерма»)	Мусс «Атодерм», Мыло «Атодерм»	Крем «Атодерм РР», Крем «Гидрабио»	Крем «Атодерм», Крем «Атодерм РР»	Крем «Атодерм РО Цинк»
«А-Дерма» (лаборатория «Дюкре»)	Мыло с молочком овса «Реальба», Гель с молочком овса «Реальба»	Молочко «Экзомега»	Крем «Экзомега»	Лосьон «Сигтелиум», Крем «Эпителиаль»
«Липикар» (лаборатория «Ли Рош-Позэ»)	Мыло «Сюргра», Мусс «Липикар Синдэт»	Термальная вода «Ли Рош-Позэ» (спрей), Крем «Гидро-норм», Крем «Толеран»	Эмульсия «Липикар», «Липикар» масло для ванны, «Цера-лип» крем для губ	
Серия шампуней «Фридерм»	«Фридерм Цинк», «Фридерм РН-Баланс»			«Фридерм Цинк»



## Международные и торговые названия (см. разд. «Крапивница» и «Аллергический риноконъюнктивит»)

### Кромоны

- Эффективность применения кетотифена и пероральных форм кромоглициевой кислоты при АтД не доказана.
- С другой стороны, результаты некоторых исследований указывают на эффективность кромонов в терапии АтД, связанного с ПА [44], а также на эффективность кетотифена в качестве профилактического средства (эффект наступает через 2–3 мес. терапии) [39, 47] и местных форм кромонов (крема или 4% раствора, в России пока не зарегистрированы) для уменьшения зуда [45, 46] (табл. 3.99).

Таблица 3.99. Дозы антигистаминных препаратов и кромонов, применяемых у детей [20]

ЛС	Доза
<b>Антигистаминные препараты</b>	
Цетиризин	0,2 мг/кг в сутки
Левосетиризин	1 таб. в день для детей старше 6 лет
Лоратадин	0,2 мг/кг в сутки
<b>Стабилизаторы мембран тучных клеток</b>	
Кетотифен	У детей 6 мес. — 3 лет по 1/2 ложки сиропа (2,5 мл = 0,5 мг) 2 раза в сутки; у детей старше 3 лет по 1 ложке 2 раза в сутки

### Антибактериальные препараты

- Назначение системных антибактериальных препаратов может быть

оправдано только у пациентов с подтвержденной тяжелой бактериальной инфекцией кожи<sup>А</sup> [1, 75].

### Иммunosuppressивная терапия

- Возможно использование циклоспорина и азатиоприна для лечения тяжелых форм АтД, но их токсичность, наличие большого количества побочных эффектов ограничивают применение данных препаратов<sup>А</sup> [68, 69].
- Начальная доза циклоспорина 2,5 мг/кг/сут в два приема перорально. Суточная доза не должна превышать 5 мг/кг/сут.

### Системные глюкокортикостероиды

- Используются при тяжелом течении АтД короткими курсами.
- РКИ, подтверждающих эффективность этой группы препаратов при АтД, нет, несмотря на их длительное применение.

### Аллергенспецифическая иммунотерапия

- АСИГ может быть рекомендована пациентам с АтД и сопутствующей респираторной аллергией (ринит, астма) [78]. Однако в настоящее время нет данных, подтверждающих эффективность этого метода лечения при изолированном АтД.

### Другие методы лечения

- Нет данных РКИ, подтверждающих эффективность рефлексотерапии, фитотерапии, биологически активных добавок, гомеопатии в лечении АтД.

## 3.5.8. Профилактика

Не получено убедительных данных об эффективности соблюдения во время беременности и лактации гипоаллергенных или элиминацион-

ных диет, в т.ч. для профилактики развития АтД у ребенка [72].

На протяжении первых 4 мес. жизни ребенку из группы риска рекомендуется исключительно грудное вскармливание<sup>А</sup> [90–92]; при необходимости для докармливания ребенка разрешают использовать гипоаллергенные смеси (гидролизаты). Некоторые специалисты рекомендуют введение прикормов только после 4 мес. жизни продуктами с низкой сенсибилизирующей активностью [93]. Предполагают, что применение гидролизатных формул уменьшает риск развития АтД, однако нет ни одного исследования, сравнивающего гидролизатную смесь и грудное вскармливание [72].

Контроль над факторами внешней среды должен предусматривать

исключение воздействия табачного дыма (курение должно быть прекращено матерью во время беременности и лактации, пассивное курение — с первых дней жизни ребенка) [94], уменьшение экспозиции аллергенов в первые годы жизни (домашняя пыль и клещи домашней пыли<sup>А</sup>, животные, тараканы), поддержание низкой влажности и адекватной вентиляции в помещениях, где находится ребенок (избегать сырости), уменьшение воздействия поллютантов [1, 2, 6, 17].

Несмотря на многообещающие данные ранних исследований в Скандинавии [5], результаты недавних РКИ показали, что применение пробиотиков во время беременности и кормления не может снизить риск возникновения или отсрочить развитие АтД и других аллергических заболеваний у детей<sup>В</sup> [10, 86–89].

## Литература

1. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров / Под ред. А. А. Баранова, Р. М. Хаитова. — М.: Союз педиатров России, 2008.
2. Аллергология. Клинические рекомендации / Под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
3. *Schultz-Larsen F.* Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin study // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1993. — Vol. 28. — P. 719–723.
4. *Hanifin J. M., Rajka G.* Diagnostic features of atopic dermatitis // *Acta Derm. Venereol. (Stockh.)*. — 1980. — Vol. 92. — P. 44–47.
5. *Hanifin J. M., Cooper K. D., Ho V. C. et al.* Guidelines of care for atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2004. — Vol. 50(3). — P. 391–404.
6. *Spagnola C. C.* Atopic dermatitis // *eMedicine Allergy Immunol.* — Sep 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/911574-overview>.
7. *Morar N., Willis-Owen S. A., Mof-fatt M. F., Cookson W. O.* The genetics of atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 118(1). — P. 24–34.
8. *Williams H., Flohr C.* How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 118. — P. 209–213.
9. *Колхир П. В., Лусс Л. В. и др.* Пищевые аллергены: классификация и характеристика // *Физиол. и патол. иммун. сист.* — 2005. — № 10. — С. 3–34.
10. *Weston S., Halbert A. et al.* Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomized controlled trial // *Arch. Dis. Child.* — 2005. — Vol. 90(9). — P. 892–897.
11. *Baumer J. H.* Guideline review: atopic eczema in children, NICE // *Arch. Dis. Child.* — 2008. — P. 1–196.
12. *Heller M., Shin H. T. et al.* Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients // *Br. J. Dermatol.* — 2007. — Vol. 157(1). — P. 127–132.
13. *Bieber T.* Atopic dermatitis // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358(14). — P. 1483–1494.
14. *Eichenfield L. F.* Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis // *Allergy.* — 2004. — Vol. 59(78). — P. 86–92.
15. *Eichenfield L. F., Hanifin J. M. et al.* Clinical findings that define atopic dermatitis. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2003. — Vol. 49. — P. 1088–1095.
16. *Miller J. A., Munro D. D.* TCS: clinical pharmacology and therapeutic use // *Drugs.* — 1980. — Vol. 19. — P. 119–134. [Abstract]
17. *Volcheck G. W.* Clinical Allergy: Diagnosis and Management, Mayo Foundation for Medical Education and Research. — Abington: Humana Press, 2009.
18. *Leung D. Y. M.* Immunopathology of atopic dermatitis // *Springer Semin. Immunopathol.* — 1992. — Vol. 13. — P. 427–440.
19. *Ruiz R. G. G., Kemeny D. M., Price J. F.* Higher risk of infantile atopic dermatitis from maternal atopy than from paternal atopy // *Clin. Exp. Allergy.* — 1992. — Vol. 22. — P. 762–766.
20. *Cantani A.* Pediatric Allergy, Asthma and Immunology. — Berlin: Springer, 2008.
21. *Paupe J.* Syndrome dermorespiratoire. In: *Allergologie pediatrique*, 2nd edn. / J. Paupe, P. Scheinmann, J. De Blic (eds.). — Paris: Flammarion, 1994. — P. 418–422.
22. *Cantani A.* Formulario terapeutico ragionato ricavato dalla clinica del Professor Arnaldo Cantani. — Naples: Tipografia Italiana, 1971.
23. *Oranje A. P.* Development of childhood eczema and its classification // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 1995. — Vol. 6(7). — P. 31–35.
24. *Cantani A., Benincori N., Piccarazzi A. et al.* Immunodeficienza e dermatite atopica // *Prog. Med.* — 1985. — Vol. 41. — P. 703–709.
25. *Bos J. D., Kapsenberg M. L.* The skin immune system: progress in cutaneous biology // *Immunol. Today.* — 1993. — Vol. 14. — P. 75–78.
26. *Mevorah B., Frenk E., Wietlisbach V., Carrel C. F.* Minor clinical features of atopic dermatitis. Evaluation of their diagnostic relevance // *Dermatologica.* — 1988. — Vol. 177. — P. 360–364.
27. *Nagaraja, Kantear A. J., Dhar S., Singh S.* Frequency and significance of minor clinical features in various age-related subgroups of atopic dermatitis in children // *Pediatr. Dermatol.* — 1996. — Vol. 13. — P. 10–13.
28. *Williams H. C., Forsdyke H., Boodoo G., Hay R. J., Burney P. G. J.* A protocol for recording the sign of visible flexural dermatitis // *Br. J. Dermatol.* — 1995. — Vol. 133. — P. 941–949.

29. *Wuthrich B.* Die klinischen Manifestationsformen der Neurodermitis atopica im Kindesalter // *Padiatrie*. — 1995. — Vol. 1. — Poster.
30. *Yates V.M., Kerr R.E.I., MacKie R.M.* Early diagnosis of infantile seborrhoeic dermatitis and atopic dermatitis clinical features // *Br. J. Dermatol.* — 1983. — Vol. 108. — P. 633–638.
31. *Weinreb B.D., Jamper R., Hood A.F., Brusilo S.W., Eggleston P.A.* Pruritus and rash after bathing in a 12-year-old girl // *Ann. Allergy*. — 1987. — Vol. 59. — P. 307–312.
32. *Businco L., Cantani A., Benincori N., Businco E.* State of the art: atopic dermatitis and food allergy: diagnosis and management in children. — Milan: Masson Italia Editori, 1984. — P. 103–116.
33. *Harrigan E.H., Rabinowitz L.G.* Atopic dermatitis // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1999. — Vol. 19. — P. 383–386.
34. *Hanifin J.M.* Atopic dermatitis. In: *Dermatology, 3rd edn.* / S.L. Moschella, H.J. Hurley (eds.). — Philadelphia: W.B. Saunders, 1992. — P. 441–464.
35. *Atherton D.J.* Your child with eczema. — London: William Heinemann Medical Books, Ltd., 1984.
36. *Hornstein O.P.* Guidelines for topical treatment in atopic eczema. In: *Handbook of atopic eczema* / T. Ruzicka, J. Ring, B. Przybilla (eds.). — Berlin Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1991. — P. 345–355.
37. *Meneghini C.L., Bonifazi E.* *Dermatologia pediatrica pratica*. — Milan: CEDRIM, 1983.
38. *Hanifin J.M., Cooper K.D., Ho V.C. et al.* Guidelines of care for atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2004. — Vol. 50. — P. 400–402.
39. *Benincori N., Ferraro M., Cantani A. et al.* Valutazione dell'efficacia del chetotifene nella prevenzione delle esacerbazioni della dermatite atopica (DA) da intolleranza alimentare del bambino // *Folia Allergol. Immunol. Clin.* — 1988. — Vol. 35. — P. 399–408.
40. *Massey W.A., Charlesworth E.N., Freidhoff L. et al.* Cutaneous IgE-mediated inflammatory lesion size is inhibited by an H1 antagonist (terfenadine) while mediator release is unaffected in vivo and in vitro // *Clin. Exp. Allergy*. — 1993. — Vol. 23. — P. 399–405.
41. *Wahlgren C.F.* Pathophysiology of itching in urticaria and atopic dermatitis // *Allergy*. — 1992. — Vol. 47. — P. 65–75.
42. *LaRosa M., Ranno C., Musarra I. et al.* Double-blind study of cetirizine in atopic eczema in children // *Ann. Allergy*. — 1994. — Vol. 73. — P. 117–122.
43. *Goerz G., Lehmann P.* Topical treatment with corticosteroids. In: *Handbook of atopic eczema* / T. Ruzicka, J. Ring, B. Przybilla (eds.). — Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1991. — P. 375–390.
44. *Businco L., Cantani A., Meglio P., Giampietro P.G.* Sodium cromoglycate in the management of food allergy in children. In: *Food allergy in infancy and childhood* / H.K. Harms, U. Wahn (eds.). — Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1989. — P. 189–204.
45. *Phillips T.J., Kanj L.F., Washek D., Lew R.* Topical cromolyn can modify human allergic skin reactions // *Allergy*. — 1996. — Vol. 51. — P. 198–199.
46. *Stainer R., Matthews D., Arshad S.H. et al.* Efficacy and acceptability of a new topical skin lotion of sodium cromoglycate (Altoderm) in atopic dermatitis in children aged 2–12 years: a double-blind, randomized, placebocontrolled trial // *Br. J. Dermatol.* — 2005. — Vol. 152. — P. 334–341.
47. *Illi S., von Mutius E., Lau S. et al.* The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113. — P. 921–925.
48. *Kristal L., Klein P.A.* Atopic dermatitis in infants and children // *Pediatr. Clin. N. Am.* — 2000. — Vol. 47. — P. 877–895.
49. *Schneider L.C.* New treatments for atopic dermatitis // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 2002. — Vol. 22. — P. 141–152.
50. *Nosbaum A., Hennino A., Rozieres A., Vocanson M., Nicolas J.F.* Epicutaneous testing of patients presenting atopic dermatitis: atopy patch tests // *Ann. Dermatol. Venereol.* — 2009. — Vol. 136(8–9). — P. 630–634.
51. *Leung D.Y., Hanifin J.M., Pariser D.M. et al.* Effects of pimecrolimus cream 1% in the treatment of patients with atopic dermatitis who demonstrate a clinical insensitivity to topical corticosteroids: a randomized, multicentre vehicle-controlled trial // *Br. J. Dermatol.* — 2009. — Vol. 161(2). — P. 435–443.
52. *Hoare C., Li Wan Po A., Williams H.* Systematic review of treatments for atopic eczema // *Health Technol. Assess.* — 2000. — Vol. 4. — P. 1–191.
53. *Wolkerstorfer A., Strobos M.A., Glazenburg E.J., Mulder P.G., Oranje A.P.* Fluticasone propionate 0.05% cream once

- daily versus clobetasone butyrate 0.05% cream twice daily in children with atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1998. — Vol. 39. — P. 226–231.
54. *Lagos B. R., Maibach H. I.* Frequency of application of topical corticosteroids: an overview // *Br. J. Dermatol.* — 1998. — Vol. 139. — P. 763–766.
  55. *Cornell R. C., Stoughton R. B.* Six-month controlled study of effect of desoximetasone and betamethasone 17-valerate on the pituitary-adrenal axis // *Br. J. Dermatol.* — 1981. — Vol. 105. — P. 91–95.
  56. *Fritz K. A., Weston W. L.* Topical glucocorticosteroids // *Ann. Allergy.* — 1983. — Vol. 50. — P. 68–76.
  57. *Kang S., Lucky A. W., Pariser D., Lawrence I., Hanifin J. M.* Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2001. — Vol. 44(Suppl.) — P. 58–64.
  58. *Reitamo S., Wollenberg A., Schopf E. et al.* The European Tacrolimus Ointment Study Group. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis // *Arch. Dermatol.* — 2000. — Vol. 136. — P. 999–1006.
  59. *Hauk P. J., Leung D. Y.* Tacrolimus (FK506): new treatment approach in superantigen-associated diseases like atopic dermatitis? // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 107. — P. 391–392.
  60. *Sugiura H., Uehara M., Hoshino N., Yamaji A.* Long-term efficacy of tacrolimus ointment for recalcitrant facial erythema resistant to topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis // *Arch. Dermatol.* — 2000. — Vol. 136. — P. 1062–1063.
  61. *Wahn U., Bos J. D., Goodfield M. et al.* Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children // *Pediatrics.* — 2002. — Vol. 110. — P. e2.
  62. *Kapp A., Papp K., Bingham A. et al.* Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 110. — P. 277–284.
  63. *Queille-Roussel C., Paul C., Duteil L. et al.* The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study // *Br. J. Dermatol.* — 2001. — Vol. 144. — P. 507–513.
  64. *Eichenfield L. F., Lucky A. W., Boguniewicz M. et al.* Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2002. — Vol. 46. — P. 495–504.
  65. *Chamlin S. L., Frieden I. J., Fowler A. et al.* Ceramide-dominant, barrier-repair lipids improve childhood atopic dermatitis // *Arch. Dermatol.* — 2001. — Vol. 137. — P. 1110–1112.
  66. *Lack G., Fox D., Northstone K., Golding J.* Factors associated with the development of peanut allergy in childhood // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 977–985.
  67. *Klein P. A., Clark R. A.* An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis // *Arch. Dermatol.* — 1999. — Vol. 135. — P. 1522–1525.
  68. *Sowden J. M., Berth-Jones J., Ross J. S. et al.* Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis // *Lancet.* — 1991. — Vol. 338. — P. 137–140.
  69. *Salek M. S., Finlay A. Y., Luscombe D. K. et al.* Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Br. J. Dermatol.* — 1993. — Vol. 129. — P. 422–430.
  70. *Lintu P., Savolainen J., Kortekangas-Savolainen O., Kalimo K.* Systemic ketoconazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts // *Allergy.* — 2001. — Vol. 56. — P. 512–517.
  71. *Niggemann B., Reibel S., Roehr C. C. et al.* Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 108. — P. 1053–1058.
  72. *Greer F. R., Sicherer S. H., Burks A. W.* Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Timing of Introduction of Complementary Foods, and Hydrolyzed Formulas // *Pediatrics.* — 2008. — Vol. 121. — P. 183–191.
  73. *Akdis C. A., Akdis M., Bieber T. et al.* 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(8). — P. 969–987.

74. *Nicklas R. A., Li T. J. et al.* Disease management of atopic dermatitis: an updated practice parameter // *Ann. All. Asthma Immunol.* — 2004. — Vol. 93. — P. 1–21.
75. *Darsow U., Wollenberg A., Simon D. et al.* ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis // *Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2009. — P. 1–12.
76. *Werfel T., Breuer K.* Role of food allergy in atopic dermatitis // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 4. — P. 379–385.
77. *Breuer K., Wulf A., Constien A. et al.* Birch pollen-related food as a provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema. dermatitis syndrome // *Allergy.* — 2004. — Vol. 59. — P. 988–994.
78. *Werfel T., Breuer K., Rueff F. et al.* Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study // *Allergy.* — 2006. — Vol. 61. — P. 202–205.
79. *Wollenberg A., Bieber T.* Proactive therapy of atopic dermatitis — an emerging concept // *Allergy.* — 2009. — Vol. 64. — P. 276–278.
80. *van der Meer J. B., Glazenburg E. J., Mulder P. G., Eggink H. F., Coenraads P. J.* The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group // *Br. J. Dermatol.* — 1999. — Vol. 140. — P. 1114–1121.
81. *Ruzicka T., Bieber T. et al.* A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337. — P. 816–821.
82. *Bornhord E. C., Burgdorf W. H. C., Wollenberg A.* Immunomodulatory macrolactams for topical treatment of inflammatory skin diseases // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* — 2002. — Vol. 3. — P. 708–712.
83. *Leyden J., Kligman A.* The case for steroid-antibiotic combinations // *Br. J. Dermatol.* — 1977. — Vol. 96. — P. 179–187.
84. *Brockow K., Grabenhorst P., Abeck D. et al.* Effect of gentian violet, corticosteroid and tar preparations in *Staphylococcus-aureus*-colonized atopic eczema // *Dermatology.* — 1999. — Vol. 199. — P. 231–236.
85. *Wollenberg A., Wetzel S., Burgdorf W. H. C., Haas J.* Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 112. — P. 667–674.
86. *Gruber C., Wendt M., Sulser C. et al.* Randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus* GG as treatment of atopic dermatitis in infancy // *Allergy.* — 2007. — Vol. 62. — P. 1270–1276.
87. *Folster-Holst R., Muller F., Schnopp N. et al.* Prospective, randomized controlled trial on *Lactobacillus rhamnosus* in infants with moderate to severe atopic dermatitis // *Br. J. Dermatol.* — 2006. — Vol. 155. — P. 1256–1261.
88. *Lee J., Seto D., Bielory L.* Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 121. — P. 116–121.
89. *Kopp M. V., Hennemuth I., Heinzmann A., Urbanek R.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus* GG supplementation // *Pediatrics.* — 2008. — Vol. 121. — P. 850–856.
90. *Kull I., Bohme M., Wahlgren C. F. et al.* Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 116. — P. 657–661.
91. *Kull I., Almquist C., Lilja G., Pershagen G., Wickman M.* Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 114. — P. 755–760.
92. *Oddy W. H., Sherriff J. L., de Klerk N. H. et al.* The relation of breastfeeding and body mass index to asthma and atopy in children: a prospective cohort study to age 6 years // *Am. J. Public Health.* — 2004. — Vol. 94 (9). — P. 1531–1537.
93. *Muche-Borowski C., Kopp M., Reese I. et al.* Allergy Prevention // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2009. — Vol. 106(39). — P. 625–631.
94. *Vork K. L., Broadwin R. L., Blaisdell R. J.* Developing asthma in childhood from exposure to secondhand tobacco smoke: insights from a meta-regression // *Environ. Health Perspect.* — 2007. — Vol. 115(10). — P. 1394–1400.
95. *Мачарадзе Д. Ш.* Вспомогательная базисная терапия атопического дерматита у детей // *Леч. врач.* — 2005. — № 1. — С. 8–13.

## Пищевая аллергия

**Коды по МКБ-10: используют коды основных симптомов, выявляемых у больного.**

- T78.1** Другие проявления патологической реакции на пищу.
- T78.0** Анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищу.
- L23.6** Аллергический контактный дерматит, вызванный пищевыми продуктами при их контакте с кожей.
- L24.6** Простой раздражительный контактный дерматит, вызванный пищевыми продуктами при их контакте с кожей.
- L25.4** Неуточненный контактный дерматит, вызванный пищевыми продуктами при их контакте с кожей.
- L27.2** Дерматит, вызванный съеденной пищей.
- E73** Непереносимость лактозы.
- K90.0** Целиакия.

### 3.6.1. Особенности

Пищевая аллергия (ПА) — это результат иммунного ответа на белки пищи [10]. В норме невоспалительный иммунный ответ, развивающийся при употреблении продуктов, называют «оральной толерантностью» [11]. Под воздействием некоторых факторов (например, факторов окружающей среды и генетических) толерантность может меняться, приводя к побочным иммунным реакциям — ПА.

Сенсибилизация к пище не всегда возникает только при употреблении продуктов.

В литературе было описано две основные формы (класса) ПА. ПА I класса развивается в результате сенсибилизации через ЖКТ [64], II класса — в результате сенсибилизации к ингаляционным аллергенам, гомологичным с белками овощей и фруктов [65]. На-

пример, оральный аллергический синдром (синдром «пища-пыльца») характеризуется аллергическим ответом на определенные свежие фрукты или овощи, которые имеют гомологичные белки с пыльцой растений; в этом случае первичная сенсибилизация происходит при ингаляционном поступлении пыльцевых белков [1, 2]. В исследованиях было показано, что такие реакции развиваются у 23–76% пациентов с поллинозом хотя бы на один пищевой продукт [59].

Предполагают, что в некоторых случаях еще одним потенциальным путем возникновения гиперчувствительности может быть прямой кожный контакт с аллергеном (например, при обработке пищевого продукта) [12].

Около  $\frac{1}{2}$  детей со среднетяжелым/тяжелым АтД страдают от IgE-

опосредованной аллергии на пищу [60]. Наличие ПА увеличивает вероятность развития респираторной аллергии [61, 62].

Чаще ПА развивается у детей; взрослые, как правило, страдают ею с детства<sup>В</sup>. Большинство детей «перерастают» ПА и становятся клинически толерантны к употреблению причинно-значимых пищевых продуктов (обычно молока, яиц, сои и пшеницы). Аллергия к арахису, орехам, рыбе и морепродуктам (моллюскам и ракообразным) может сохраняться в зрелом возрасте<sup>В</sup> [51, 52, 55].

Распространенность ПА, по данным отечественных и зарубежных авторов, составляет 5–6% у детей и 3–7% у взрослых. По данным последних исследований, в США и Англии частота развития ПА у детей на определенные пищевые продукты составляет: коровье молоко — 2,5%, яйца — 1,3%, арахис — 0,8%, пшеница — 0,4%, соя — 0,4% [3, 4, 15, 57, 58] (табл. 3.100).

Таблица 3.100. Распространенность пищевой аллергии в США [86]

Пищевой продукт	Дети, %	Взрослые, %
Коровье молоко	2,5	0,3
Яйцо	1,3	0,2
Арахис	0,8	0,6
Орехи	0,2	0,5
Рыба	0,1	0,4
Морепродукты	0,1	2,0

Аллергия к коровьему молоку обычно появляется у предрасположенных детей в возрасте около 2 мес. [87]. У 57% детей реакции на коровье молоко развиваются в первые 3 мес. жиз-

ни, у 75% — в первые 6 мес. и у 97% — в первые 2 года [88]. В исследованиях было показано, что 37% детей с аллергией к коровьему молоку имеют сопутствующую сенсибилизацию к куриному яйцу [89].

ПА чаще страдают мальчики, среди взрослых — женщины [21].

Многие ингаляционные пищевые белки (мука, белок яйца, ракообразные) могут приводить к развитию профессиональных заболеваний, например астме у пекарей<sup>А</sup> [1, 2].

Аллергические реакции на небелковые пищевые добавки редки [16].

В литературе описаны тяжелые анафилактические реакции, в т.ч. фатальные, развивающиеся после употребления пищевых продуктов (чаще арахиса, орехов, рыбы, морепродуктов, молока) [17–20]. Симптомы, наблюдаемые при анафилаксии, включали орфарингеальный зуд, АО (в т.ч. ларингеальный), стридор, дисфонию, кашель, диспноэ, хрипы, тошноту, рвоту, диарею, крапивницу. Смертельные случаи связаны в основном с тяжелым отеком гортани, необратимым бронхоспазмом, рефрактерной гипотензией или комбинацией этих факторов.

Факторы риска фатальной анафилаксии, вызванной пищей [17–20]:

- Наличие астмы, особенно неконтролируемой.
- Эпизоды анафилаксии при употреблении подозреваемого пищевого продукта в анамнезе.
- Неспособность распознать ранние симптомы анафилаксии.
- Отсутствие или отсроченное введение эпинефрина.

### 3.6.2. Этиология

Пищевыми аллергенами называют гликопротеиды с молекулярной мас-

сой 10–70 кДа, содержащиеся в пищевых продуктах, реже — полипептиды,



гаптены, которые соединяются с белками пищи. Пищевые аллергены обычно растворимы в воде, устойчивы к нагреванию и протеолизу. Растворимые в воде пищевые белки классифицируют-

ся как альбумины, растворимые в солевом растворе — как глобулины. Также выделяют животные и растительные пищевые аллергены [1, 2] (табл. 3.101; см. разд. «Пищевые аллергены»).

Таблица 3.101. Основные пищевые аллергены

Пища	Белок	Номенклатура
Коровье молоко	Казеины	Bos d 8
	$\beta$ -лактоглобулин	Bos d 5
	$\alpha$ -лактальбумин	Bos d 4
	Сывороточный альбумин	Bos d 6
Куриное яйцо	Овальбумин	Gal d 1
	Овомукоид	Gal d 2
	Овотрансферрин	Gal d 3
Арахис	Вицилин	Ara h 1
	Конглоутин	Ara h 2
	Глицинин	Ara h 3
Соя	Глицинин G1	
	Профилин	Gly m 3
Рыба	Парвальбумин	Gad c 1
Креветка	Тропомиозин	Pen a 1

Любое количество любого пищевого белка может вызывать аллергический ответ, описаны аллергические реакции на разнообразные пищевые продукты. Тем не менее только небольшая группа продуктов ответственна за большинство из этих реакций. К этой группе относятся яйца, молоко, арахис, орехи, соя, рыба (и

другие морепродукты) и пшеница<sup>\*</sup> [18, 20].

Многие родственные продукты часто содержат гомологичные аллергены, что может приводить к развитию перекрестной реактивности, определяемой иммунологически (по результатам прик-тестов или *in vitro*) и клинически (табл. 3.102; см. разд. «Перекрестные реакции») [14].

Таблица 3.102. Перекрестные реакции между пищевыми аллергенами [86]

Аллергия на	Риск реакции с	Риск, %
Коровье молоко	Соей	15
Коровье молоко	Говядиной	10
Яйцо	Курятиной	5
Сою	Другими бобовыми	5–10
Арахис	Другими бобовыми	5–10
Арахис	Орехами	30–40
Рыбу	Другими видами рыб	50
Моллюски	Другими моллюсками	50–75
Орехи	Другими орехами	40–50
Зерновые	Другими зерновыми	10–20

### 3.6.3. Патогенез

Чаще всего ПА развивается по IgE-опосредованному механизму. В этом случае у пациентов с атопией синтезируются IgE-антитела к специфическим эпитопам (участкам белка) одного или нескольких пищевых аллергенов. Эти антитела связываются с высокоаффинными IgE-рецепторами на базофилах и тучных клетках различных тканей и органов, включая кожу, желудочно-кишечный и респираторный тракты. В результате образования данного комплекса и активации рецепторов тучные клетки и базофилы начинают секретировать провоспалительные медиаторы (например, гистамин) и синтезировать дополнительные факторы (например, хемотаксические факторы, цитокины), что приводит к развитию аллергического воспаления [63].

Результатом действия медиаторов на окружающие ткани служит вазодилатация, сокращение гладких мышц и секреция слизи, что приводит к развитию симптомов ПА.

В некоторых случаях ПА может протекать по клеточно-опосредованному механизму, приводя к отсроченным или хроническим симптомам. Например, индуцированный пищей энтероколитический синдром («food protein induced enterocolitis syndrome», FPIES) — гастроинтестинальная ПА, развивающаяся в результате выработки Т-клетками цитокинов (например, TNF- $\alpha$ ) [13].

Защитные механизмы ЖКТ, препятствующие развитию ПА, перечислены в табл. 3.103.

**Таблица 3.103.** Иммунные и неиммунные защитные механизмы ЖКТ, препятствующие развитию аллергии [7, 8]

Иммунная защита
<ol style="list-style-type: none"> <li>Гуморальный иммунитет:               <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Секреторные IgA и IgM.</li> <li>■ Сывороточные IgA и IgG.</li> </ul> </li> <li>Клеточный иммунитет:               <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Лимфоциты.</li> <li>■ Другие клетки слизистой оболочки кишечника (эозинофилы, макрофаги, тучные клетки, нейтрофилы).</li> <li>■ Клетки ретикулоэндотелиальной системы.</li> <li>■ Потенциальные факторы роста для клеток кишечника (эндермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста 1-го и 2-го типов, IL-2, инсулин и др.).</li> </ul> </li> </ol>
Неиммунная защита
<ol style="list-style-type: none"> <li>Блокирующая проникновение антигенов в ЖКТ:               <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Цилиарная активность.</li> <li>■ Гликокаликс.</li> <li>■ Кишечная флора.</li> <li>■ Перистальтика.</li> <li>■ Слизистая оболочка.</li> </ul> </li> <li>При проникновении антигенов:               <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Пищеварительные ферменты.</li> <li>■ Соляная кислота.</li> <li>■ Клетки Купфера.</li> <li>■ Лизоцим эпителиальных клеток кишечника.</li> <li>■ Панкреатические ферменты.</li> <li>■ Слюна.</li> </ul> </li> </ol>

### 3.6.4. Классификация

Побочные реакции на пищу могут быть разделены на два типа [9]: иммунные (пищевая аллергия)

и неиммунные (например, непереносимость лактозы или фруктозы) (рис. 3.33).



3.6

Рис. 3.33. Виды реакций на пищу [55, 56]

### 3.6.5. Диагностика

Главные инструменты для диагностики реакций на пищу включают анамнез (а также анализ пищевого дневника), физикальное обследование, прик-тесты, тесты на специфические IgE-антитела к пищевым аллергенам *in vitro*, пробные элиминационные диеты и провокационные тесты<sup>В</sup> [4–6].

#### Анамнез

Характерные симптомы и жалобы зависят от проявления заболевания.

Необходимо определить (узнать у пациента):

- Полный список подозреваемых продуктов. (Какие продукты принимал пациент перед появлением нежелательной реакции? Принимал ли пациент эти пищевые продукты ранее и как их переносил?)

- Способ приготовления пищи.
- Минимальное количество пищевого продукта, необходимое, чтобы вызвать реакцию.
- Воспроизводимость симптомов при повторном употреблении пищевого продукта.
- Полное описание каждой реакции по табл. 3.104.
- Личный и семейный анамнез других аллергических заболеваний.
- Потенциальные провоцирующие факторы, способные участвовать в аллергических реакциях на пищу (например, физическая нагрузка, НПВС, алкоголь) [22].
- Характер реакции: IgE-зависимая или IgE-независимая (после подробного сбора анамнеза).

Аллергические заболевания

**Таблица 3.104.** Данные анамнеза, которые нужно узнать у пациента с предполагаемой или установленной пищевой аллергией [4]

1. Каков путь поступления аллергена (пероральный, кожный контакт, ингаляционный) и доза?
2. Время, прошедшее между приемом продукта и возникновением реакции.
3. Клинические проявления и тяжесть нежелательной реакции, сопоставить их с проявлениями различных форм аллергии.
4. Продолжительность нежелательной реакции.
5. Прекратилась ли нежелательная реакция после исключения пищевого продукта?
6. Чем больной купировал ее?

**Кожные реакции.** Кожные реакции — частые клинические проявле-

ния аллергических реакций на пищу или пищевые добавки. Характерные симптомы: острая крапивница (часто), АО или обострение АтД [55]. Реакции могут развиваться как при употреблении продукта, так и при кожном контакте [67].

ПА крайне редко бывает причиной хронической крапивницы/АО (протекающих более 6 нед.) [68].

**IgE-связанная гастроинтестинальная ПА.** К данному виду реакций на пищу относятся ГНТ и синдром «пыльца-пища» («pollen-food», оральный аллергический синдром) [74] (табл. 3.105). Специфические гастроинтестинальные симптомы включают тошноту, рвоту, абдоминальную боль, спазмы, реже — диарею.

**Таблица 3.105.** Проявления IgE-опосредованной пищевой аллергии [55, 63, 67]

Вид реакции	Проявления
Кожная	Эритема, уртикарии, зуд, АО
Респираторная	Риноконъюнктивит, отек гортани, кашель и бронхоспазм
Гастроинтестинальная анафилаксия	Тошнота, рвота, абдоминальная боль и/или диарея
Оральный аллергический синдром (синдром «пыльца-пища»)	Орофарингеальный зуд, отек

**Оральный аллергический синдром (синдром «пыльца-пища», «pollen-food»).** У пациентов с данным синдромом развивается зуд и отек в области губ, языка, глотки, нёба при употреблении определенных пищевых продуктов. Менее чем в 3% случаев симптомы усиливаются, приводя к системным реакциям, таким как отек гортани или гипотензия [29].

Этот синдром обусловлен наличием перекрестной реактивности между определенными видами пыльцевых и пищевых аллергенов. Например, у пациентов с аллергией на пыльцу амброзии может развиваться оральный аллергический синдром после употребления банана или дыни, у пациентов с

аллергией на пыльцу березы — после употребления свежей моркови, сельдерея, яблок, картофеля, персика и фундука (табл. 3.106; см. разд. «Перекрестные реакции»).

**Таблица 3.106.** Растения и пищевые продукты, между аллергенами которых могут возникать перекрестные реакции [1, 2, 95]

Пыльца березы
Яблоко, абрикос, банан, морковь, сельдерей, вишня, орехи, киви, апельсин, петрушка, пастернак, персик, арахис, слива, груша, картофель, малина, соя, шпинат, земляника, пшеница

**Пыльца луговых трав**

Яблоко, абрикос, морковь, сельдерей, вишня, кукуруза, киви, дыня, апельсин, персик, груша, роза, томат, арбуз, пшеница

**Пыльца сорных трав**

Ромашка, сельдерей, орехи, цикорий, петрушка, кабачок

**Пыльца амброзии**

Банан, ромашка, огурец, мед, дыня, тыква

**Пыльца полыни**

Яблоко, ромашка, морковь, сельдерей, орехи, дыня, специи

**Дополнительные возможные перекрестные реакции между:**

- Яблоком и грушей.
- Абрикосом, вишней, персиком и грушей.
- Сельдереем, пастернаком и репой.
- Вишней и яблоком.
- Киви и авокадо.
- Авокадо, бананом, томатом и дыней.
- Персиком и яблоком, вишней, грушей и сливой.
- Картофелем и морковью.

С другой стороны, у пациентов с данным заболеванием часто развивается толерантность к употреблению фруктов и овощей, обработанных при высокой температуре, вследствие изменения структуры (конформации) белков и снижения аллергенности [75].

В исследованиях было показано некоторое уменьшение симптомов орального аллергического синдрома после проведения АСИТ пыльцевыми аллергенами у пациентов с поллинозом [96, 97]. Тем не менее требуются дальнейшие РКИ для подтверждения такой связи.

**Астма.** Реакции со стороны дыхательной системы при ПА включают заложенность носа, приступы чихания, зуд в полости носа и ринорею [69]. Эти проявления аллергии обычно наблюдаются вместе с глазными, кожными и желудочно-кишечными симптомами [70].

В некоторых случаях возможно присоединение отека гортани, кашля или бронхоспазма [71].

Роль ПА в патогенезе астмы до конца неясна. По данным Национального еврейского центра иммунологии и респираторной медицины (National Jewish Center for Immunology and Respiratory Medicine), у 67 (24%) из 279 детей с индуцированной пищей астмой в анамнезе были выявлены положительные результаты двойного слепого плацебо-контролируемого провокационного теста с подозреваемыми пищевыми продуктами, который проявлялся затруднением дыхания и хрипами [33]. В то же время в других исследованиях такой связи не отмечено [34].

Дети с АтД и, особенно, с сопутствующей ПА, подтвержденной двойным слепым провокационным тестом, имеют более высокий риск развития астмы, вызванной пищей (food-induced asthma) [5, 6]. Тем не менее затруднение дыхания и хрипы как единственные проявления аллергической реакции на пищу крайне редки [4].

Аллергические реакции также могут развиваться в результате ингаляции аэропротеинов, выделяющихся при испарении во время приготовления пищи [72], или при вдыхании пыли арахиса при открывании скорлупы [73].

**Индукцированная пищей анафилаксия.** ПА может сопровождаться развитием анафилаксии (см. разд. «Анафилаксия»). Анафилаксия — тяжелая, потенциально фатальная системная аллергическая реакция, которая развивается в течение нескольких минут после употребления причинно-значимого пищевого продукта [66]. К симптомам анафилаксии относятся:

- Зуд в ротовой полости.
- АО (в т.ч. отек гортани).
- Крапивница.

- Покраснение глаз, зуд в области глаз, отек век.
- Заложенность носа, зуд в полости носа, ринорея и приступы чихания.
- Стридор.
- Дисфония.
- Кашель.
- Диспноэ.
- Хрипы, бронхоспазм.
- Рвота.
- Абдоминальная боль.
- Диарея.
- Страх смерти.
- Сосудистый коллапс.

В некоторых случаях анафилаксия может протекать без кожных проявлений [20].

Анафилаксия, связанная с приемом пищи и физической нагрузкой, описывается как состояние, при котором пациент нормально переносит пищу и физическую нагрузку по отдельности, но когда физические упражнения следуют сразу за употреблением определенного пищевого продукта (такого, как пшеница, морепродукты, сельдерей), развивается реакция [35].

**Атопический дерматит [23].** Роль ПА в патогенезе АтД до конца неясна. В исследованиях показано, что у 35–40% пациентов со среднетяжелым АтД отмечали сопутствующую IgE-связанную ПА [24, 25]. Предполагают, что в разви-

тии хронического экзематозного воспаления при дерматите участвуют как IgE-связанные, так и клеточные механизмы. У больных АтД после употребления провоцирующего продукта в течение нескольких минут — часов может возникнуть зуд и папуловезикулезная сыпь [98].

Элиминация причинно-значимого пищевого аллергена обычно приводит к снижению или разрешению симптомов АтД у некоторых пациентов; повторный прием этого пищевого продукта вызывает обострение дерматита [26, 27]. Исследования по профилактике свидетельствуют, что элиминация определенных пищевых продуктов (например, молока, яиц, арахиса) может отсрочить развитие АтД или улучшить его течение [28].

**Целиакия.** Целиакия (глутеновая энтеропатия) — это заболевание, вызываемое повреждением ворсинок тонкой кишки при употреблении некоторых пищевых продуктов, содержащих белки глютена (глиадин), например зерновых (пшеницы, ржи, ячменя), и протекающее по Т-клеточному иммунному механизму. У пациентов развивается мальабсорбция и хроническое воспаление слизистой оболочки тонкой кишки [80]. Проявления целиакии представлены в табл. 3.107.

Таблица 3.107. Проявления смешанной и не опосредованной IgE пищевой аллергии [70, 56, 80]

Реакция	Заболевание	Проявления
Кожная	Атопический дерматит	Острый — зуд, эритематозные пятнистые и папуловезикулезные высыпания. Подострый — эритема, папулы, шелушение. Хронический — лихенизация
	Герпетиформный дерматит	Зуд, эритема, уртикарии, папулы и везикулы из-за чувствительности к глютену
	Контактный дерматит	T-клеточно-опосредованное кожное заболевание, возникающее при прямом контакте с пищевыми продуктами
Респираторная	Индукцированный пищевой легочный гемосидероз	Рецидивирующая пневмония, гемосидероз, гастроинтестинальное кровотечение, железодефицитная анемия и нарушение развития

Реакция	Заболевание	Проявления
Желудочно-кишечная	Эозинофильный эзофагит	Абдоминальная боль, тошнота, дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс, слабый ответ на противорефлюксную терапию
	Эозинофильный гастроэнтерит	Потеря массы тела, нарушение развития, абдоминальная боль, тошнота, рвота, диарея
	Проктоколит	Кровь и слизь в кале; общее состояние удовлетворительное, развитие по возрасту
	Индукцированный пищей энтероколитический синдром	Выраженная рвота и диарея через несколько часов после употребления аллергена; гипотензия, сонливость, вялость, гипонатриемия, ацидоз и метгемоглобинемия; возможна кровь в кале
	Целиакия	Диарея, абдоминальная боль, рвота, диспепсия, нарушение развития, анорексия, у некоторых пациентов симптомы могут отсутствовать длительное время

«Золотым стандартом» диагностики целиакии является эндоскопия и биопсия до начала лечения, выявляющая субтотальную атрофию ворсинок тонкой кишки.

Элиминация глютена из рациона приводит к разрешению симптомов заболевания.

**Герпетиформный дерматит.** Герпетиформный дерматит — это форма не опосредованной IgE гиперчувствительности, связанной с целиакией. Заболевание проявляется хроническими высыпаниями с симметричным распространением и выраженным зудом. Элиминация глютена из рациона обычно приводит к разрешению кожного процесса.

**Смешанная IgE/IgG-несвязанная гастроинтестинальная ПА (эозинофильный эзофагит, гастроэнтерит, проктоколит)** [30]. При данном виде ПА появление симптомов зависит от области поражения ЖКТ и инфильтрации эозинофилами. Заболевание обычно проявляется тошнотой, абдоминальной болью и чувством быстрого насыщения. Эозинофильный эзофагит может протекать с симптомами рефлюкса и дисфагии. У де-

тей иногда отмечают снижение массы тела и нарушение развития.

У 50% пациентов с данным видом ПА в общем анализе крови определяется выраженная эозинофилия, хотя этот показатель не всегда диагностически значим, и во всех случаях его определения должны исключаться другие причины эозинофилии [78].

В большинстве случаев требуется проведение эндоскопии с биопсией, чтобы определить присутствие эозинофилов в пораженном участке кишки [79].

Гипоаллергенная (с отсутствием потенциальных аллергенов) или олигоантигенная диета (диета с отсутствием пищевых продуктов, которые часто вызывают ПА) и эмпирическая пищевая элиминация необходимы для определения роли пищи в развитии заболевания. Эозинофильный эзофагит обычно не поддается терапии препаратами, снижающими секрецию соляной кислоты. У таких пациентов может потребоваться назначение противовоспалительных ЛС (например, ГКС).

**IgE-несвязанная гастроинтестинальная ПА.** Индуцированный пищей энтероколитический синдром обычно развивается в первые несколько месяцев жизни и проявляется тяжелой тошнотой, диареей и нарушением раз-

вития [31]. Обычно к таким реакциям приводит употребление коровьего молока и сои, хотя твердые пищевые продукты также могут вызывать симптомы (например, рис или овес) [32].

Если аллерген удаляется из рациона, симптомы разрешаются. Повторное употребление причинно-значимой пищи до полного разрешения симптомов приводит к отсроченному (обычно через 2 ч) появлению тошноты, вялости, апатии, увеличению полиморфно-нуклеарных лейкоцитов в периферической крови и диарее. Иногда также отмечается гипотензия и метгемоглобинемия.

Дети, постоянно употребляющие причинно-значимый пищевой продукт, выглядят вялыми, сонливыми и обезвоженными. Данное состояние может имитировать сепсис. Проведение оральной пищевой провокационной пробы помогает установить диагноз, но в большинстве случаев потребность в тесте отсутствует из-за ясной клинической картины. Другие диагностические тесты в данном случае также не нужны.

**Индукцированный пищей легочный гемосидероз (синдром Хейнера).** Это редкая IgE-несвязанная реакция гиперчувствительности, развивается обычно у детей 1–9 мес. и характеризуется рецидивирующей пневмонией с легочными инфильтратами, гемосидерозом, желудочно-кишечным кровотечением, железодефицитной анемией и нарушением развития из-за употребления молока (реже — сои, яиц, свинины). К настоящему времени точный иммунный механизм развития синдрома неизвестен. Элиминация молока из рациона таких пациентов обычно приводит к разрешению симптомов заболевания [70].

**Множественная пищевая сенсibilизация.** Несмотря на бытующее

мнение, множественная пищевая сенсibilизация (полисенсibilизация) у пациентов (особенно у детей) встречается крайне редко. У детей с положительными прик-тестами и РАСТ ко многим пищевым продуктам необходимо проведение провокационных тестов с каждым подозреваемым продуктом, за исключением тех, что вызывали потенциальные угрожающие жизни реакции по данным анамнеза. Важно избегать в этом случае назначения строгой диеты до подтверждения сенсibilизации к каждому продукту в провокационных пробах [90–93].

### Физикальное обследование

Физикальное обследование поможет заподозрить наличие атопических заболеваний, таких как БА, АтД, АР, что свидетельствует о большем риске ПА или позволит предположить наличие альтернативного диагноза, сходного с ПА<sup>c</sup> [5, 6].

### Лабораторные и инструментальные исследования

**Кожное тестирование (прик- и puncture-тесты)** с пищевыми аллергенами<sup>c</sup> [39–41]. Нужно учитывать, что прогностическое значение отрицательных результатов кожного тестирования обычно составляет более 90%, положительных — менее 50%. Иначе говоря, в большинстве случаев отрицательные результаты позволяют полностью исключить IgE-связанную реакцию на тестируемый пищевой продукт, положительные же не всегда подтверждают возможность такой аллергии. ПА при положительных результатах тестирования в совокупности с данными анамнеза, предполагающими клиническую реактивность, должна быть подтверждена оральным провокационным тестом (кроме случаев выраженной реакции и убедительных данных анамнеза).



Принято считать, что чем больше размер волдыря при кожном тестировании, тем более вероятно развитие клинической реакции [42, 43].

В случае с перекрестными реакциями между пылью и пищевыми аллергенами прик-тестирование со свежими пищевыми продуктами может иметь большую чувствительность. Так, например, используя прик-прик-тест, прокалывают фрукт и затем кожу пациента, перенося растворимые белки фруктов или овощей [6].

**Определение специфических IgE<sup>c</sup>** [44]. Высокий уровень IgE к пищевым аллергенам (отраженные в усиленном ответе на прик-тесты и/или в высоких титрах IgE к пищевым аллергенам *in vitro*) обычно хорошо коррелирует с повышенным риском клинической реакции<sup>c</sup> [6, 10, 37, 38], но не тяжестью аллергии [4].

Однако обнаружение специфических IgE-антител (сенсibilизации) не означает, что при попадании антигена пищи в организм всегда разовьется аллергическая реакция. Вероятность такого совпадения составляет около 50%, поэтому выявление специфических IgE-антител к пище в большинстве случаев следует дополнять провокационным тестированием. Так же как и в случае с кожным тестированием, достоверность результатов определения специфических IgE к пище наиболее высока, когда они дают отрицательный результат. Поэтому определение уровня специфических IgE позволяет с высокой степенью достоверности не диагностировать IgE-связанную аллергию, а исключить ее наличие [98].

Как прик-тесты, так и исследования *in vitro* должны оцениваться вкупе с данными анамнеза и клинической картиной заболевания.

**Внутрикожное тестирование с пищевыми аллергенами потенциально**

опасно и не рекомендуется<sup>o</sup> [4, 76]. Кроме того, результаты, получаемые при использовании этого метода, обычно менее специфичны по сравнению с результатами прик-тестов.

**Патч-тесты** используются для диагностики ПА при эозинофильном эзофагите [44], энтероколите [45] и АтД [46]. Метод заключается в наложении окклюзионной повязки (ленты) или металлических колпачков (Finn chamber) с нанесенными пищевыми аллергенами на кожу пациента на 24 ч с последующей оценкой реакции (в виде эритемы и папул) через 24–72 ч (см. рис. 2.4).

**Определение количества эозинофилов или уровня общего IgE:** результаты этих тестов в некоторых случаях поддерживают, но не подтверждают диагноз ПА. С другой стороны, нормальные значения этих показателей не исключают ПА [4].

Необходимость измерения специфических IgA, IgM, IgG и IgG<sub>4</sub> при ПА не доказана, определение этих показателей для диагностики ПА нецелесообразно и во всех случаях не рекомендуется<sup>h</sup> [36].

**Эндоскопия с биопсией** необходима для дифференциальной диагностики ПА и целиакии.

Ни кожные тесты, ни определение специфических IgE *in vitro* не дают полной информации о переносимости пациентом пищевого продукта. Нельзя давать пациенту окончательные рекомендации по питанию только на основании анамнеза и/или результатов определения специфических IgE. Те больные, у которых есть признаки IgE-связанных реакций в анамнезе, но результаты определения пищевых специфических IgE-антител отрицательные, как правило, переносят подозреваемые пищевые продукты. Для уточнения це-

лесообразно провести провокационные тесты, чтобы исключить псевдоаллергические или не опосредованные IgE иммунные варианты пищевой непереносимости [98].

Несмотря на то что непереносимость пищи зависит от степени повышения специфических IgE к пищевым аллергенам, в настоящее время отсутствуют четкие ориентиры, позволяющие при конкретном размере папулы кожного теста или увеличении специфического IgE в крови рекомендовать питание без провокационного тестирования.

3.6

### **Ведение пищевого дневника**

Ведение пищевого дневника включает в себя запись в хронологическом порядке всех употребляемых продуктов (тип, количество и состав продукта, время употребления) и связанные с этим любые побочные симптомы. Это экономичный и простой метод, позволяющий оценить частоту симптомов и их появление в связи с употреблением пищи. Кроме того, ведение пищевого дневника помогает пациенту сфокусироваться на своей диете [4, 94].

Ведение пищевого дневника имеет смысл, когда в нем указывается полный состав пищевого продукта. Для этого пациенту следует объяснить, что рядом с его названием необходимо перечислить все ингредиенты, включая добавки, красители (их можно найти на этикетке). Вместе с тем производители продуктов питания не всегда указывают полный состав, что может повлечь за собой ошибки. Например, когда яйца применяют для улучшения внешнего вида выпечки, их добавляют в сдобное тесто (печенье, булочки и т.д.), однако это редко написано на этикетке продукта. Название пищевого белка может быть необычным. Так, яичный белок может обозначаться как альбумин (albumin), белок, лизоцим (lysozyme) и т.д. [98].

Записи в дневнике малоинформативны при отсроченных или нечастых симптомах.

### **Элиминационная диета**

Элиминационная диета используется как в установлении диагноза, так и в лечении и предотвращении симптомов ПА. Когда диета используется для диагностики, необходимо полностью исключить подозреваемые пищевые продукты или группы продуктов на определенный период времени (обычно 7–14 дней), во время которого можно отметить регрессию симптомов ПА. Это подтверждает ПА, но для установления диагноза необходимо провести провокационный тест. Пищевые продукты в небольшом количестве (по одному каждые 3 дня) начинают постепенно добавлять в рацион пациента под контролем его состояния (см. разд. «Провокационные тесты»). При выявлении причинно-значимых пищевых продуктов (аллергенов) они должны быть исключены из рациона пациента на неопределенно длительное время (диета как лечение ПА), пока не появятся доказательства снижения/отсутствия клинической реактивности к ним, например в старшем возрасте [4–6].

Обнаружение специфических IgE к пищевым аллергенам не служит основанием для элиминационной диеты в качестве лечения, поскольку многие из этих продуктов могут не вызывать клинически явные реакции. Наиболее рациональным способом подтвердить/опровергнуть значение продукта в провоцировании болезни представляется следующий: исключить из питания все продукты, к аллергенам которых выявлен IgE, на срок от 7 до 14 дней, как описано ранее, а затем начинать вводить их в меню по одному каждые 3 дня под контролем состояния пациента [98]. Такой перерыв не-

обходим, чтобы оценить не только немедленные, но и возможные иногда замедленные реакции на пищу. Результат оценивают по появлению/отсутствию симптомов болезни.

Также следует составить список продуктов, которые входили в меню больного, и тех, которые им не употреблялись, чтобы удостовериться в том, что белок определенного вида пищи был исключен полностью. Типичная ошибка — попытка исключить молоко у ребенка для подтверждения аллергии на его белок, при этом больной продолжает употреблять другие молочные продукты (кефир, сливочное масло, творог) или содержащую молоко пищу (печенье, шоколад и др.) [98].

Переносимость и непереносимость каких-либо продуктов питания при ПА — индивидуальные особенности конкретного организма, поэтому рекомендации по устранению из рациона питания продуктов без учета индивидуальной переносимости мы считаем ошибкой. Универсальные «гипоаллергенные диеты» обычно составляются на основании статистических данных о частоте побочных реакций на разные продукты при том или ином заболевании. Как правило, в подобных рекомендациях присутствуют «высокоаллергенные» (не разрешенные к употреблению), «среднеаллергенные» (их разрешают потреблять в ограниченном количестве) и «малоаллергенные» продукты. Такой шаблонный подход к диагностике и лечению ПА совершенно недопустим [98].

Отсутствие положительной динамики симптомов болезни при диагностическом исключении продукта из питания вовсе не означает, что у больного нет аллергии на исключаемую пищу. Ошибочная трактовка в таких случаях связана с тем, что заболевание помимо ПА обусловлено другими механизмами [98].

## Провокационные тесты

Провокационные тесты проводятся в аллергологическом стационаре со всем необходимым (эпинефрин, ГКС, антигистаминные препараты) для купирования возможных системных реакций (табл. 3.108). Пациенты не должны принимать  $\beta$ -блокаторы и другие ЛС, которые могут повлиять на терапию возможной системной реакции [47].

Таблица 3.108. Достоинства и недостатки пищевых провокационных тестов [95]

Достоинства
■ Высокая чувствительность и специфичность.
■ Единственный информативный тест в определении истинной клинической ПА и реакций на пищу при АД.
■ Результаты тестов позволяют расширить рацион питания пациента, убрав ненужные ограничения.
■ Позволяет избежать заблуждения о непереносимости пищевого продукта при ложноположительных результатах прик-тестов и РАСТ.
Недостатки
■ Тесты должны осуществляться в условиях специализированного стационара обученным персоналом.
■ При проведении тестов возможно развитие немедленных реакций.
■ Отсутствие немедленных реакций после повторного употребления пищевого продукта (реинтродукции) не исключает вероятность развития отсроченной реакции (от 4 ч до нескольких дней).
■ Положительный тест указывает только на связь «прием-реакция» (или подтверждает ее), но не описывает, по какому механизму развивается реакция.

Провокационные тесты (открытый провокационный, простой слепой и двойной слепой плацебо-контролируемый тест) начинают со строгого исключения (как описано ранее в разд. «Элиминационная диета») и в дальнейшем

употребления пациентом под наблюдением врача подозреваемых пищевых продуктов согласно данным анамнеза, результатам кожного тестирования и диагностики *in vitro*. На время проведения теста пациенту рекомендуют исключить прием ЛС, которые могут повлиять на результаты теста (например, антигистаминных препаратов). При появлении симптомов тест прекращают и назначают препараты для купирования реакции.

Противопоказания к проведению провокационных тестов: анафилактические реакции в анамнезе.

Двойная слепая пероральная плацебо-контролируемая проба — «золотой стандарт» в диагностике ПА [77]. Тем не менее в большинстве клинических случаев этот метод не используется, но остается важным инструментом при проведении научных исследований по ПА [6]. В практической деятельности врача большее значение имеет открытый пищевой провокационный тест (см. ниже).

В проведении оральных пищевых провокационных тестов обычно нет необходимости при явном свидетельстве в пользу аллергии на определенный пищевой продукт из анамнеза (четкая связь «прием—реакция») и результатов аллерготестирования. Во всех остальных случаях ПА и непереносимости пищи проведение провокационного тестирования с подозреваемым продуктом обязательно.

**Открытый пищевой провокационный тест.** Тест заключается в употреблении пациентом подозреваемого пищевого продукта, приготовленного в обычном виде (т.е. пищевой продукт в этом случае никак не маскируется), при этом и пациент (родители пациента), и врач знают, когда и какой пищевой продукт был употреблен.

Пациенты не должны выполнять пробу дома, даже если вероятность

развития тяжелой реакции низка. При сомнительных результатах теста необходимо выполнить слепую провокационную пробу.

**Простой слепой провокационный тест.** При проведении данного теста пациент употребляет замаскированный подозреваемый пищевой продукт (пациент не знает о составе продукта, а врач знает). Этот тип провокации подходит как для клинической практики, так и для некоторых научных исследований и направлен на снижение субъективного влияния пациента во время проведения теста.

**Двойной слепой плацебо-контролируемый провокационный тест** [48] проводится путем употребления замаскированного подозреваемого продукта питания в другом виде пищи (или спрятанного в капсулах). Пищевой продукт сходный по вкусу и виду, но без аллергена используется как плацебо-контроль. Употребление пищи (потенциального аллергена и плацебо) рандомизируется так, что ни пациент, ни врач не знают о том, какой пищевой продукт (аллерген или плацебо) назначается в то или иное время. Употребление аллергена и плацебо может быть разнесено по времени на часы или дни.

Этот тип исследования направлен на снижение субъективного влияния как пациента, так и врача во время процедуры.

В настоящее время данный тест используется в основном при проведении научных исследований.

По показаниям дополнительные консультации специалистов: диетолога, гастроэнтеролога и других специалистов.

Алгоритм диагностики ПА представлен на рис. 3.34.

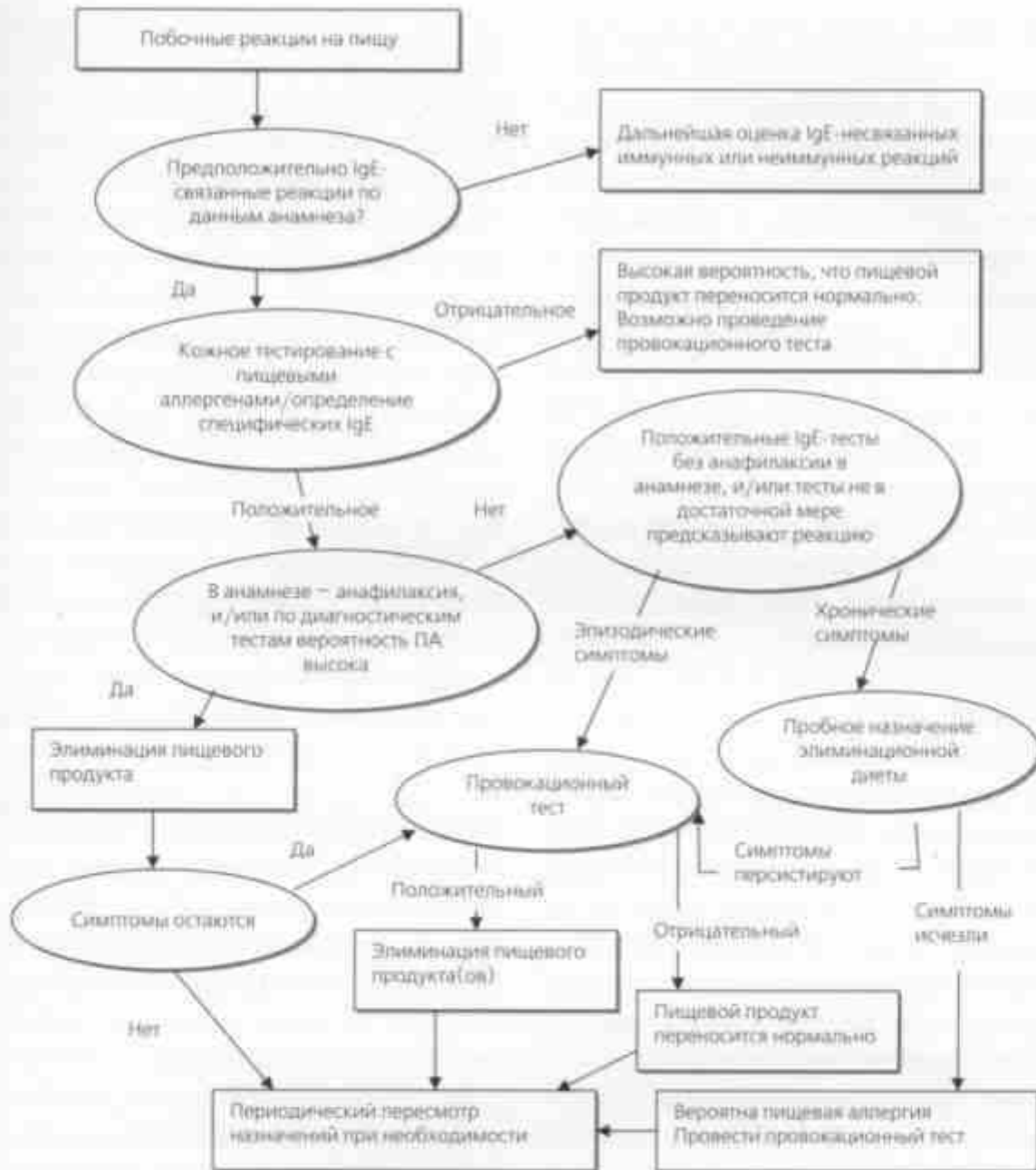


Рис. 3.34. Алгоритм диагностики пищевой аллергии [6]

### 3.6.6. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика сленными в табл. 3.109. проводится с заболеваниями, перечи-

Таблица 3.109. Дифференциальная диагностика при подозрении на пищевую аллергию

Нервная анорексия	Ужаления насекомых
Булимия	Муковисцидоз
Целиакия	Эндокринные заболевания
Дивертикулез	Паразитарные инвазии
Заболевания и аномалии пищеварительного тракта	Кишечные инфекции
Отравление пищей	Непереносимость лактозы
ГЭРБ	Кровоточивость
	Дисфункция голосовых связок

3.6

Аллергические заболевания

### 3.6.7. Лечение

#### Показания к госпитализации

- Тяжелое состояние больного (системные реакции, некупирующийся приступ БА, ларингеальный АО); невозможность оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях.

#### Немедикаментозное лечение

Необходимо уметь распознавать первые признаки и симптомы аллергической реакции. Нужно помнить, что кожные, желудочно-кишечные и респираторные симптомы — самые частые клинические проявления пищевой аллергии.

**Обучение пациента.** Обучение пациента имеет важное значение у лиц с ПА. Нужно указать пациенту и его родственникам на необходимость изучения этикеток на продуктах питания (иногда, в ЛС и косметических средствах) для определения присутствия причинно-значимого пищевого аллергена («скрытые» источники аллергенов). Пациент должен узнавать состав блюд в ресторанах и других местах общественного питания. Часто бывает полезно применять схему трех посещений. При первом визите врач ставит диагноз ПА на основании клинических симптомов (например, крапивница, анафилаксия и др.). При втором посещении больной приносит этикетки всех продуктов, которые он употреблял до появления симптоматики. Третье посещение происходит после того, как врач связался с производителями и уточнил приводимые ими данные об аллергенности продуктов.

Если развитие симптомов ПА связано с посещением мест общественного питания, необходимо помнить, что аллергены могут попасть в пищу во время ее приготовления. В литературе есть упоминание о двух случаях развития

анафилактической реакции в ресторане быстрого питания у пациентов с известной аллергией на латекс. После тщательного опроса и обследования было обнаружено, что анафилаксия была обусловлена латексом, попавшим в пищу с перчаток обслуживающего персонала. Позже эти больные употребляли ту же самую пищу из ресторана, однако к ней никто не прикасался руками в перчатках из латекса, и у больных не было никаких реакций [102].

Нужно помнить, что правильное ограничение и полное удаление причинно-значимого пищевого аллергена или аллергенов — единственный путь эффективной терапии ПА в настоящее время.

**Элиминация пищевых аллергенов и диета.** После установления причинно-значимых аллергенов необходимо строгое удаление их из рациона питания пациента. Нужно рекомендовать избегать кожного контакта, ингаляционного и инъекционного путей попадания этих аллергенов. Правильно составленная и сбалансированная диета приведет к разрешению симптомов ПА у пациента и поможет избежать дефицита нутриентов.

При составлении диеты важно исключать только те пищевые продукты, связь которых с симптомами ПА была подтверждена у пациента (четкая связь «прием—реакция»).

В большинстве случаев приготовление овощей и фруктов (удаление кожуры, замораживание, варка) снижает аллергенность пищевого продукта. Многие пациенты с полинозом и перекрестной ПА могут употреблять овощи и фрукты после такой обработки [5].

При аллергии к  $\alpha$ -лактальбумину больному можно употреблять кипяче-

ное молоко без пенки, творог, другие продукты, в которых молоко подверглось термической обработке [3].

Необходимо учитывать в рационе пациента пищевые продукты, между которыми может наблюдаться перекрестная реактивность [14], например:

- Яйца и цыпленок (< 5 %).
- Коровье молоко и говядина (~ 10 %).
- Коровье молоко и козье молоко (> 90 %).
- Рыба (> 50 %).
- Арахис и другие бобовые (< 10 %).
- Соя и другие бобовые (< 5 %).
- Пшеница и другие злаковые (~ 25 %).
- Между различными орехами (> 50 %).

Элиминация причинно-значимых пищевых аллергенов (продуктов) — самый важный метод терапии при ПА.

### Медикаментозное лечение

Несмотря на строгие элиминационные мероприятия, всегда существует вероятность развития реакции при случайном употреблении причинно-значимого продукта.

Необходимо обучать пациентов с тяжелой ПА (генерализованная крапивница, АО, респираторные симптомы и гипотензия) самостоятельному использованию эпинефрина (в/м в латеральную наружную мышцу бедра) [39, 49].

Эпинефрин в этом случае следует вводить после употребления пищевого аллергена так быстро, как только возможно, иногда даже до появления первых симптомов (см. разд. «Анафилаксия»).

Эпинефрин является препаратом первого выбора для терапии анафилаксии. Пациенты не должны применять бронходилататоры или антигистаминные препараты (препараты второго выбора) для лечения анафилаксии вместо или до эпинефрина [50].

Хотя ГКС часто назначают при анафилаксии, они практически не влияют на ранние симптомы и могут применяться для профилактики и уменьшения выраженности проявлений эозинофильных заболеваний и поздних симптомов анафилаксии [81, 82]. У пациентов с легкими реакциями в анамнезе (например, крапивница или зуд) лечение может ограничиваться приемом пероральных антигистаминных препаратов.

В зависимости от вида реакции на пищу, ее механизма, данных анамнеза, обследования и результатов исследований в каждом конкретном случае необходимо подбирать адекватную терапию согласно табл. 3.110.

Наиболее частые ошибки в диагностике и лечении ПА и непереносимости перечислены в табл. 3.111.

## Аллергические заболевания

Таблица 3.110. Общая характеристика IgE-связанных, IgE- и клеточно-опосредованных и IgE-несвязанных реакций [86]

Реакция	Возраст	Причинно-значимые пищевые продукты	Возможные проявления	Данные обследования	Лечение
<b>IgE-опосредованные реакции</b>					
Классическая ПА	Любой	Молоко, яйцо, соя, пшеница, рыба, моллюски, орехи (возможен любой пищевой продукт)	Крапивница, АО, бронхоспазм, рвота, диарей, абдоминальная боль	Положительные прик-тесты или специфические IgE <i>in vitro</i>	Элиминация, обучение пациента
Оральный аллергический синдром	Любой	Сладкие фрукты, овощи	Орофарингеальный зуд, отек, в анамнезе — сезонный ринит	Положительные прик-тесты или специфические IgE <i>in vitro</i>	Возможность употребления пищи после обработки
Анафилаксия	Любой	Молоко, яйцо, арахис, орехи, соя, рыба, моллюски, пшеница (возможен любой пищевой продукт)	Крапивница, АО, бронхоспазм, рвота, диарей, гипотензия, тахикардия	Положительные прик-тесты или специфические IgE <i>in vitro</i>	Элиминация, обучение пациента
<b>IgE- и клеточно-опосредованные реакции</b>					
Атопический дерматит	Детский	Молоко, яйцо, пшеница, арахис, соя, рыба (возможен любой пищевой продукт)	Обострение АД	Положительные прик-тесты или специфические IgE <i>in vitro</i>	Элиминация
Эозинофильный эзофагит	Любой	Молоко, яйцо, зерновые, арахис, соя, рыба, моллюски (возможен любой пищевой продукт)	Дети: тошнота, регургитация, абдоминальная боль. Взрослые: в основном выше добавляется дисфагия и изжога	Положительные прик-тесты или специфические IgE <i>in vitro</i>	Элиминация, ГКС
<b>IgE-несвязанные реакции</b>					
Протенновый энтероколит	Дети раннего возраста	Молоко, соя, рис, рыба	Тошнота, рвота, диарей, гипотензия, нарушение развития	Нейтрофилия, данные биопсии	Элиминация, симптоматическая терапия
Протенновый проктит	Дети раннего возраста	Молоко, соя	Кровь в кале при отсутствии других симптомов	Нейтрофилия в кале	Элиминация
Целмакия	Глютен	Потери массы тела, хроническая диарей, стеаторея	Биопсия: атрофия ворсинок тонкой кишки; антинуклеарные IgA-антитела, антиндрозинальные IgA-антитела	Безглютеновая диета	
Герпетиформный дерматит	Любой	Глютен, возможные другие пищевые продукты	Зуд, папуловезикулезные высыпания	Биопсия кожи: отложения IgA и C3-компонента комплексов	Элиминация



Таблица 3.111. Наиболее частые ошибки в диагностике и лечении пищевой аллергии и непереносимости [98]

Ошибки	Как избежать
Назначение диеты только на основании анамнеза, исходя из буквального восприятия сведений о непереносимости пищи, полученных со слов пациента или его родителей	Следует учитывать, что по анамнезу достоверно определить ПА или непереносимость можно только тогда, когда связь с продуктом очевидна и обострение развивается при каждом его приеме (четкая связь «прием—реакция»)
Использование шаблонных элиминационных диет (так называемых гипоаллергенных диет). Они, как правило, уже заранее составлены и отпечатаны в виде памяток для пациентов	Необходимо определить индивидуальную чувствительность пациента к пищевым продуктам, провести аллергологическое обследование
Назначение питания «по результатам анализа» (определения уровня специфических IgE в крови, кожных тестов). Из питания исключаются продукты, с которыми положительны кожные тесты или уровень специфических IgE к белкам которых повышен	Положительные результаты аллерготестирования, если в анамнезе нет указания на тяжелые или анафилактические реакции, следует подтвердить элиминационно-провокационной диетой (тестом)
Составление рекомендаций на основании определения специфических IgG-антител к пищевым продуктам в крови больного	Не следует использовать определение специфических IgG-антител к пище для диагностики ПА
Отказ от аллергологического обследования у грудных детей, а также у пациентов раннего возраста. Аргументы: неинформативность обследования, опасность кожного тестирования	Надо помнить, что нет противопоказаний ни к определению уровня специфических IgE в крови, ни к проведению кожных тестов в связи с возрастом ребенка
Определение пищевой непереносимости у грудных детей с дерматитами ограничивается измерением уровня углеводов в кале. При его повышении дальнейшее обследование не проводится, т. к. «причина аллергии и дерматита очевидна: лактазная недостаточность»	Утверждение, что лактазная недостаточность — причина ПА и/или АтД, неверно. Аллергологическое обследование при наличии симптомов аллергического заболевания необходимо вне зависимости от того, есть или нет у больного лактазная недостаточность. Последняя может быть вторичной — следствием аллергического воспаления слизистой оболочки кишечника
Определение «дисбактериоза кишечника» как причины аллергии, отказ от аллергологической диагностики и специфического лечения аллергического заболевания (особенно часто встречается при обследовании детей раннего возраста с АтД)	Значение изменения состава кишечной микрофлоры для развития аллергических заболеваний пока не установлено. Игнорирование специфического лечения (при АтД — наружного) ведет к хронизации воспаления и его прогрессированию

**АСИТ.** Эффективность и безопасность оральной и сублингвальной АСИТ пищевой аллергии находится в процессе изучения [4, 54].

**Вакцинация от гриппа пациентов с аллергией к куриному яйцу.** Не-

смотря на то что многие вакцины от гриппа могут содержать белки яйца, в большинстве случаев вакцинация пациентам с аллергией к яйцу не противопоказана и проводится по алгоритму, изображенному на рис. 3.35.

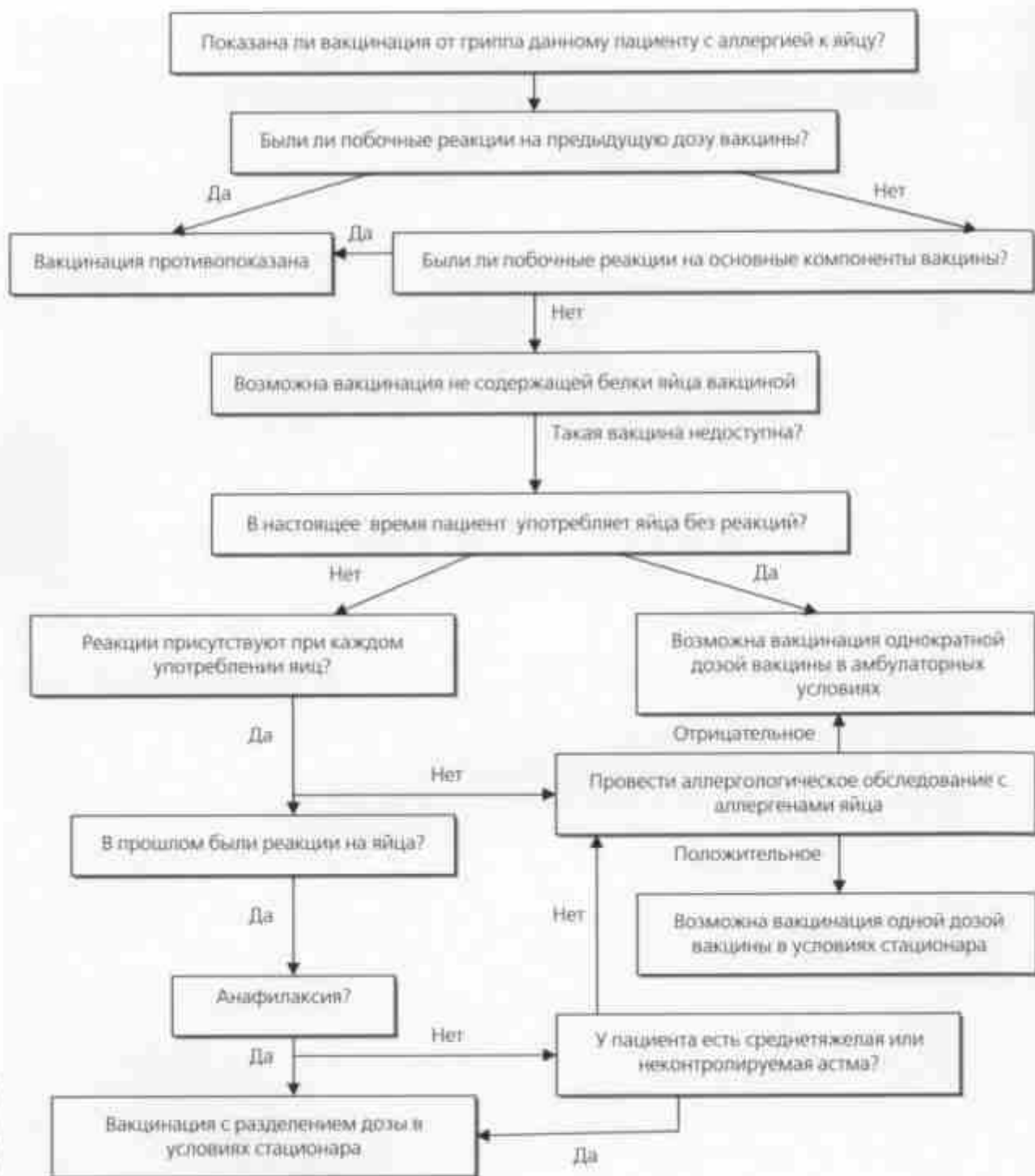


Рис. 3.35. Алгоритм вакцинации от гриппа пациентов с аллергией к яйцу [101]

Аллергические заболевания

### 3.6.8. Профилактика

Отсутствуют доказательства защитного эффекта от соблюдения гипоаллергенной диеты матерью во время беременности для предотвращения развития atopических заболеваний у ребенка [99]. Удаление основных пищевых аллергенов из рациона

беременной (в III триместре) не предотвращает развитие atopических заболеваний у детей и не рекомендуется<sup>c</sup> [4]. В то же время есть некоторые доказательства снижения выраженности и отсроченного развития АтД у ребенка при элиминации ал-

лергенов в рационе матери при лактации [4]. Тем не менее в большинстве случаев из-за недостаточной доказательной базы такая диета не рекомендуется. Беременным и кормящим необходимо исключить курение и воздействие табачного дыма<sup>А,В</sup> [100], уменьшить экспозицию домашних поллютантов<sup>С</sup> [3, 5, 6, 53].

После рождения ребенка матери рекомендуют грудное вскармливание минимум до 4 мес., введение прикорма строго по возрасту [83–85]. Необходи-

мо уменьшение экспозиции ингаляционных аллергенов (клещей домашней пыли, аллергенов животных, тараканов) в первые годы жизни у детей с высоким риском атопии<sup>В</sup> [5, 6].

Отсутствуют доказательства превентивного эффекта от отсроченного введения в рацион ребенка твердой пищи после 4-го месяца<sup>А</sup> [99]. Также не рекомендуется элиминация потенциальных пищевых аллергенов в качестве профилактики ПА из рациона ребенка в первый год жизни<sup>В</sup> [99].

## Литература

1. Колхир П. В., Лусс Л. В. и др. Пищевые аллергены: классификация и характеристика // Физиол. и патол. иммун. сист. — 2005. — № 10. — С. 3–34.
2. Колхир П. В., Лусс Л. В. и др. Пищевые аллергены: классификация и характеристика // Физиол. и патол. иммун. сист. — 2005. — № 11. — С. 3–40.
3. Аллергология. Клинические рекомендации / Под ред. Р. М. Хацтова, Н. И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
4. Scott H. S. Food allergies // eMedicine Allergology and Immunology. — Sep 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/135959-overview>.
5. Finnish Medical Society Duodecim. Paediatric food hypersensitivity and allergy. In: EBM Guidelines. — Helsinki: Wiley Interscience, John Wiley & Sons, 2008.
6. American College of Allergy, Asthma & Immunology. Food allergy: a practice parameter // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 2006. — Vol. 96(3). — P. 1–68.
7. Bines J. E., Walker W. A. Growth factors and the development of neonatal host defenses // Adv. Exp. Med. Biol. — 1991. — Vol. 310. — P. 31–39.
8. Chu S. W., Walker W. A. Growth factor signal transduction in human intestinal cells // Adv. Exp. Mol. Biol. — 1991. — Vol. 310. — P. 107–112.
9. Johansson S. G., Bieber T., Dahl R. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003 // J. Allergy Clin. Immunol. — 2004. — Vol. 113(5). — P. 832–836.
10. Custovic A., Platts-Mills T. A. E. Managing Allergy. — UK: Atlas Medical Publishing Ltd., 2009.
11. Chehade M., Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensi-

- tivities // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 115(1). — P. 3–12.
12. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 121(6). — P. 1331–1336.
  13. Sicherer S. H., Eigenmann P. A., Sampson H. A. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome // *J. Pediatr.* — 1998. — Vol. 133(2). — P. 214–219.
  14. Sicherer S. H. Clinical implications of cross-reactive food allergens // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 108(6). — P. 881–890.
  15. Sicherer S. H., Sampson H. A. Food allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 117(2 Suppl). — P. 470–475.
  16. Weber R. W. Food additives and allergy // *Ann. Allergy.* — 1993. — Vol. 70(3). — P. 183–190.
  17. Bock S. A., Munoz-Furlong A., Sampson H. A. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 107(1). — P. 191–193.
  18. Bock S. A., Munoz-Furlong A., Sampson H. A. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001–2006 // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 119(4). — P. 1016–1018.
  19. Pumphrey R. S., Gowland M. H. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006 // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 119(4). — P. 1018–1019.
  20. Sampson H. A., Mendelson L., Rosen J. P. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 327(6). — P. 380–384.
  21. Sicherer S. H., Munoz-Furlong A., Sampson H. A. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 112(6). — P. 1203–1207.
  22. Romano A., Di Fonzo M., Giuffreda F. et al. Diagnostic work-up for food-dependent, exercise-induced anaphylaxis // *Allergy.* — 1995. — Vol. 50(10). — P. 817–824.
  23. Sicherer S. H., Sampson H. A. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 104(3 Pt. 2). — P. 114–122.
  24. Burks A. W., James J. M., Hiegel A. et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions // *J. Pediatr.* — 1998. — Vol. 132(1). — P. 132–136.
  25. Eigenmann P. A., Sicherer S. H., Borkowski T. A., Cohen B. A., Sampson H. A. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis // *Pediatrics.* — 1998. — Vol. 101(3). — E8.
  26. Sampson H. A., McCaskill C. C. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients // *J. Pediatr.* — 1985. — Vol. 107(5). — P. 669–675.
  27. Sampson H. A., Scanlon S. M. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis // *J. Pediatr.* — 1989. — Vol. 115(1). — P. 23–27.
  28. Lever R., MacDonald C., Waugh P., Aitchison T. Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 1998. — Vol. 9(1). — P. 13–19.
  29. Ortolani C., Ispano M., Pastorello E. et al. The oral allergy syndrome // *Ann. Allergy.* — 1988. — Vol. 61(6 Pt. 2). — P. 47–52.
  30. Furuta G. T., Liacouras C. A., Collins M. H. et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 133(4). — P. 1342–1363.
  31. Powell G. K. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management // *Compr. Ther.* — 1986. — Vol. 12(2). — P. 28–37.
  32. Nowak-Wegrzyn A., Sampson H. A., Wood R. A., Sicherer S. H. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins // *Pediatrics.* — 2003. — Vol. 111(4 Pt. 1). — P. 829–835.
  33. Bock S. A. Respiratory reactions induced by food challenges in children with pulmonary disease // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 1992. — Vol. 3. — P. 82.
  34. Roberts G., Patel N., Levi-Schaffer F. et al. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 112(1). — P. 168–174.
  35. Horan R. F., Sheffer A. L. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1991. — Vol. 757.
  36. Bernstein I. L., Li J. T., Bernstein D. I. et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter // *Ann. Allergy*

- Asthma Immunol. — 2008. — Vol. 100(3 Suppl. 3). — P. 1-148.
37. *Sampson H. A.* Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 107(5). — P. 891-896.
  38. *Maloney J. M., Rudengren M., Ahlstedt S., Bock S. A., Sampson H. A.* The use of serum-specific IgE measurements for the diagnosis of peanut, tree nut, and seed allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 122(1). — P. 145-151.
  39. Food allergy: a practice parameter // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — Vol. 96(3 Suppl. 2). — P. 1-68.
  40. *Eigenmann P. A., Sampson H. A.* Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 1998. — Vol. 9(4). — P. 186-191.
  41. *Bock S. A., Lee W. Y., Remigio L. et al.* Appraisal of skin tests with food extracts for diagnosis of food hypersensitivity // *Clin. Allergy.* — 1978. — Vol. 8(6). — P. 559-564.
  42. *Knight A. K., Shreffler W. G., Sampson H. A. et al.* Skin prick test to egg white provides additional diagnostic utility to serum egg white-specific IgE antibody concentration in children // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 117(4). — P. 842-847.
  43. *Roberts G., Lack G.* Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 115(6). — P. 1291-1296.
  44. *Spergel J. M., Brown-Whitehorn T., Beausoleil J. L., Shuker M., Liacouras C. A.* Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 119(2). — P. 509-511.
  45. *Fogg M. I., Brown-Whitehorn T. A., Pawlowski N. A., Spergel J. M.* Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2006. — Vol. 17(5). — P. 351-355.
  46. *Mehl A., Rolinck-Werninghaus C., Staden U. et al.* The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 118(4). — P. 923-929.
  47. *Nowak-Wegrzyn A., Assaad A. H., Bahna S. L. et al.* Work Group report: oral food challenge testing // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2009. — Vol. 123(6 Suppl.). — P. 365-383.
  48. *Bock S. A., Sampson H. A., Atkins F. M. et al.* Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1988. — Vol. 82(6). — P. 986-997.
  49. *Simons F. E.* First-aid treatment of anaphylaxis to food: focus on epinephrine // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113(5). — P. 837-844.
  50. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 115(3 Suppl. 2). — P. 483-523.
  51. *Wood R. A.* The natural history of food allergy // *Pediatrics.* — 2003. — Vol. 111(6 Pt. 3). — P. 1631-1637.
  52. *Fleischer D. M., Conover-Walker M. K., Christie L., Burks A. W., Wood R. A.* The natural progression of peanut allergy: Resolution and the possibility of recurrence // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 112(1). — P. 183-189.
  53. *Greer F. R., Sicherer S. H., Burks A. W.* Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas // *Pediatrics.* — 2008. — Vol. 121(1). — P. 183-191.
  54. *Sicherer S. H., Sampson H. A.* Food Allergy: Recent Advances in Pathophysiology and Treatment // *Annu. Rev. Med.* — Aug 19 2008.
  55. *Sampson H. A.* Update on food allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113(5). — P. 805-819.
  56. *Nowak-Wegrzyn A., Sampson H. A.* Adverse reactions to foods // *Med. Clin. N. Am.* — 2006. — Vol. 90(1). — P. 97-127.
  57. *Bock S. A.* Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life // *Pediatrics.* — 1987. — Vol. 79(5). — P. 683-688.
  58. *Sicherer S. H., Munoz-Furlong A., Sampson H. A.* Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 114(1). — P. 159-165.
  59. *Sicherer S. H.* Clinical implications of cross-reactive food allergens // *J. Allergy*

- Clin. Immunol. — 2001. — Vol. 108(6). — P. 881-890.
60. *Eigenmann P. A., Sicherer S. H., Borkowski T. A. et al.* Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis // *Pediatrics*. — 1998. — Vol. 101(3). — E8.
  61. *Tariq S. M., Matthews S. M., Hakim E. A., Arshad S. H.* Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2000. — Vol. 11(3). — P. 162-167.
  62. *Zeiger R. S., Heller S.* The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 95(6). — P. 1179-1190.
  63. *Sampson H. A.* Food allergy. Part 1: immuno-pathogenesis and clinical disorders // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 103(5 Pt. 1). — P. 717-728.
  64. *Breiteneder H., Ebner C.* Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — Vol. 106(1 Pt. 1). — P. 27-36.
  65. *Sicherer S. H., Sampson H. A.* Food allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 117(2 Suppl.). — P. 470-475.
  66. *Sampson H. A., Munoz-Furlong A., Campbell R. L. et al.* Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report — Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 117(2). — P. 391-397.
  67. *Simonte S. J., Ma S., Mofidi S., Sicherer S. H.* Relevance of casual contact with peanut butter in children with peanut allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 112(1). — P. 180-182.
  68. *Greaves M.* Chronic urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — Vol. 105(4). — P. 664-672.
  69. *James J. M., Bernhisel-Broadbent J., Sampson H. A.* Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1994. — Vol. 149(1). — P. 59-64.
  70. *James J. M.* Respiratory manifestations of food allergy // *Pediatrics*. — 2003. — Vol. 111(6 Pt. 3). — P. 1625-1630.
  71. *Bock S. A., Munoz-Furlong A., Sampson H. A.* Fatalities due to anaphylactic reactions to foods // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 107(1). — P. 191-193.
  72. *Roberts G., Golder N., Lack G.* Bronchial challenges with aerosolized food in asthmatic, food-allergic children // *Allergy*. — 2002. — Vol. 57(8). — P. 713-717.
  73. *Sicherer S. H., Furlong T. J., DeSimone J., Sampson H. A.* Self-reported allergic reactions to peanut on commercial airliners // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 104(1). — P. 186-189.
  74. *Valenta R., Kraft D.* Type 1 allergic reactions to plant-derived food: a consequence of primary sensitization to pollen allergens // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1996. — Vol. 97(4). — P. 893-895.
  75. *Sporik R., Hill D. J., Hosking C. S.* Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children // *Clin. Exp. Allergy*. — 2000. — Vol. 30(11). — P. 1540-1546.
  76. *Lockey R. F.* Adverse reactions associated with skin testing and immunotherapy // *Allergy Proc.* — 1995. — Vol. 16(6). — P. 293-296.
  77. *Sampson H. A.* Food allergy. Part 2: diagnosis and management // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 103(6). — P. 981-989.
  78. *Sampson H. A., Anderson J. A.* Summary and recommendations: Classification of gastrointestinal manifestations due to immunological reactions to foods in infants and young children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2000. — Vol. 30(Suppl.). — P. 87-94.
  79. *Sampson H. A., Sicherer S. H., Birnbaum A. H.* AGA technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders // *Am. Gastroenterol. Assoc. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 120(4). — P. 1026-1040.
  80. *James S. P.* Immunological, gastroenterologic, and hepatobiliary disorders // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 111(Suppl. 2). — P. 645-658.
  81. *Markowitz J. E., Liacouras C. A.* Ten years of eosinophilic oesophagitis: small steps or giant leaps? // *Dig. Liver Dis.* — 2006. — Vol. 38(4). — P. 251-253.
  82. *Liacouras C. A., Wenner W. J., Brown K., Ruchelli E.* Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1998. — Vol. 26(4). — P. 380-385.
  83. *van Odijk J., Kull I., Borres M. P. et al.* Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic

- manifestations // *Allergy*. — 2003. — Vol. 58(9). — P. 833–843.
84. *Muraro A., Dreborg S., Halcken S. et al.* Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2004. — Vol. 15(4). — P. 291–307.
  85. *Host A., Koletzko B., Dreborg S. et al.* Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition // *Arch. Dis. Child.* — 1999. — Vol. 81(1). — P. 80–84.
  86. *Volcheck G. W.* Clinical Allergy: Diagnosis and Management, Mayo Foundation for Medical Education and Research. — Abington: Humana Press, 2009.
  87. *Eastham E. J., Lichauco T., Grady M. I., Walker W. A.* Antigenicity of infant formulas. Role of immature intestine on protein permeability // *J. Pediatr.* — 1978. — Vol. 93. — P. 561–564.
  88. *Crespo J. F., Pascual C., Burks A. W., Helm R. M., Esteban M. M.* Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 1995. — Vol. 6. — P. 39–43.
  89. *Sigurs N., Hattevig G., Kjellman B. et al.* Appearance of atopic disease in relation to serum IgE antibodies in children followed up from birth for 4 to 15 years // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1994. — Vol. 94. — P. 757–763.
  90. *Bock S. A., Atkins F. M.* The natural history of peanut allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1989. — Vol. 83. — P. 900–904.
  91. *Cantani A., Arcese G., Lucenti P.* Food allergy, atopic dermatitis and superficialism in medicine // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 1992. — Vol. 14. — P. 233–236.
  92. *Cantani A., Bellioni B., Ragno V., Businco L.* Epidemiologia e storia naturale dell'allergia alimentare: Follow-up di 88 bambini fino a 14 anni // *Aggiorn. Pediatr.* — 1990. — Vol. 41. — P. 321–332.
  93. *Sampson H. A., McCaskill C. C.* Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients // *J. Pediatr.* — 1985. — Vol. 107. — P. 669–675.
  94. *Bahna S. L., Heimer D. C.* Allergies to milk. — New York: Grune & Stratton, 1980.
  95. *Cantani A.* Pediatric Allergy, Asthma and Immunology. — Berlin: Springer, 2008.
  96. *Molkhou P.* Allergies alimentaires: problemes actuels et futurs. — Nanterre: Institut UCB de l'Allergie, 1995.
  97. *Kelso J. M., Jones R., Tellez R. et al.* Oral allergy syndrome successfully treated with pollen immunotherapy // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1995. — Vol. 74. — P. 391–396.
  98. *Чебуркин А. А.* Диагностика пищевой аллергии — краткое руководство // *Доктор.ру.* — 2008. — №2. — С. 20–26.
  99. *Muche-Borowski C., Kopp M., Reese I. et al.* Allergy Prevention // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2009. — Vol. 106(39). — P. 625–631.
  100. *Vork K. L., Broadwin R. L., Blaisdell R. J.* Developing asthma in childhood from exposure to second-hand tobacco smoke: insights from a meta-regression // *Environ. Health Perspect.* — 2007. — Vol. 115(10). — P. 1394–1400.
  101. *Erlewyn-Lajeunesse M., Brathwaite N., Lucas J. S., Warner J. O.* Recommendations for the administration of influenza vaccine in children allergic to egg // *BMJ.* — 2009. — Vol. 339. — P. 912–916.
  102. *Schwartz H. J.* Latex: a potential hidden food allergen in fast food restaurants // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 95. — P. 139–140.

## Лекарственная аллергия и нежелательные реакции на лекарства

**Коды по МКБ-10 (возможные проявления лекарственной аллергии):**

**L50.0** Крапивница.

**L51** Эритема многоформная.

**L51.0** Небуллезная эритема многоформная.

**L51.1** Буллезная эритема многоформная.

**L51.2** Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

**L51.8** Другая эритема многоформная.

**L51.9** Эритема многоформная неуточненная.

**T88.6** Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство.

**T78.3** Ангионевротический отек.

**L24** Контактный дерматит.

### 3.7.1. Особенности

По определению ВОЗ, к нежелательным реакциям на лекарства (нежелательные лекарственные реакции — НЛР) относят любую вредную и нежелательную для организма реакцию, возникающую в результате применения ЛС, назначенного для лечения, диагностики и профилактики заболевания, что предсказывает дальнейший риск при повторном использовании данного ЛС и требует проведения специфической терапии, изменения дозы ЛС или его отмены [14].

Лекарственная аллергия (ЛА) — это НЛР, развивающаяся по иммунным механизмам в результате гиперчувствительности организма пациента к ЛС [13, 16].

Распространенность ЛА, по данным различных исследований в нашей

стране и за рубежом, колеблется от 1 до 30% [1, 2].

НЛР отмечают примерно в 6,5% случаев всех госпитализаций, в 5–10% из них непереносимость ЛС обусловлена развитием истинных аллергических реакций [2]. НЛР могут влиять на качество жизни, приводить к задержке лечения, ненужным исследованиям и даже смерти.

Атопия не является фактором риска для большинства аллергических реакций на ЛС, но может утяжелять протекание таких реакций [23, 26]. Некоторые инфекции, такие как герпетическая (вирусная Эпштейна—Барр, цитомегаловирусная и др.), ВИЧ-инфекция, увеличивают вероятность НЛР [28, 29] (табл. 3.112).



Таблица 3.112. Факторы риска развития нежелательных реакций на лекарства

Возраст	Чаще в среднем и молодом возрасте [24]
Пол	Чаще у женщин [24, 25]
Генетические особенности	Атопия предрасполагает к развитию более тяжелых реакций [23, 26] Генетический полиморфизм [27]
Сопутствующие заболевания	Инфекции: ВИЧ, герпесвирусная (Эпштейна—Барр, цитомегаловирусная и др.), муковисцидоз [28–30]
Анамнез	Реакции на ЛС и/или положительные результаты кожного тестирования с ним
Группа ЛС	Часто вызывают реакции $\beta$ -лактамы антибиотиков, рентгеноконтрастные вещества, НПВС, миорелаксанты [31, 32]
Путь поступления	Чаще при местном применении [23]
Доза	При частом или длительном использовании [24]

Летальный исход при ЛА в основном связан с развитием анафилактического шока (частота летальных исходов колеблется от менее 1 до 4–6% случаев шока) и синдрома Лайелла (около 50% случаев заболевания заканчиваются летально) [1, 2].

ЛС, часто вызывающие НЛР, в т.ч. аллергические: антибактериальные средства, местные анестетики, НПВС (см. разд. «Аспирин-индуцированное респираторное заболевание»), вакцины и сыворотки, галогенсодержащие препараты [81] (табл. 3.113).

Таблица 3.113. Лекарственные средства, часто вызывающие аллергические и псевдоаллергические нежелательные реакции [92–95]

ЛС	Распространенность, %
Пенициллины и другие $\beta$ -лактамы антибиотиков	6–29
Не- $\beta$ -лактамы антибиотиков	34
Ацетаминофен	2–7
Антиконвульсанты	7
Аспирин/НПВС	15–21/39
Витамины группы В	4–5
Эритромицин	1
Инсулин	2
Рентгеноконтрастные вещества	3
Нейролептики	6
Сульфаниламидные препараты	3–14

Гиперчувствительные реакции на местные анестетики возникают редко, несмотря на частые обращения к врачу-аллергологу по этому поводу [82].

Большинство реакций на ЛС возникает из-за токсического эффекта (передозировка или сниженное выведение из организма), побочных эффектов

или из-за межлекарственного взаимодействия. Также  $1/2$  всех НЛР, возникающих у пациентов, может либо быть аллергического характера, либо имитировать аллергическую реакцию (псевдоаллергические реакции, которые протекают по неиммунному механизму) [3, 22].

### 3.7.2. Этиология

Большинство ЛС имеет простую структуру и низкую молекулярную массу (< 1 кДа), и к счастью, они не являются лекарственными аллергенами. Аллергенные свойства ЛС зависят от его химического строения. По мере увеличения молекулярной массы и сложности молекулы способность индуцировать иммунный ответ возрастает (см. разд. «Лекарственные аллергены»).

Низкомолекулярные ЛС действуют как гаптены и для развития иммунного ответа им необходимо соединиться с белком-носителем, в то время как вы-

сокомолекулярные (> 5 кДа) соединения — это полноценные антигены (аллергены) [96].

Между различными группами ЛС (например, между пенициллином, цефалоспорины и карбапенемами) наблюдаются перекрестные реакции за счет сходства химической структуры<sup>c</sup> [83]. Частота перекрестных реакций на цефалоспорины при аллергии на пенициллин невысокая, поскольку ядра тех и других различны. Однако в некоторых случаях возможно развитие такой реакции из-за сходства боковых цепей ЛС [106, 107] (табл. 3.114).

3.7

Таблица 3.114. Лекарственные средства, которые могут обладать перекрестной реактивностью [98, 105]

ЛС	ЛС, дающие перекрестные реакции
Пенициллин	<i>Антибиотики пенициллинового ряда:</i> ампиокс, оксамп, пиопен, ретарпен, феноксипен, метициллин, флемоксин, амоксицилат, оксациллин и др. Перекрестная сенсибилизация к антибиотикам цефалоспоринового ряда наблюдается редко
Новокаин	<i>Местные анестетики:</i> лидокаин, прокаин, ксиллокаин, ксилестезин, широмекаин, тримекаин и др. <i>Сульфаниламидные препараты</i> (см. далее)
Левомецитин	<i>Препараты, содержащие антибиотики группы левомецитина:</i> хлорамфеникол, хлороцид С, левомеколь, кортикомецитин, левосин, ируксол, синтомицин, левовинизоль, олазол и др.
Тетрациклин	<i>Антибиотики группы тетрациклина</i> и комплексные препараты, включающие тетрациклин: окситетрациклин, тетрациклин, дитетрациклин, оксизон, глюксизон, оксидоциклозол, оксикорт, геокортон-спрей, хлортетрациклин, дибиомициновая мазь, морфоциклин, метациклин, доксициклин, рондоминин, вибрамицин, полициклин, метациклин, амрацин, олететрин и др.
Стрептомицин	<i>Антибиотики группы аминогликозидов:</i> тобрамицин, неоцин, гентамицин, гараминин, мономицин, софрадекс, канамицин и др.
Эритромицин	Сумамед, макропен, рулид, тетраолеан и другие макролиды
Клотримазол	Леварин, микозолон, низорал, дифлюкан, метронидазол
Метронидазол	Трихопол, тинидазол, клотримазол, миконазол, низорал, нафтизин

Аллергические заболевания

ЛС	ЛС, дающие перекрестные реакции
Аспирин, анальгин	<i>Группа НПВС</i> (производные пиразолона, парааминофенола, фенилпропионовой, фенилуксусной, пропионовой, индолуксусной кислот и др.), а также комплексные препараты, включающие данные компоненты: амидопири, анальгин, антипирин, бутадюн, реопири, теофедрин, тералгин, пенталгин, баралгин, пираминал, спазмовералгин, пиркофен, беналгин, триметазон, седальгин, кофецил, алька-зельцер, каталгис, асфен, аскофен, новоцефалгин, цитрамон, аспирин-Упса, томапири, фенацетин, парацетамол, памол, панадол, солпадени, калпол, тайленол, эффералган, доломол, колдрекс, панадеин, андрюс-ансвер, ибупрофен, вольтарен, дикломакс, диклонат, диклофенак-натрия, ультрафен, реводина, напросин, индометацин, метиндол, румацид, троксевазин
Сульфаниламиды	<i>Группа сульфаниламидных препаратов:</i> стрептоцид, норсульфазол, сунореф, ингалипт, сульфазин, сульфадиазин, этазол, сульфацил-натрий, альбуцид, офталмид, уросульфам, сульфатиридазин, сульфадиметоксин, бисептол, бактрим, септрин, сульгин, фталазол, дермазин, петосептил, салазопиридазин, сулами, абактин, орибакт, кинекс и др. <i>Местные анестетики</i> (новокаин и др.), диуретики, ПАСК, сульфокамфокаин, бутамид, бухарбан, альмагель А
Прометазин (Пипольфен)	Аминазин, дипразин, терален, нопахлозин, этмозин, метиленовый синий
Барбитал	Теофедрин, терален, нопахлозин, этмозин, метиленовый синий
Йод	<i>Йодсодержащие ЛС и контрастные вещества:</i> билюграфин, билюггин, динозол, йодолипол, урографин, антиструмин, дийодтирозин, калия иодит, дийодтиранин, микройод, натрия иодит, раствор Люголя, энтеросептол, йоке, солутан, кардиотраст и др.
Эуфиллин	<i>Производные этилендиамина:</i> супрастин, этамбутол, миамбутол, устимон, цитримин, солюкамфора, теофедрин, теопак, теотард, ретафил, дулофиллин, диафилин и др.
Витамин В	Кокарбоксилаза, комплексные витаминные препараты
Резерпин	Адельфан, рауватин, кристепин
Дифенгидрамин (Димедрол)	Тавегил, орфенадин
Хлорпромазин (Амипразин)	<i>Производные фенотиазина:</i> хлоразин, пипольфен, дипразин, доксерган, терален, темарил, френил, попазин, тизерцин, метеразин, этаперазин, фентазин, триладон, трифтазин, тразин, стелазин, модиген-депо, мажентил, флуназол, цефалин, неулептил, тардил, френолон, пипортил и др.

3.7

Аллергические заболевания

### 3.7.3. Патогенез и классификация

Н.ПР делятся на реакции, которые могут возникнуть у любого человека, в т.ч. при приеме ЛС в терапевтической

дозе (тип А), и реакции, которые развиваются только у предрасположенных пациентов (тип В) [2, 15, 79] (табл. 3.115).

Таблица 3.115. Классификация нежелательных реакций на лекарства [79]

Реакция на ЛС	Примеры
<b>Реакции, которые могут возникнуть у любого человека (тип А)</b>	
Передозировка	Поражение печени (ацетаминофен)
Побочные эффекты	Тошнота, головная боль (метилксантины)
Вторичные или непрямые эффекты	Изменение состава бактериальной флоры ЖКТ после приема антибиотиков
Взаимодействия ЛС	Эритромицин увеличивает уровень теофиллина/дигоксина в крови
<b>Реакции, которые возникают только у предрасположенных лиц (тип В)</b>	
Непереносимость*	Шум, звон в ушах после приема одной таблетки аспирина
Идиосинক্রазия**	Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы: анемия после приема антиоксидантных ЛС
Иммунные реакции на ЛС (аллергия)	Анафилаксия после применения $\beta$ -лактамовых антибиотиков

\* Побочные эффекты при приеме ЛС в субтерапевтической дозе.

\*\* Эффект от ЛС не зависит от известных фармакологических свойств препарата и опосредован не иммунологически.

Большинство НЛР относится к типу А, реакции типа В встречаются реже и составляют 10–15 % всех НЛР [80].

ЛА (истинные реакции гиперчувствительности) развивается по иммунным механизмам и классифицируется согласно данным табл. 3.116.

Неаллергические реакции на препараты могут быть связаны с:

- активацией тучных клеток метаболитами ЛС;
- активацией системы комплемента по классическому и/или альтернативному пути и образованием анафилатоксинов;
- ингибированием циклооксигеназы и образованием лейкотриенов (характерно для аспирина и других НПВС);

- идиосинক্রазией у пациентов с генетически обусловленными метаболическими или энзиматическими дефектами;
- непереносимостью препарата;
- передозировкой;
- межлекарственными взаимодействиями;
- побочными эффектами.

Псевдоаллергические и анафилактоидные реакции обусловлены прямым высвобождением медиаторов из тучных клеток и базофилов без предшествующего периода сенсибилизации и наличия специфических IgE. Некоторые ЛС способны индуцировать как аллергические, так и псевдоаллергические реакции.

### 3.7.4. Диагностика

#### Анамнез

Характерные симптомы и жалобы зависят от проявления заболевания. Подробный сбор анамнеза (с описанием всех реакций по каждому подозреваемому препарату) необходим для правильного определения ре-

акции, вызванной ЛС, и должен включать описание химической структуры ЛС, принятой дозы, продолжительность курсового приема и клиническую характеристику реакции. Это позволит предположить иммунный механизм реакции, а также направление и план обследования<sup>А</sup> [43] (табл. 3.117 и 3.118).

Таблица 3.116. Классификация лекарственной аллергии по механизму развития [17–19]

Тип реакции	Тип иммунного ответа	Патофизиология	Время начала реакции	Клинические проявления
I	IgE	Дегрануляция тучных клеток и базофилов	От нескольких минут до 1 ч после применения ЛС	Крапивница*, АО*, анафилаксия*, бронхоспазм*
II	IgG или FcR	FcR-зависимое разрушение клеток	Через 5–15 дней после начала лечения	Анемия, цитопения, тромбоцитопения
III	IgG или IgM и компонент или FcR	Отложение иммунных комплексов	Через 7–8 дней (для сывороточной болезни) или через 7–21 день (для васкулита) от начала терапии	Васкулит, лимфаденопатия, лихорадка, артропатия, высыпания, сывороточная болезнь
IVa	Th1 (IFN- $\gamma$ )	Моноцитарное воспаление	Через 5–21 день после начала лечения	КД (экзема), буллезная экзантема
IVb	Th2 (IL-5, IL-4, IL-13)	Эозинофильное воспаление	Через 2–6 нед. после начала терапии (для DRESS-синдрома)**	Макулопапулезные и буллезные высыпания и т.д.
IVc	Цитотоксические Т-клетки (перфорин, граунзим В, FasL)	Апоптоз кератиноцитов, опосредованный через CD4 или CD8	Через 2 дня (для фиксированной эритемы) или 7–21 день (для синдрома Стивенса — Джонсона и Лайелла) от начала терапии	КД, макулопапулезная, пустулезная и буллезная экзантемы и т.д.
IVd	Т-клетки (IL-8/ CXCL-8, GM-CSF)	Нейтрофильное воспаление	< 2 дней	Пустулезные высыпания

Примечание: FcR — вид рецепторов клеток.

\* Данные состояния могут протекать и по неиммунному механизму.

\*\* DRESS-синдром (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) — реакция на ЛС, протекающая с эозинофилией и системными симптомами.

**Таблица 3.117.** Характерные особенности аллергических реакций, связанных с приемом препаратов [98]

- Предыдущее назначение препарата не вызывало реакции (наличие периода сенсибилизации).
- Реакция может развиваться спустя несколько дней от начала лечения даже при отсутствии данных анамнеза о предыдущей реакции на подозреваемый препарат.
- Реакция не является дозозависимой, возможны проявления при минимальном количестве ЛС.
- Реакция проявляется классическими симптомами аллергических заболеваний.
- Отсутствие сходства с фармакологическим действием ЛС.
- Реакции развиваются только у небольшого числа пациентов, использующих ЛС.
- Реакция может быть воспроизведена при применении других препаратов, имеющих сходную структуру и перекрестно реагирующие свойства.
- Реакция разрешается после отмены причинно-значимого препарата.

Подробный сбор анамнеза особенно важен у пациентов, принимающих несколько ЛС.

НЛР могут развиваться через несколько лет от начала приема препарата, а в некоторых случаях — через несколько дней после его отмены.

В большинстве случаев для развития истинной ЛА необходимо наличие сенсибилизации после предыдущего применения в терапевтической дозе того же ЛС или препарата с перекрестно реагирующим составом. У некоторых пациентов информация о предыдущем использовании подозреваемого ЛС в анамнезе может отсутствовать [20, 21].

Аллергические НЛР уменьшаются/исчезают спустя несколько дней после отмены препарата (обычно через 3–5 дней), но появляются снова при повторном использовании ЛС [97].

В отличие от истинной ЛА, в процессе формирования псевдоаллергических реакций на медикаменты отсутствует период сенсибилизации. Поэтому такие реакции могут развиваться у пациентов, не имевших ранее контакта с данным ЛС.

**Таблица 3.118.** Сбор фармакологического анамнеза при подозрении на лекарственную аллергию [2]

Детальное описание реакции	■ Последовательность возникновения симптомов и их продолжительность
	■ Препараты, применяемые для купирования реакции
	■ Результат
Время, прошедшее между приемом ЛС (приемом последней дозы) и возникновением реакции	
Принимал ли пациент подозреваемый препарат ранее?	■ Длительность приема препарата до возникновения реакции, путь введения
	■ Когда прием препарата был прекращен?
	■ Исчезли/уменьшились ли симптомы реакции после отмены?
Описание симптомов очевидцами (родственник, пациент, доктор), фотографии кожной реакции, если есть	
Заболевание, по поводу которого принимался подозреваемый препарат	
Список всех ЛС принимаемых до и во время реакции, пути введения	
Анамнез до реакции	■ Другие реакции на препараты
	■ Аллергические реакции
	■ Другие заболевания

Аллергические заболевания

### Физикальное обследование

Аллергические реакции на медикаменты могут быть системными или с преимущественным поражением отдельных органов и тканей.

Необходимо выяснить наличие у больного сыпи, АО, зуда. При ЛА часто отмечают экзантемы (до 75% всех высыпаний при приеме ЛС<sup>о</sup>), уртикарии; возможны также буллы, геморрагии и другие виды сыпи [1].

### Кожные реакции

Кожные реакции — частое проявление НЛР. Нежелательные кожные реакции на ЛС отмечают у 2–3% госпитализированных пациентов. Предполагают, что 1 из 1000 госпитализированных пациентов имеет тяжелые кожные реакции на ЛС<sup>о</sup>. В амбулаторной практике кожные реакции на ЛС развиваются гораздо чаще [35, 36] (табл. 3.119).

Таблица 3.119. Кожные проявления иммунных и неиммунных нежелательных реакций на лекарства [96]

Кожные проявления	Тип реакции	Причинно-значимые ЛС
Крапивница/АО (см. рис. 3.18 и 3.19)	I, III?	Антибиотики, рекомбинантные белки (например, омализумаб), ингибиторы АПФ, антиконвульсанты, НПВС, миорелаксанты, статины, наркотические анальгетики [5]
Пузырчатка листовидная (экфолиативная), буллезный дерматит	?	Пеницилламин
Пурпура, токсикоаллергический дерматит (рис. 3.36)	?	НПВС, сульфаниламиды, аллопуринол, карбамазепин, варфарин, ГКС, миноциклин, фенобарбитал [11]
Макулопапулезные высыпания	?	Ампициллин, другие антибиотики и некоторые другие ЛС
Аллергический и ирритантный КД (рис. 3.37)	IV	Топические антибиотики, топические антигистаминные препараты, ГКС и противогрибковые препараты
Фотодерматит	IV	Гризеофульфин, сульфаниламиды, тетрациклин, амидарон, фуросемид, все антипсихотические препараты, барбитураты, ингибиторы АПФ, инфедзин, пироксикам
Фиксированная эритема (рис. 3.38)	IV?	Антимикробные препараты (например, сульфаниламиды и тетрациклиновые), НПВС, парацетамол, ацетилсалициловая кислота, седативные ЛС (например, барбитураты, бензодиазепины), фенолфталеин, дапсон, цитокины, химиотерапевтические агенты, антиконвульсанты, местные анестетики [5, 102]
Мультиформная эритема (рис. 3.39)	?	Карбамазепин, фенитоин, абакавир [11, 12]

**Крапивница и АО** — см. разд. «Крапивница» и «Ангioneвротический отек».

Применение аспирина и других НПВС может приводить как к обострению хронической крапивницы (НПВС-опосредованная крапивница и/или АО, протекающие по IgE-несвязанному механизму), так и к ее первоначальному развитию у пациентов без факторов ри-

ска (НПВС-индуцированная крапивница и/или АО, протекающие по возможному IgE-связанному механизму).

**Аллергический КД** — см. разд. «Контактный дерматит».

Развитие заболевания связано с местной повторяющейся аппликацией низкомолекулярных ЛС — гапшенов [100].

3.7



Аллергические заболевания

Рис. 3.36. Токсикоаллергический дерматит (на медикаменты)





**Рис. 3.37.** Контактный ирритантный дерматит, развившийся у 22-летней женщины после применения местного противогрибкового препарата



**Рис. 3.38.** Фиксированная эритема, вызванная приемом лекарственных средств



**Рис. 3.39.** Реакция на лекарства у пациента, принимающего пероральные гипогликемические препараты

**Аллергический васкулит** [1] (см. рис. 3.21). По рекомендациям Американской коллегии ревматологов, аллергические васкулиты оцениваются по пяти основным критериям:

- Возраст пациентов старше 16 лет.
- Применение возможных провоцирующих ЛС, которое по времени связано с возникновением симптомов.
- Пальпируемая геморрагическая сыпь.
- Пятнисто-папулезная сыпь.
- В биоптате кожи из зоны поражения вокруг артериол и венул обнаруживают нейтрофилы.

Наличие трех и более критериев с высокой степенью достоверности указывает на аллергический васкулит. Также к характерным симптомам заболевания относят лихорадку, головную боль, артралгию, миалгию и абдоминальную боль [103].

**Фиксированная эритема** характеризуется остро возникающими эритематозными, иногда зудящими и отечными бляшками с сероватым центром или буллами с последующим развитием хронической поствоспалительной темной пигментации [1]. Обычная локализация сыпи — губы, язык, лицо, конечности, наружные половые органы. Высыпания называются фиксированными, т.к. они возникают на одних и тех же местах при повторном применении причинно-значимого ЛС. При прекращении приема ЛС реакция разрешается, оставляя десквамацию и гиперпигментацию. Причиной подобных высыпаний часто является прием сульфаниламидных препаратов (43,3% случаев) и НПВС (30,7% случаев) [101] (см. табл. 3.119).

**Фотодерматиты** делят на два вида: фототоксический и фотоаллергический (см. табл. 3.119; разд. «Контактный дерматит»). Фототоксический дерма-

тит возникает более часто. Он обусловлен абсорбцией УФ-лучей и видимого света причинно-значимым лекарством; при этом выделяется энергия и повреждаются клетки. Сыпь — типичный гигантский солнечный ожог, часто с пузырями. Фотоаллергический дерматит протекает по иммунному механизму, при этом УФ-лучи превращают лекарство в иммунологически активное соединение, которое затем клетки Лангерганса представляют лимфоцитам. Высыпания выглядят как распространенная экзема на участках тела, подверженных солнечному облучению: лицо, верхняя часть грудной клетки, тыльные поверхности рук. Большинство фотоаллергических реакций вызвано препаратами местного действия [1].

### Системные реакции

Системные реакции часто вызывают пенициллин, миорелаксанты, инсулин, НПВС, ингибиторы АПФ, рентгеноконтрастные вещества и препараты крови [2].

При парентеральном введении вероятность тяжелой системной реакции, включая анафилаксию, возрастает [33].

Пенициллин рассматривается как причина 75% случаев всех фатальных реакций на ЛС [34].

Основные системные реакции, развивающиеся при применении некоторых ЛС, приведены в табл. 3.120.

**Анафилаксия** (см. табл. 3.120) — см. разд. «Анафилаксия».

**Синдром Лайелла** (см. табл. 3.120) — тяжелая, острая, угрожающая жизни аллергическая реакция, для которой характерно буллезное поражение кожи и слизистых оболочек (напоминает ожог III степени). Эпидермальный некролиз охватывает более 10% кожи (эпидермис отслаивается в виде перчаток и носков; в результате образу-

ются обширные цианотично-красные эрозированные, резко болезненные и кровоточащие при прикосновении поверхности, через которые пропотевают большое количество жидкости). В 90% случаев развиваются эрозивно-язвенные поражения слизистых оболочек в различных органах (глаза, органы ЖКТ, мочеполовой системы). На более поздних сроках в связи с утратой защитной функции кожи и слизистых

оболочек присоединяются инфекционные осложнения. К другим симптомам относятся: головная боль, тошнота, подъем температуры тела до 38–41 °С, спутанность сознания, возможны лейкоцитоз или лейкопения, нарушение водно-электролитного и белкового баланса, полиорганные нарушения разной степени выраженности, приводящие в дальнейшем к развитию полиорганной недостаточности [1].

Таблица 3.120. Системные проявления иммунных и неиммунных нежелательных реакций на лекарства [2, 96]

Системные реакции	Тип реакции	Причинно-значимые ЛС
Анафилаксия	I	Антибиотики, местные анестетики, рентгеноконтрастные вещества, рекомбинантные белки (например, омализумаб), в/в введение витаминов группы В [7], экстракты аллергенов [4, 8]
Лекарственно-индуцированный волчаночный синдром	III?	Прокаинамид, изониазид, миноциклин, хлорпромазин, инфликсимаб, $\beta$ -лактамы антибиотики, пропранолол, стрептокиназа, сульфаниламидные препараты, НПВС, гидралазин
Лекарственно-индуцированная склеродерма	?	Блеомицин
Микроскопический полиангит	III, IV?	Амфетамины
Синдром гиперчувствительности к ЛС (drug hypersensitivity syndrome, DHS)	I, IV?	Антиконвульсанты (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин), аллопуринол, сульфаниламидные препараты, дапсон, миноциклин, соли лития [9, 10]
Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)	IV?	Антимикробные препараты: сульфаниламиды, рифампицин Антиконвульсанты, НПВС, аллопуринол, кортикостероиды, моксифлоксацин [9, 10]
Синдром Стивенса—Джонсона	?	Антимикробные препараты: сульфаниламиды, рифампицин Антиконвульсанты, аллопуринол, ГКС, карбамазепин, модафинил, НПВС (особенно пироксикам), ламотриджин, фенитоин, миноциклин [11]

**Синдром Стивенса—Джонсона** (см. табл. 3.120) — наиболее тяжелая форма буллезной полиморфной экссудативной эритемы, при которой наряду с поражением кожи отмечают вовлечение слизистых оболочек как минимум двух органов. Для синдрома характерны артралгия, лихорадка, поражения слизистой оболочки полости рта в виде пузы-

рей, эрозий с белесоватым налетом или покрытых геморрагическими корками, поражение глаз в виде катарального или гнойного кератоконъюнктивита с эрозивным или язвенным поражением конъюнктивы и/или роговицы, в 50% случаев отмечают эрозивное поражение слизистых оболочек мочеполовой системы [1].

**Лекарственно-индуцированный волчаночный синдром** (см. табл. 3.120). Заболевание развивается в любом возрасте и независимо от пола. Симптомы заболевания включают лихорадку, высыпания, артрит и плевроперикардит. Иногда наблюдается поражение почек, ЦНС, анемия. Отмечают наличие в анамнезе данных о связи между применением ЛС и развитием симптомов заболевания. У 90% пациентов с нормальным уровнем комплемента выявляют антитела к двуспиральной ДНК (не всегда) и ANA (особенно антитела к гистонам). В большинстве случаев возникает спонтанное разрешение заболевания в течение 1–7 мес.

после прекращения применения провоцирующего ЛС. Дифференциальную диагностику лекарственного волчаночного синдрома необходимо проводить с СКВ. Лечение осуществляют в условиях специализированного стационара [99].

**Респираторные реакции**

Вовлечение респираторного тракта при анафилаксии, вызванной ЛС, может происходить вследствие бронхоконстрикции, отека гортани, приводящего к обструкции верхних дыхательных путей, или того и другого (табл. 3.121).

Таблица 3.121. Проявления иммунных и неиммунных нежелательных реакций на лекарства со стороны дыхательной системы [2, 96]

Проявления со стороны органов дыхания	Тип реакции	Причинно-значимые ЛС
Астма	Неиммунный механизм	Аспирин/НПВС, $\beta$ -блокаторы, ингибиторы АПФ, опиаты
Кашель	?	Ингибиторы АПФ
Интерстициальный пневмонит	?	Блеомицин, метотрексат, циклофосфамид, соли золота, пеницилламин, нитрофурановые производные, НПВС, амиодарон, ингибиторы АПФ, $\beta$ -блокаторы, фенитоин
Эозинофильный летучий инфильтрат легкого (синдром Леффлера)	?	НПВС, пенициллин, миноциклин, производные нитрофурана, метотрексат, сульфасалазин, амиодарон, ингибиторы АПФ, $\beta$ -блокаторы, фенитоин, сульфаниламиды
Гиперчувствительная пневмония	IV?	Блеомицин, метотрексат, циклофосфамид, амиодарон, $\beta$ -блокаторы, карбамазепин

Аллергические заболевания

АО при применении ингибиторов АПФ возникает из-за снижения инактивации брадикинина [37] (см. разд. «Ангионевротический отек»). Обострение астмы или ринита может быть следствием использования аспирина и других НПВС — ингибиторов циклооксигеназы-1 (см. разд. «Аспирин-индуцированное респираторное заболевание») [38].

При применении ингибиторов АПФ возможно развитие кашля, чаще у женщин [37, 39].

Причиной легочной эозинофилии, сопровождаемой лихорадкой, высыпаниями, эозинофильной периферической крови и наличием легочных инфильтратов на рентгенограмме грудной клетки, может стать применение НПВС, пенициллина, миноциклина, нитрофурантоина и сульфасалазина [2].

**Другие реакции**

Применение многих ЛС, например противотуберкулезных препаратов,

фенотиазинов, карбамазепина или индометацина, может приводить к развитию гепатита. В литературе описаны случаи иммуно-опосредованного

гепатоцеллюлярного некроза при использовании метилдопы, аллопуринола, изониазида и солей золота [40, 41] (табл. 3.122).

Таблица 3.122. Проявления иммунных и неиммунных нежелательных реакций на лекарства со стороны печени, почек [2, 3, 96]

Проявления со стороны печени и почек	Тип реакции	Причинно-значимые ЛС
Холестатический гепатит	?	Фенотиазины, карбамазепин, эритромицин, противотуберкулезные препараты
Хронический активный гепатит	IV?	Метилдопа, изониазид, соли золота, аллопуринол
Интерстициальный нефрит	?	Метициллин, НПВС, сульфаниламиды, ингибиторы протонной помпы [6]
Мембранозный нефрит	?	Соли золота, пеницилламин, ингибиторы АПФ, НПВС, циклоспорин, гентамицин

Интерстициальная нефропатия может быть следствием применения  $\beta$ -лактамных антибиотиков, ингибиторов протонной помпы, сульфаниламидных препаратов и НПВС [6].

Гемолитическая анемия может развиваться при использовании пени-

циллина и метилдопы; тромбоцитопения — при применении гепарина, хинина, сульфаниламидных препаратов, тиазидов и солей золота; нейтропения — при лечении пенициллином, антиконвульсантами, тиюрацилом и солями золота (табл. 3.123).

Таблица 3.123. Гематологические и сердечно-сосудистые проявления иммунных и неиммунных нежелательных реакций на лекарства [2, 3, 96]

Гематологические и сердечно-сосудистые проявления	Тип реакции	Причинно-значимые ЛС
Гемолитическая анемия	II	Пенициллин, цефалоспорины, метилдопа
Тромбоцитопения	II	Гепарин, хинин, сульфаниламиды, цефалоспорины, тиазиды, соли золота
Нейтропения	III?	Пенициллин, цефалоспорины, антиконвульсанты, тиюрацил, соли золота
Заболевания клапанов сердца, миокардиты	?	Эрготамин, антагонисты дофамина (перголид, каберголин)

К развитию синдрома гиперчувствительности к ЛС (drug hypersensitivity syndrome, DHS) может приводить терапия антиконвульсантами, дапсоном, миноциклином, сульфасалазином и аллопуринолом. DRESS-синдром (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms — реакция на ЛС, протекающая с эозинофилией и систем-

ными симптомами) проявляется в виде тяжелой, угрожающей жизни реакции, сопровождающейся симптомами пирексии, лимфаденопатии, гепатита, нефрита, АО и эозинофилией [24, 42] (см. табл. 3.120).

Возможные проявления со стороны нервно-мышечной системы приведены в табл. 3.124.

**Таблица 3.124.** Проявления иммунных и неиммунных нежелательных реакций на лекарства со стороны нервно-мышечной системы [2, 3, 96]

Проявления со стороны нервно-мышечной системы	Тип реакции	Причинно-значимые ЛС
Подмиозит	?	Тиюрацил
Миастения	II	Пеницилламин
Асептический менингит	IV?	НПВС, антимикробные препараты, вакцины

### Лабораторные и инструментальные исследования

Триптаза крови — специфический маркер дегрануляции тучных клеток, но ее определение не позволяет отличить IgE-связанную и IgE-несвязанную/прямую дегрануляцию тучных клеток [44, 45].

Высокий уровень триптазы в сыворотке крови отмечается через 1–2 ч от начала анафилактической или анафилактоидной реакции. Однако ее активность не всегда увеличивается при анафилаксии и может зависеть от клинических особенностей пациента. На-

пример, у пациентов с сопутствующей гипертензией повышение уровня триптазы более вероятно, чем у пациентов без нее. Поэтому результаты данного анализа должны интерпретироваться в соответствии с клинической картиной заболевания и тяжестью реакции [2].

Дальнейшие исследования в большинстве случаев не требуются. Возможно направление на общий анализ крови, мочи, рентгенографию грудной клетки и другие исследования при определенных заболеваниях (табл. 3.125).

**Таблица 3.125.** Диагностика и терапия лекарственной аллергии в зависимости от типа реакции [2, 17–19]

Тип реакции	Механизм, тип иммунного ответа	Необходимые исследования	Дальнейшее использование препарата
I	IgE-связанный, немедленная реакция	Прик-тесты, внутрикожные тесты, определение специфических IgE, провокационные тесты, триптаза	Возможна десенситизация
II	IgG/IgM-связанный, цитотоксическая реакция	Общий анализ крови	Противопоказано
III	IgG/IgM-связанный, иммунокомплексная реакция	C3, C4, СОЭ, СРБ, ANA, ANCA, печеночные ферменты, мочевины, гистология, рентгенография грудной клетки	Противопоказано
IVa	Th1-клеточная активация моноцитов/макрофагов с помощью IFN- $\gamma$ и TNF- $\alpha$	Патч-тесты	Обычно противопоказано
IVb	Th2-клеточная активация эозинофильного воспаления с помощью IL-5, IL-4, IL-13	Патч-тесты	Обычно противопоказано

3.7

Аллергические заболевания

Тип реакции	Механизм, тип иммунного ответа	Необходимые исследования	Дальнейшее использование препарата
IVc	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> цитотоксические Т-клетки уничтожают цели с помощью перфорина, гранзимы В	Патч-тесты	Обычно противопоказано
	Т-клеточная активация нейтрофилов с помощью CXCL-8 (IL-8), GM-CSF	Патч-тесты	Обычно противопоказано
IVd	Анафилактоидная реакция	Триптаза	Премедикация с помощью ГКС и дифенгидрамина при использовании рентгеноконтрастных веществ

Обнаружение ANA или низкого уровня компонентов комплемента может свидетельствовать в пользу лекарственно-индуцированного волчаночного синдрома, а наличие ANCA — в пользу васкулита.

Возможно проведение кожного тестирования (прик- и внутрикожные тесты) при подозрении на IgE-связанную аллергию к пенициллину и другим β-лактамам антибиотикам [72], миорелаксантам [73], солям платины, карбоплатину, цефалоспоринам, рентгеноконтрастным веществам [74] по данным анамнеза и при наличии характерной клинической картины. Между тем при возможной аллергии к другим ЛС (например, местным анестетикам, аспирину и другим НПВС, сульфаниламидным препаратам и др.) тестирование обычно не проводится из-за недостаточной достоверности и высокой частоты ложноположительных и ложноотрицательных результатов<sup>С</sup>. Также кожные тесты не используются для скрининга при ЛА<sup>С</sup> [46–48] и должны проводиться через 4–6 нед. после реакции [71].

Отрицательных результатов кожного тестирования с пенициллином недостаточно для исключения возможной аллергии к другим β-лактамам антибиотикам. В этом случае необходи-

мо проведение провокационных тестов с каждым ЛС [49, 50].

Многие пациенты с аллергией на цефалоспорины могут безопасно применять пенициллин, но только после отрицательных результатов кожного и провокационного тестирования с пенициллином [51, 52]. И наоборот, пациенты с реакциями на пенициллин в анамнезе и отрицательными кожными и, желательно, провокационными тестами на него могут применять цефалоспорины II или III поколения с риском реакции менее 1% [53].

Поскольку более чем у 80% пациентов с реакциями на пенициллин в анамнезе наблюдаются отрицательные результаты кожных тестов с этим антибиотиком [85, 86], кожное тестирование в данном случае является важным диагностическим методом, проведение которого позволяет повторно применять пенициллин пациентам, ранее считавшимся «с аллергией на пенициллин» [87, 88].

При проведении прик-тестирования с гистаминолибераторами (например, такими ЛС, как опиаты, некоторые миорелаксанты, атракуриум и мивакуриум) необходимо разведение аллергена до  $10^{-2}$ – $10^{-1}$  во избежание возможных ложноположительных результатов.

Внутрикожное тестирование — более чувствительный, но менее специфичный метод, чем прик-тесты, при использовании одинаковой концентрации. Если прик-тесты отрицательны, то внутрикожное тестирование проводится с помощью в/к инъекции 0,02–0,03 мл соответствующего ЛС в стартовой концентрации  $10^{-3}$ – $10^{-1}$  от той, что использовалась для прик-тестов, и в зависимости от клинической ситуации. Если тест отрицательный, применяется 10-кратное увеличение концентрации до тех пор, пока тест не станет положительным или не будет достигнута наивысшая неирритантная концентрация [54]. Внутрикожные тесты оцениваются через 15–20 мин и требуют соответствующих навыков и способности дифференцировать истинные положительные результаты от ирритантных реакций (см. разд. «Внутрикожные тесты»).

Проведение внутрикожных тестов сопровождается повышенным риском развития системных аллергических реакций и должно осуществляться только после прик-тестирования и в условиях специализированного стационара обученным персоналом [54] (табл. 3.126).

Таблица 3.126. Внутрикожное и прик-тестирование [2]

Показано	Для определения IgE-связанных реакций
Не показано	Для определения IgG/IgM-связанных реакций
Не показано	При синдроме Стивенса—Джонсона, синдроме Лайелла, DRESS-синдроме; в этих случаях могут быть информативны патч-тесты

Результаты прик- и внутрикожных тестов могут подтвердить реакцию, протекающую по IgE-опосредованному механизму. Данные патч-тестов или отсроченные результаты внутрикожных

тестов позволят предположить отсроченную реакцию или T-связанный иммунный процесс в ответ на определенное ЛС. Тем не менее результаты всех тестов должны интерпретироваться в соответствии с клинической картиной и данными анамнеза<sup>B</sup> [55, 56].

Иногда сложно интерпретировать результаты кожного тестирования при приеме ЛС, являющихся прямыми гистаминолибераторами (например, опиаты и некоторые нервно-мышечные блокаторы), или если ЛС тестировалось в концентрации, вызывающей локальное раздражение кожи.

Если реакция на ЛС протекает не по IgE-связанному механизму, то отрицательные результаты кожных тестов не исключают препарат как причину реакции. В этом случае необходимы дополнительные исследования<sup>C</sup>. Положительные результаты тестов указывают на гиперчувствительность к ЛС, но не подтверждают, что именно этот препарат вызвал реакцию [71].

**Определение специфических IgE** значительно и доступно только для небольшого количества ЛС (например, для антибиотиков пенициллиновой группы, миорелаксантов, инсулина, гепарина, протамина). Положительные результаты исследования могут быть информативны (при оценке вместе с результатами других тестов) лишь в определенных случаях, в то время как отрицательные — не исключают возможность IgE-связанной реакции [57]. Использование данного метода также ограничивает наличие потенциальных перекрестных реакций между ЛС [2].

Нужно учитывать, что выявление изолированных специфических IgE (например, к пенициллину, миорелаксантам, химопапаину) не позволяет установить диагноз ЛА [76, 77]. IgE-связанный механизм реакции подтверждается положительным кожным



тестированием в совокупности с характерной клинической картиной (например, типичными симптомами и быстрым началом реакции) [76].

В некоторых случаях возможно проведение патч-тестов для определения Т-клеточной сенсибилизации (см. разд. «Контактный дерматит»). Аллергены в низких (неирритантных) концентрациях, расположенные в алюминиевых дисках на гипоаллергенной ленте, прикрепляют к спине пациента на 48 ч. Оценку теста осуществляют через 48 и 96 ч. Для проведения тестов требуется опытный специалист, умеющий дифференцировать реакции истинной гиперчувствительности от ложноположительных местно-раздражающих реакций кожи. Аллергены, используемые в патч-тестах: антимикробные препараты (особенно  $\beta$ -лактамы антибиотики, клиндамицин и триметоприм), антигипертензивные препараты и антиконвульсанты [2].

**Провокационные тесты с ЛС** служат «золотым стандартом» в диагностике ЛА [71] и применяются, когда все возможные исследования были проведены, но диагноз остается неясным<sup>8</sup>. В каждом случае необходимо оценивать соотношение пользы и риска для пациента. Главная цель провокационных тестов — исключить гиперчувствительность к препарату, подтвердить диагноз ЛА и подобрать альтернативное ЛС [51, 61].

Провокация проводится при реакциях на НПВС, местные анестетики и при отрицательных результатах кожного тестирования на  $\beta$ -лактамы антибиотики и антибиотики других групп [71]. Тест не должен проводиться, если подозреваемый препарат используется редко, и при возможности быстрого подбора безопасного альтернативного ЛС.

Тест не проводится, если в анамнезе у пациента были угрожающие жиз-

ни реакции. Провокационные тесты противопоказаны при определенных типах реакций, таких синдромах, как DRESS, Лайелла, Стивенса—Джонсона, и у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Провокационные тесты должны проводиться только в аллергологическом стационаре<sup>с</sup> [58, 75].

При ЛА на  $\beta$ -лактамы антибиотики для установления диагноза обычно достаточно данных анамнеза и положительных результатов кожного тестирования. Проведение провокационного теста показано для исключения ложноотрицательных результатов кожного тестирования, которые могут выявляться при тестировании с пенициллином и амоксициллином [49, 59].

Кожное тестирование обычно бесполезно для диагностики ЛА на аспирин и другие НПВС [60]. В таком случае провокационные тесты показаны при сомнениях в диагнозе или если пациент применял несколько ЛС.

При многих реакциях на местные анестетики необходимо проведение провокационных тестов из-за неинформативности кожного тестирования и низкой вероятности развития истинной ЛА при применении препаратов данной группы [2].

Перед проведением провокационного теста необходимо получить информированное согласие пациента. Для снижения субъективного влияния на оценку теста желательно выполнять простой слепой плацебо-контролируемый тест [58]. Стартовая доза препарата зависит от пути поступления (оральный, конъюнктивальный или парентеральный), тяжести предыдущей реакции и дозы ЛС, которая вызвала такую реакцию [89]. Для некоторых препаратов для парентерального введения доза для теста может составлять до  $10^{-9}$  от терапевтической. В дальней-

шем, по мере проведения теста стартовую дозу необходимо постепенно увеличивать (при отсутствии реакции) в 2–3 раза каждые 30–60 мин до достижения терапевтической. Для уменьшения риска анафилаксии при выполнении теста необходимо предпочитать оральный путь введения ЛС парентеральному. Отсутствие реакции на препарат указывает, что пациент не сенсибилизирован к данному ЛС на время проведения теста [46, 62, 63]. С другой стороны, ложноотрицательные результаты могут быть связаны с отсутствием действия кофакторов, таких как вирусная инфекция или физическая нагрузка, а также с низкой дозой ЛС, используемой для провокации, применением противоаллергических препаратов, таких как антигистаминные, ГКС или АЛП, и десенситизацией к ЛС во время теста [58]. Нужно запретить пациенту применять  $\beta$ -блокаторы за 24 ч до проведения теста.

Беременность является противопоказанием к проведению провокационного теста, кроме случаев необходимости применения тестируемого ЛС во время беременности или родов.

В России широкое распространение получил метод ТТЕЭЛ (тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов) *in vivo* по А. Д. Адо для диагностики аллергии к антибиотикам, сульфаниламидам, местным анестетикам, НПВС. Несмотря на повсеместное использование в практике российских аллергологов, необходимы дальнейшие исследования (РКИ) для подтверждения эффективности метода при ЛА.

Нужно иметь в виду, что во многих случаях практически все тесты для подтверждения/выявления ЛА, за исключением провокационных, оказываются малоинформативными и в большинстве случаев не рекомендуются [2, 71, 79]. Диагноз ЛА в первую очередь основывается на данных анамнеза и клинической картине заболевания.

Вероятность возникновения перекрестных реакций во многих группах препаратов достаточно низка, и при отсутствии тяжелых системных реакций в анамнезе возможны замена на аналоговый препарат и/или проведение провокационного теста.

### 3.7.5. Дифференциальная диагностика

Во многих случаях основную сложность представляет дифференциальная диагностика между аллергиче-

скими и псевдоаллергическими НЛР (табл. 3.127).

Таблица 3.127. Дифференциальная диагностика между аллергическими и псевдоаллергическими реакциями на лекарства [104]

Особенности	Псевдоаллергические реакции	Аллергические реакции
Доза, необходимая, чтобы вызвать реакцию	Высокая	Очень низкая
Кумулятивный эффект	Часто присутствует	Обычно отсутствует
Связь между эффектами и фармакологическим действием	Часто присутствует	Отсутствует
Воспроизведение эффекта при использовании ЛС со сходной структурой	Редко	Часто
Клинические проявления	Однообразные	Различные

### 3.7.6. Лечение

Лечение любой реакции на ЛС начинается с прекращения приема/введения препарата (табл. 3.128).

**Таблица 3.128. Ключевые особенности терапии при лекарственной аллергии [2]**

1. Прекратить прием препарата.
2. Лечение развившейся реакции.
3. Идентифицировать и избегать приема ЛС с потенциальной перекрестной реактивностью.
4. Записать точные детали реакции и ее лечения.
5. Если возможно, определить и рекомендовать пациенту безопасные альтернативные ЛС.
6. При необходимости — десенсибилизация (проводится редко).

Терапия реакций I типа зависит от тяжести реакции. При легких реакциях возможно использование антигистаминных препаратов; анафилактические реакции, связанные с ЛА, лечатся так же, как и анафилаксия любой другой этиологии (см. разд. «Анафилаксия»): контроль АД и проходимости верхних дыхательных путей, раннее применение эпинефрина.

#### Показания к госпитализации [1]

- Тяжелое состояние больного (системные реакции, генерализованная крапивница, отек Квинке угрожающей локализации, некупирующийся приступ БА).
- Невозможность оказания адекватной медицинской помощи в амбулаторных условиях.

#### Решения по выбору альтернативных препаратов для пациентов с лекарственной аллергией

Существует три подхода для выбора альтернативных препаратов у па-

циентов с ЛА: применение препарата из другой группы, применение препарата, обладающего потенциальной перекрестной реактивностью, десенсибилизация к причинно-значимому ЛС (рис. 3.40).

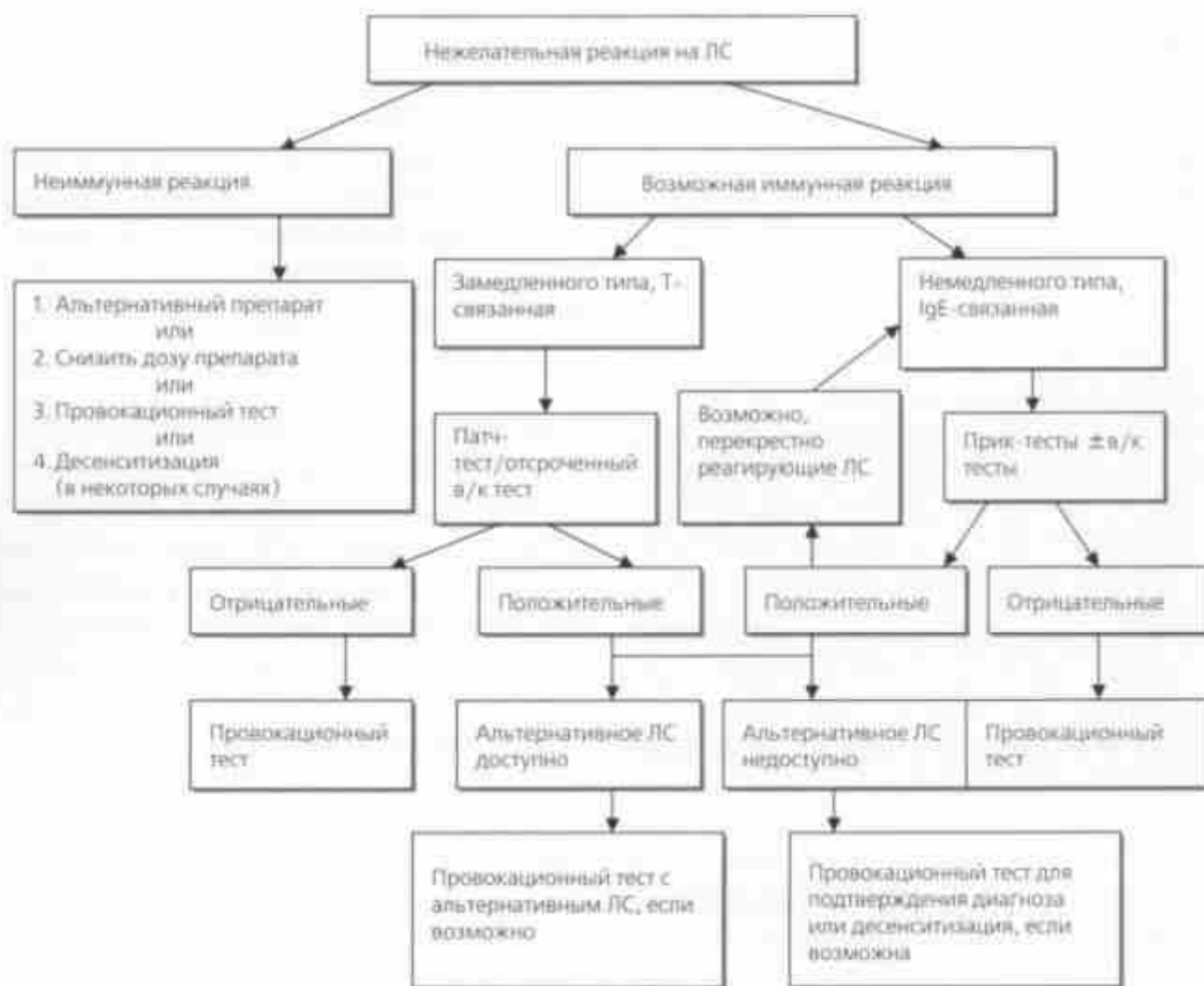
**Применение препарата из другой группы.** Наиболее предпочитаемым подходом является рекомендация пациенту применять при возникновении заболевания альтернативные безопасные и эффективные ЛС. Особое внимание при выборе препаратов второй линии (в частности, антибиотиков) должно уделяться эффективности терапии, потенциальному риску возникновения побочных эффектов, токсичности и стоимости ЛС.

**Применение препарата, обладающего потенциальной перекрестной реактивностью.** Второй альтернативой для пациента с ЛА является применение препаратов не идентичных, но обладающих потенциальной перекрестной реактивностью с причинно-значимым ЛС. Перекрестная реактивность наблюдается при выборе препарата из той же группы, что и основное ЛС, например другого  $\beta$ -лактаманного антибиотика при аллергии на пенициллин.

Несмотря на невысокий риск развития реакции на альтернативный препарат (< 25%), перед его применением необходимо проводить кожное и провокационное тестирование и назначать ЛС в низкой дозе, постепенно увеличивая до необходимой [90, 91].

**Десенсибилизация.** Если реакция на ЛС протекает по IgE-связанному механизму и нет других альтернатив-

3.7



**Рис. 3.40.** Алгоритм диагностики и терапии при нежелательных реакциях на лекарства [2]

Аллергические заболевания

ных препаратов, возможно проведение десенсибилизации<sup>В</sup>. Это редко используемый метод терапии (в основном при аллергии на пенициллин, некоторые другие виды антибиотиков), который применяется при невозможности назначения альтернативных ЛС. Проводится только в условиях специализированного аллергологического стационара [68, 69].

Десенсибилизация начинается с низкой дозы препарата, в 10–1000 раз меньше дозы, которая привела к положительной реакции при внутрикожном тестировании; дозу увеличивают через одинаковые интервалы (каждые 20–30 мин или каждые 60–90 мин при пероральном приеме) до достижения терапевтической [70]. Время лечения

может занимать от 6 ч до нескольких дней в зависимости от стартовой дозы, пути введения и развития симптомов, требующих изменения схемы десенсибилизации. Оральная десенсибилизация реже приводит к развитию тяжелых реакций [68].

Примеры препаратов, при аллергии на которые необходима десенсибилизация: сульфаниламидные препараты у ВИЧ-инфицированных пациентов [78], хинолон у некоторых пациентов с муковисцидозом, пенициллин у пациентов с серьезными инфекционными заболеваниями, противостолбнячная вакцина, аспирин и другие НПВС у пациентов с аутоиммунными и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

### 3.7.7. Профилактика

Для профилактики ЛА перед назначением любого ЛС необходимо взвешивать соотношение пользы и риска, принимая во внимание факторы, связанные с особенностями пациента, его заболеванием и самим ЛС (табл. 3.129).

Таблица 3.129. Принципы профилактики лекарственной аллергии [96]

- Перед назначением ЛС нужно решить: является ли оно необходимым, были ли предыдущие реакции на данный препарат, есть ли аллергия в анамнезе (тщательный сбор и анализ фармакологического анамнеза).
- Желательно предпочитать пероральное назначение ЛС как более безопасный путь поступления в организм.
- Нужно отказаться от полипрагмазии.
- Необходимо строгое наблюдение за пациентом во время проведения инъекционной терапии.
- Показана премедикация в некоторых случаях при отягощенном аллергологическом лекарственном анамнезе.
- При назначении препарата необходимо знать наличие возможных перекрестных реакций между ЛС.
- Обязательное наличие противошокового набора в кабинете, где проводят исследования и терапию парентеральным методом.
- Необходимо уметь распознавать раннее начало аллергической реакции.
- Десенсибилизация.

Предотвращение будущих НЛР должно быть важной частью терапии пациента. Необходимо обеспечить пациента письменной информацией о ЛС (например, «Паспорт больного аллергическим заболеванием»), приема которых нужно избегать, информацией о перекрестных реакциях между препаратами, а также рекомендациями по мерам неотложной помощи в случае возникновения аллергической реакции на ЛС<sup>в</sup> [2].

Необходимо отмечать/выделять в амбулаторной карте и истории болезни пациента запрещенные к применению препараты.

Следует избегать полипрагмазии; дозы препаратов должны соответствовать возрасту и массе тела больного. Обязательно строгое соблюдение инструкции по методике введения ЛС, знание его возможных побочных эффектов. Необходим тщательный сбор и анализ фармакологического анамнеза. Не следует назначать ЛС (и комплексные препараты, его содержащие), ранее вызывавшее истинную аллергическую реакцию. При назначении ЛС необходимо удостовериться в том, что оно не обладает перекрестными антигенными свойствами с ранее выявленным лекарственным аллергеном. Следует уточнять синонимы ЛС, поскольку лекарственный препарат, производимый разными фирмами, может иметь разные торговые названия. Не следует назначать фитотерапию лицам с пыльцевой аллергией.

Нужно помнить и не применять определенные ЛС у пациентов с некоторыми генетически обусловленными заболеваниями, влияющими на метаболизм препарата (табл. 3.130).

При необходимости введения рентгеноконтрастных веществ лицам с отягощенным аллергологическим анамнезом и/или при невозможности уточнения характера имевшихся НЛР следует обязательно проводить премедикацию [84]: за 13, 7 и 1 ч до процедуры необходимо назначить преднизолон в дозе 1 мг/кг внутрь; перед или во время процедуры — дифенгидрамин 1 мг/кг внутрь или в/м, циметидин (при необходимости) 4 мг/кг внутрь или в/м [2].

**Таблица 3.130.** Препараты, приема которых следует избегать при некоторых генетически обусловленных заболеваниях, влияющих на метаболизм медикаментов [2]

Генетически обусловленное заболевание	Исключить препараты
Синдром злокачественной гипертермии	Анестетики, суксаметоний
Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы	Дапсон (и его аналоги), нитрофуран, метиленовый синий, примакин, хизолоны, сульфаниламидные препараты. С осторожностью: аспирин, хлороквин, менадион, хинидин, хинин
Порфирия	Амфетамины, анаболические стероиды, антидепрессанты, некоторые антигистаминные, барбитураты, некоторые бензодиазепины, цефалоспорины, некоторые пероральные контрацептивы, диуретики, заместительная гормональная терапия, прогестагены, сульфаниламиды
Псевдохолинэстеразный дефицит	Суксаметоний
Дефицит тиопурин-S-метилтрансферазы	Азатиоприн

3.7

### 3.7.8. Особенности диагностики нежелательных реакций на лекарства у детей

Распространенность НЛР у детей составляет от 1 до 7,3% [96].

Диагноз ЛА у детей часто выставляется необоснованно, что приводит к пожизненному прекращению применения определенных ЛС, особенно антибиотиков, и использованию менее эффективных и более дорогих видов лечения [64, 66].

Из-за сложности и опасности проведения внутрикожных тестов у детей диагноз обычно не подтверждается данным исследованием. Прагматичным подходом является рекомендация пациенту избегать приема подозреваемого ЛС, что часто приводит к диагно-

стической переоценке. В то же время во многих исследованиях ученые показали незначительную частоту возникновения истинной ЛА у детей [65].

Симптомы, сходные с аллергией, могут появляться у детей при действии инфекционного агента или его взаимодействии с ЛС, например при инфекционном мононуклеозе [2].

Проведение провокационных тестов у детей возможно при характерной клинической картине, данных анамнеза и отрицательных результатах прик-тестов (при реакциях на  $\beta$ -лактамы антибиотики), но только в условиях специализированного стационара [67].

Аллергические заболевания

## Литература

1. Аллергология. Клинические рекомендации / Под ред. *Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной*. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. *Mirakian R., Ewan P. W.* BSACI guidelines for the management of drug allergy // *Clin. Exp. Allergy*. — 2008. — Vol. 39 (1). — P. 43–61.
3. *Demoly P., Bousquet J.* Epidemiology of drug allergy // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 1. — P. 305–310.
4. *Pumphrey R. S.* Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions // *Clin. Exp. Allergy*. — 2000. — Vol. 30. — P. 1144–1150.
5. *Svensson C. K., Cowen E. W., Gaspari A. A.* Cutaneous drug reactions // *Pharmacol. Rev.* — 2000. — Vol. 53. — P. 357–379.
6. *Simpson I. J., Marshall M. R., Pilmore H. et al.* Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases // *Nephrology*. — 2006. — Vol. 11. — P. 381–385.
7. MHRA. Pabrinex: allergic reactions. Clare Tilstone, Vol. 1, Issue 2, 8. Report by Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Commission on Human Medicines, Drug Safety Update, 2008.
8. *Lenler-Petersen P., Hansen B. et al.* Drug-related fatal anaphylactic shock in Denmark 1968–1990. A study based on notifications to the Committee on Adverse Drug Reactions // *J. Clin. Epidemiol.* — 1995. — Vol. 48. — P. 1185–1188.
9. *Roujeau J. C., Kelly J. P., Naldi L. et al.* Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 1600–1607.
10. *Ghislain P. D., Roujeau J. C.* Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome // *Dermatol. Online J.* — 2002. — Vol. 8. — P. 5.
11. *Peyriere H., Dereure O. et al.* Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? // *Br. J. Dermatol.* — 2006. — Vol. 155. — P. 422–428.
12. *Knopp E. A., Cowper S. E.* Nephrogenic systemic fibrosis: early recognition and treatment // *Semin. Dial.* — 2008. — Vol. 21. — P. 123–128.
13. *Johansson S., Bieber T., Dahl R. et al.* Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003 // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113. — P. 832–836.
14. *Edwards I. R., Aronson J. K.* Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management // *Lancet*. — 2000. — Vol. 356. — P. 1255–1259.
15. *Rawlins M. D., Thompson J. W.* Mechanisms of adverse drug reactions. In: *Textbook of adverse drug reactions / D. M. Davies (ed.)*. — Oxford: Oxford University Press, 1991. — P. 18–45.
16. *Johansson S. G., Hourihane J. O., Bousquet J. et al.* A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force // *Allergy*. — 2001. — Vol. 56. — P. 813–824.
17. *Gell P. G. H., Coombs R. R. A.* Clinical aspects of immunology, 3rd edn. — Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
18. *Pichler W. J.* Delayed drug hypersensitivity reactions // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 139. — P. 683–693.
19. *Posadas S. J., Pichler W. J.* Delayed drug hypersensitivity reactions — new concepts // *Clin. Exp. Allergy*. — 2007. — Vol. 37. — P. 989–999.
20. *Harboe T., Johansson S. G., Florvaag E., Oman H.* Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents // *Allergy*. — 2007. — Vol. 62. — P. 1445–1450.
21. *Chung C. H., Mirakhur B., Chan E. et al.* Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- $\alpha$ -1,3-galactose // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 1109–1117.
22. *Demoly P., Bousquet J.* Epidemiology of drug allergy // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 1. — P. 305–310.
23. *Adkinson N. F. Jr.* Risk factors for drug allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1984. — Vol. 74. — P. 567–572.
24. *DeShazo R. D., Kemp S. F.* Allergic reactions to drugs and biologic agents // *JAMA*. — 1997. — Vol. 278. — P. 1895–1906.
25. *Lang D. M., Alpern M. B., Viscintainer P. F., Smith S. T.* Gender risk for anaphylactoid reaction to radiographic contrast media // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 95. — P. 813–817.
26. *Ponvert C., Scheinmann P., Paupe J. et al.* Allergy to beta-lactam antibiotics

- in children // *Pediatrics*. — 1999. — Vol. 104. — P. 45.
27. *Hughes A. R., Mosteller M., Bansal A. T. et al.* Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations // *Pharmacogenomics*. — 2004. — Vol. 5. — P. 203-211.
  28. *Gordin F. M., Simon G. L., Wofsy C. B., Mills J.* Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome // *Ann. Intern. Med.* — 1984. — Vol. 100. — P. 495-499.
  29. *van Arsdel P. Jr.* Pseudoallergic drug reactions // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1991. — Vol. 11. — P. 635-644.
  30. *Parmar J. S., Nasser S.* Antibiotic allergy in cystic fibrosis // *Thorax*. — 2005. — Vol. 60. — P. 517-520.
  31. *Mathelier-Fusade P.* Drug-induced urticarias // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2006. — Vol. 30. — P. 19-23.
  32. *Agostoni A., Cicardi M.* Drug-induced angioedema without urticaria // *Drug Saf.* — 2001. — Vol. 24. — P. 599-606.
  33. *Lieberman P., Kemp S. F., Oppenheimer J. et al.* The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 115. — P. 483-523.
  34. *Delage C., Irely N. S.* Anaphylactic deaths: a clinicopathologic study of 43 cases // *J. Forensic. Sci.* — 1972. — Vol. 17. — P. 525-540.
  35. *Svensson C. K., Cowen E. W., Gaspari A. A.* Cutaneous drug reactions // *Pharmacol. Rev.* — 2000. — Vol. 53. — P. 357-379.
  36. *Drake L. A., Dinehart S. M., Farmer E. R. et al.* Guidelines of care for cutaneous adverse drug reactions. American Academy of Dermatology // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1996. — Vol. 35. — P. 458-461.
  37. *Molinaro G., Cugno M., Perez M. et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema is characterized by a slower degradation of des-arginine(9)-bradykinin // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2002. — Vol. 303. — P. 232-237.
  38. *Stevenson D. D.* Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1998. — Vol. 18. — P. 773-798.
  39. *Morimoto T., Gandhi T. K., Fiskio J. M. et al.* Development and validation of a clinical prediction rule for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough // *J. Gen. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 19. — P. 684-691.
  40. *Poddevin P., Biour M.* Drug-induced «allergic hepatitis» // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 1995. — Vol. 13. — P. 223-244.
  41. *Castell J. V., Castell M.* Allergic hepatitis induced by drugs // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 6. — P. 258-265.
  42. *Bocquet H., Bagot M., Roujeau J. C.* Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS) // *Semin. Cutan. Med. Surg.* — 1996. — Vol. 15. — P. 250-257.
  43. *Gruchalla R. S.* Clinical assessment of drug-induced disease // *Lancet*. — 2000. — Vol. 356. — P. 1505-1511.
  44. *Schwartz L. B., Metcalfe D. D., Miller J. S., Earl H., Sullivan T.* Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — Vol. 316. — P. 1622-1626.
  45. *Schwartz L. B.* Effector cells of anaphylaxis: mast cells and basophils // *Novartis Found. Symp.* — 2004. — Vol. 257. — P. 65-74.
  46. *Gruchalla R. S., Pirmohamed M.* Clinical practice. Antibiotic allergy // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 601-609.
  47. *Tamayo E., Alvarez F. J., Rodriguez-Ceron G., Gomez-Herreras J. I., Castrodeza J.* Prevalence of positive prick test to anaesthetic drugs in the surgical population // *Allergy*. — 2006. — Vol. 61. — P. 952-953.
  48. *Markman M., Zanotti K., Peterson G. et al.* Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 4611-4614.
  49. *Torres M. J., Mayorga C., Leyva L. et al.* Controlled administration of penicillin to patients with a positive history but negative skin and specific serum IgE tests // *Clin. Exp. Allergy*. — 2002. — Vol. 32. — P. 270-276.
  50. *Torres M. J., Blanca M., Fernandez J. et al.* Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics // *Allergy*. — 2003. — Vol. 58. — P. 961-972.
  51. *Antunez C., Blanca-Lopez N., Torres M. J. et al.* Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 117. — P. 404-410.



52. *Antunez C., Martin E., Cornejo-Garcia J. A. et al.* Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other betalactams // *Curr. Pharm. Des.* — 2006. — Vol. 12. — P. 3327–3333.
53. *Solensky R.* Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2003. — Vol. 24. — P. 201–220.
54. *Empedrad R., Darter A. L., Earl H. S., Gruchalla R. S.* Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 112. — P. 629–630.
55. *Romano A., Blanca M., Torres M. J. et al.* Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics // *Allergy.* — 2004. — Vol. 59. — P. 1153–1160.
56. *Torres M. J., Sanchez-Sabate E., Alvarez J. et al.* Skin test evaluation in nonimmediate allergic reactions to penicillins // *Allergy.* — 2004. — Vol. 59. — P. 219–224.
57. *Fontaine C., Mayorga C., Bousquet P. J. et al.* Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy // *Allergy.* — 2007. — Vol. 62. — P. 47–52.
58. *Aberer W., Bircher A., Romano A. et al.* Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations // *Allergy.* — 2003. — Vol. 58. — P. 854–863.
59. *Torres M. J., Romano A., Mayorga C. et al.* Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing // *Allergy.* — 2001. — Vol. 56. — P. 850–856.
60. *Nizankowska-Mogilnicka E., Bouchenek G., Mastalerz L. et al.* EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity // *Allergy.* — 2007. — Vol. 62. — P. 1111–1118.
61. *Greenberger P. A., Tilles S. A.* Drug Challenge and desensitization protocols // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1998. — Vol. 18. — P. 759–772.
62. *Ewan P. W., Ackroyd J. F.* Allergic reactions to drugs. In: *Immunology of sexually transmitted diseases* / D. J. M. Wright (ed.). — London: Kluwer Academic Publisher, 1988. — P. 237–260.
63. *Greenberger P. A.* Immunotherapy update: mechanisms of action // *Allergy Asthma Proc.* — 2002. — Vol. 23. — P. 373–376.
64. *Langley J. M., Halperin S. A., Bortolussi R.* History of penicillin allergy and referral for skin testing: evaluation of a pediatric penicillin allergy testing program // *Clin. Invest. Med.* — 2002. — Vol. 25. — P. 181–184.
65. *Carleton B. C., Smith M. A., Gelin M. N., Heathcote S. C.* Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions // *Can. J. Clin. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 14. — P. e45–57.
66. *Martin-Munoz F., Moreno-Ancillo A., Dominguez-Noche C. et al.* Evaluation of drug-related hypersensitivity reactions in children // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 9. — P. 172–177.
67. *Pichichero M. E.* A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients // *Pediatrics.* — 2005. — Vol. 115. — P. 1048–1057.
68. *Stark B. J., Earl H. S., Gross G. N. et al.* Acute and chronic desensitization of penicillin-allergic patients using oral penicillin // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1987. — Vol. 79. — P. 523–532.
69. *Lee C. W., Matulonis U. A., Castells M. C.* Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 95. — P. 370–376.
70. *Bernstein I. L., Gruchalla R., Lee R. et al.* Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1999. — Vol. 83. — P. 665–700.
71. *Custovic A., Platts-Mills T. A. E.* *Managing Allergy.* — UK: Atlas Medical Publishing Ltd., 2009.
72. *Torres M. J., Blanca M., Fernandez J. et al.* Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics // *Allergy.* — 2003. — Vol. 58. — P. 961–972.
73. *Mertes P. M., Laxenaire M. C., Lienhart A. et al.* Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice // *J. Invest. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 15. — P. 91–101.
74. *Brockow K., Christiansen C., Kanny G. et al.* Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media // *Allergy.* — 2005. — Vol. 60. — P. 150–158.
75. *Aberer W., Bircher A., Romano A. et al.* Drug provocation testing in the

- diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations // *Allergy*. — 2003. — Vol. 58. — P. 854–863.
76. *Fontaine C., Mayorga L., Bousquet P.J. et al.* Relevance of the determination of sermspecific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy // *Allergy*. — 2007. In press.
  77. *Gueant J.L., Mata E., Monin B. et al.* Evaluation of a new reactive solid phase for radioimmunoassay of serum specific IgE against muscle relaxant drugs // *Allergy*. — 1991. — Vol. 46. — P. 452–458.
  78. *Demoly P., Messaad D., Sahla H. et al.* Sixhour trimethoprim-sulfamethoxazole graded challenge in HIV-infected patients // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1998. — Vol. 102. — P. 1033–1036.
  79. *Adkinson N.F., Bochner B.S., Busse W.W., Holgate S.T.* Adkinson: Middleton's Allergy: Principles and Practice, 7th ed. — Elsevier Inc., 2009.
  80. *Gomes E.R., Demoly P.* Epidemiology of hypersensitivity drug reactions // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 5. — P. 309–316.
  81. *Fiwzenson-Albala F., Auzerie V., Mahhe E. et al.* A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting // *Br. J. Dermatol.* — 2003. — Vol. 149. — P. 1018–1022.
  82. *Berkun Y., Ben-Zvi A., Levy Y. et al.* Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2003. — Vol. 91. — P. 342–345.
  83. *Solley G.O., Gleich G.J., van Dellen R.G.* Penicillin allergy: clinical experience with a battery of skin-test reagents // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1982. — Vol. 69. — P. 238.
  84. *Lieberman P.L., Seigle R.L.* Reactions to radiocontrast material: anaphylactoid events in radiology // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 469.
  85. *Sogn D.D., Evans R. III, Shepherd G.M. et al.* Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults // *Arch. Intern. Med.* — 1992. — Vol. 152. — P. 1025.
  86. *Gadde J., Spence M., Wheeler B. et al.* Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic // *JAMA*. — 1993. — Vol. 270. — P. 2456.
  87. *Salkind A.R., Cuddy P.G., Foxworth J.W.* The rational clinical examination: is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy // *JAMA*. — 2001. — Vol. 285. — P. 2498.
  88. *Pichichero M.E., Pichichero D.M.* Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge // *J. Pediatr.* — 1998. — Vol. 132. — P. 137.
  89. *Aberer W., Bircher A., Romano A. et al.* European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations // *Allergy*. — 2003. — Vol. 58. — P. 854–863.
  90. *Kelkar P.S., Li J.T.* Cephalosporin allergy // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 804.
  91. *Knowles S., Shapiro L., Shear N.H.* Should celecoxib be contraindicated in patients who are allergic to sulfonamides? Revisiting the meaning of 'sulfa' allergy // *Drug Saf.* — 2001. — Vol. 24. — P. 239.
  92. *Carpenter G.B., Green D.L., Mousavian P.A.* Review of 430 adverse drug reactions // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 95. — P. 291A.
  93. *De Weck A.L.* Drugs as allergens // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1986. — Vol. 78. — P. 1047–1050.
  94. *Pastorello E.A., Qualizza R.M., Luraghi M.T. et al.* Incidenza delle reazioni da farmaci // *Boll. Ist. Sieroter. Milan.* — 1986. — Vol. 65. — P. 48–53.
  95. *Patriarca G., Nucera E., DiRienzo V. et al.* Nasal provocation test with lysine acetylsalicylate in aspirin-sensitive patients // *Ann. Allergy*. — 1991. — Vol. 67. — P. 60–62.
  96. *Cantani A.* Pediatric Allergy, Asthma and Immunology. — Berlin: Springer, 2008.
  97. *Graff-Lonnevig V., Hedlin G., Lindfors A.* Penicillin allergy — a rare paediatric condition? // *Arch. Dis. Child.* — 1988. — Vol. 63. — P. 1342–1345.
  98. *van Arsdel P.P. Jr.* Drug hypersensitivity. In: *Allergy, asthma, and immunology from infancy to adulthood*, 3rd edn. / C.W. Bierman, D.S. Pearlman et al. (eds.) — Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. — P. 320–347.
  99. *Krohn K., Bennett R.* Drug-induced autoimmune disorders // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1998. — Vol. 18. — P. 897–911.
  100. *Storrs F.J.* Contact dermatitis caused by drugs // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1991. — Vol. 11. — P. 509–523.

101. *Sharma V. K., Sethuraman G., Kumar B.* Cutaneous adverse drug reactions: clinical pattern and causative agents — a 6 year series from Chandigarh, India // *Postgrad. Med.* — 2001. — Vol. 47. — P. 95–99.
102. *Heckbert S. R., Stryker W. S., Coltin K. L. et al.* Serum sickness in children after antibiotic exposure: estimates of occurrence and morbidity in a health maintenance organization population // *Am. J. Epidemiol.* — 1990. — Vol. 132. — P. 336–342.
103. *Beltrani V. S.* Cutaneous manifestations of adverse drug reactions // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1998. — Vol. 19. — P. 867–895.
104. *von Grejzer S., Zanni M., Schnyder B., Pichler W. J.* Presentation of non-peptide antigens, in particular drugs, to specific T cells // *Clin. Exp. Allergy.* — 1998. — Vol. 28(Suppl. 4). — P. 7–11.
105. *Sheffer A. L., Pennoyer D. S.* Management of adverse drug reactions // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1984. — Vol. 74. — P. 580–588.
106. *Baldo B. A., Pham N. H.* Immunoglobulin E binding determinants on  $\beta$ -lactam drugs // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 2. — P. 297–300.
107. *Atanaskov M., Markov M.* Type-I hypersensitivity to ceftriaxone and cross-reactivity with cefalexin and ampicillin // *Allergy.* — 2003. — Vol. 58. — P. 537.

## Инсектная аллергия

### Коды по МКБ-10 (возможные проявления):

- T78.3** Ангионевротический отек.
- L24** Контактный дерматит.
- L50.6** Контактная крапивница.
- J30.3** Аллергический ринит.

- J45.0** Бронхиальная астма.
- L50.0** Генерализованная крапивница.
- T78** Анафилактический шок.
- W57** Укус или ужаление неядовитым насекомым или другими неядовитыми членистоногими.

### 3.8.1. Особенности

Инсектная (от лат. *insectum* — насекомое) аллергия (ИА) — аллергические реакции, развивающиеся в ответ на укусы (например, на аллергены, содержащиеся в слюне комаров) и ужаления (например, ос, пчел) насекомых, особенно из отряда перепончатокрылых (Hymenoptera), соприкосновение с ними (например, при контакте с чешуйками или дебрисом насекомых из отрядов бабочек, ручейников, жуков и др.), вдыхание частиц тела насекомых или продуктов их жизнедеятельности [5, 46].

ИА может протекать в виде немедленной или замедленной реакции.

ИА чаще выявляется у мужчин, чем у женщин (соотношение 2:1), и у пациентов с атопией [6]. Частота встречаемости у взрослых в России составляет 0,1–0,4% [46], у детей — 0,4–0,8% [7].

К группам риска относятся энтомологи, служащие зоомагазинов, работники инсектариев, рыбаки, лесничие, пчеловоды, овощеводы и др. (табл. 3.131).

Таблица 3.131. Примеры деятельности человека, увеличивающие риск укуса/ужаления насекомых в сезон вылета

■	Употребление и приготовление пищи и напитков на природе, вне дома.
■	Ходьба босиком, наличие открытых участков тела.
■	Занятие садоводством (особенно выращивание цветов).
■	Спортивные занятия вне дома.
■	Нахождение поблизости от ульев во время сбора меда.
■	Уборка осиных гнезд с чердака или окон.

### 3.8.2. Этиология

Насекомые, которые могут вызвать реакцию: перепончатокрылые (пчелы, осы, шершни), кровососущие (клопы, блохи, вши), представители отрядов бабочек, жуков, ручейников, моли, насекомые в составе домашней пыли (тараканы, домашние мушки, оконные муравьи, мотыль) [11] (табл. 3.132, рис. 3.41).

В исследованиях показана перекрестная реактивность между аллергенами некоторых насекомых (например, аллергенами из яда шершней и ос семейства *Vespidae*) (рис 3.42).

Аллерген пчелы *Api m 1* (табл. 3.133) является мощным агентом, способным вызывать ответ у некоторых высокосенсибилизированных пациентов

даже при ингаляционном поступлении [12].

Таблица 3.132. Насекомые, вызывающие аллергические реакции [46]

Вид насекомых	Отряд
Бабочки, моль, мотыльки	<i>Lepidoptera</i>
Поденки, веснянки	<i>Ephemeroptera</i> , <i>Plecoptera</i>
Жуки	<i>Coleoptera</i>
Ручейники	<i>Trichoptera</i>
Тараканы, сверчки	<i>Blattoptera</i>
Тля, белокрылки	<i>Homoptera</i>
Кузнечики, саранча	<i>Orthoptera</i>
Комары, мухи	<i>Diptera</i>
Клопы, цикады	<i>Hemiptera</i>
Пчелы, осы, шершни, муравьи	<i>Hymenoptera</i>

3.8

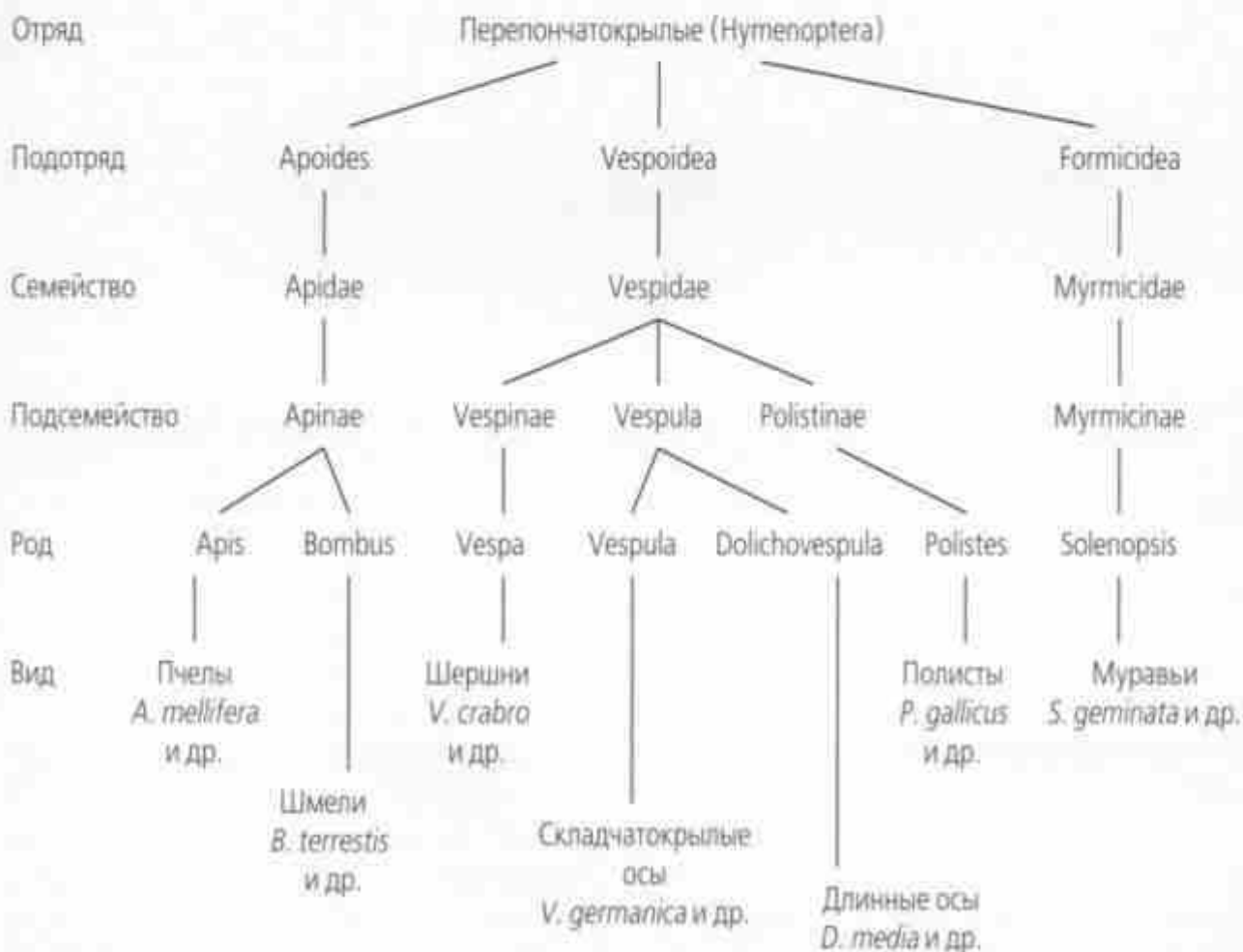


Рис. 3.41. Таксономия перепончатокрылых насекомых [10, 11]

Аллергические заболевания



Рис. 3.42. Перекрестные реакции на яд пчел, шмелей, ос и шершней [46]. Число линий между видами отражает степень сходства аллергенов ядов

Таблица 3.133. Характеристика аллергенов отряда перепончатокрылых [4, 8]

Семейство	Вид насекомого	Аллергены	Характерные особенности
Apidae	Пчелы	Ari m 1 (фосфолипаза A <sub>2</sub> ), Ari m 2 (гиалуронидаза), Ari m 4 (мелитин), Ari m 6, кислотная фосфатаза, аллерген С	Неагрессивны; опыляют растения; оставляют мешочек и жало в теле жертвы
	Шмели	Фосфолипаза, гиалуронидаза, протеаза, кислотная фосфатаза	Неагрессивны, редко являются причиной укушения
Vespidae	Складчатокрылые осы	Антиген 5, фосфолипазы, гиалуронидазы, протеазы	Агрессивны, часто являются причиной укушения; питаются пищей человека
	Длинные осы	Антиген 5, фосфолипазы, гиалуронидазы, протеазы	Создают улья в дуплах деревьев или нишах стен
	Полисты	Антиген 5, фосфолипазы, гиалуронидазы, протеазы	Создают сотовые улья на или около зданий
Formicidae	«Огненные муравьи» (красные)	Sol i 1 (фосфолипаза), Sol i 2, Sol i 3, Sol i 4	Устраивают большие подземные ульи; оставляют стерильную пустулу в месте укушения
	Огненные муравьи (черные)	Sol r 2, Sol r 3	
	Муравьи-жнецы	Фосфолипаза, гиалуронидаза, липаза	Редко являются причиной аллергических реакций

Яд насекомых содержит кроме белков неаллергические вещества, включая биологические амины и ирританты [9–11]. В

составе многих ядов есть гистамин и кинины; мелитин (Ari m 4) обладает гистаминлиберирующей активностью [13].

### 3.8.3. Патогенез

При укушении перепончатокрылых насекомых реакция часто протекает по IgE-зависимому типу (ГНТ, I тип иммунных реакций). При первичном укушении человеческий ор-

ганизм отвечает выработкой аллергенспецифических IgE, которые присоединяются к рецепторам тучных клеток (FcεRI) и базофилов (фаза сенсibilизации) [15].

При повторном попадании яда в сенсibilизированный к нему организм происходит перекрестное связывание аллергена яда с близко расположенными молекулами аллергенспецифического IgE, фиксированного к поверхности клеток [12]. Происходит активация клеток и выделение гистамина, лейкотриенов, простагландинов и фактора, активирующего тромбоциты [17]. Гистамин оказывает кардиотоксическое действие, вызывает сокращение гладких мышц бронхов и кишечника, а также расширение сосудов и повышение их проницаемости. Сходные эффекты вызывают другие биологически активные вещества [18].

В месте ужаления развивается крапивница, кожный зуд, АО, гипер-

емия, реже — системные реакции. У пациентов с недавним (через несколько часов) ужалением отмечается повышение активности сывороточной триптазы [11].

Реже ИА протекает по III и IV типам иммунных механизмов или за счет прямого действия экзогенных вазоактивных аминов, содержащихся в яде, с похожими симптомами [16, 19]. Отсроченные реакции также могут проявляться атипичными симптомами и осложнениями, например сывороточной болезнью, васкулитом, миелитом, миокардитом, поражением почек и др. [23].

Реакции на укусы комаров у предрасположенных пациентов протекают по сходным механизмам и вызываются белками слюны насекомых [43] (табл. 3.134).

Таблица 3.134. Стадии развития кожных реакций на укусы насекомых [44, 45]

Иммунная стадия	Реакция	
	Немедленная (через 15 мин)	Отсроченная (через 24 ч)
I (нет сенсibilизации)	–	–
II	–	+
III	+	+
IV	+	–
V (толерантность)	–	–

### 3.8.4. Классификация

Реакции при ИА делятся на немедленные (в течение 2–4 ч после ужаления;

табл. 3.135) или отсроченные (> 4 ч) [16, 18, 20].

Таблица 3.135. Особенности немедленных реакций (системных и местных) при ужалении перепончатокрылых насекомых

Немедленные реакции [5, 16, 24, 25]	
Легкие местные реакции (наиболее частые реакции)	Сопровождаются болью, ограниченной местом ужаления, переходящей эритемой и отеком; реакция купируется обычно в течение нескольких часов
Сильные местные реакции	Сопровождаются эритемой, отеком, распространяющимися по всей или половине ужаленной конечности; реакция достигает пика через 24 ч и держится в течение 1 нед.

Истинные системные реакции, вовлекающие различные органы и системы	ЖКТ: тошнота, рвота, абдоминальная боль, диарея Респираторный тракт: отек гортани, ринит, диспноэ, бронхоспазм Сердечно-сосудистая система: снижение АД, сосудистый коллапс и анафилактический шок
Токсические, неаллергические реакции	Начинаются после нескольких укушений и сопровождаются лихорадкой, тошнотой, рвотой и другими системными симптомами

**Системные реакции [5, 18]**

I степень	Генерализованная крапивница, зуд, недомогание, беспокойство
II степень	Любой из предыдущих симптомов плюс два или более из следующих: тошнота, абдоминальная боль, рвота, диарея, генерализованный АО, бронхоспазм, хрипы, головокружение
III степень	Любой из предыдущих симптомов плюс два или более из следующих: дисфагия, диспноэ, осиплость голоса, слабость, сильное беспокойство и страх смерти
IV степень	Любой из предыдущих симптомов плюс два или более из следующих: цианоз, снижение АД, сердечно-сосудистый коллапс, недержание мочи, потеря сознания

ИА классифицируется также по типу реакции и способу попадания аллергена в организм человека (табл. 3.136).

**Таблица 3.136. Классификация инсектной аллергии**

Тип реакции	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Аллергические (IgE-связанные и IgE-несвязанные)</li> <li>■ Токсические</li> <li>■ Прямое раздражающее действие щетинок, шипов и других частей тела насекомого</li> </ul>
Способ попадания инсектных аллергенов в организм человека	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Со слюной при укусах кровососущих насекомых</li> <li>■ С ядом при ужалении перепончатокрылых насекомых</li> <li>■ Ингаляционный (контакт с домашней пылью)</li> <li>■ Контактный</li> </ul>

**3.8.5. Диагностика****Анамнез**

Во всех случаях при подозрении на ИА необходимо получить ответ на следующие вопросы:

- Чем занимался пациент до укуса/ужаления?
- Где произошло ужаление? Число укушений? Место ужаления? Осталось ли жало в коже?
- Тип активности насекомых в этом месте?

Также необходимо провести осмотр и идентификацию вида насекомого (если пациент принес его на консультацию или по описанию) [26]; оценить:

- симптомы, развившиеся после контакта с насекомым (местные, системные);
- объем оказанной первой помощи и ее эффективность;
- временной интервал между контактом с насекомым и возникновением реакции;
- наличие в анамнезе реакций при контакте с насекомыми;
- наличие других аллергических реакций у пациента и его родственников;
- характер профессии, вида деятельности пациента.



Симптомы, как правило, появляются через 10–20 мин после укуса/ужаления, в некоторых случаях возможно развитие отсроченных реакций. Предвестники реакции обычно отсутствуют [21]. Нормальная реакция на ужаление насекомых проявляется в виде умеренного локального покраснения и отечности, тогда как выраженная локальная реакция — эритемой и сильным отеком, который может нарастать в течение 24–48 ч и сохраняться даже более 10 дней. Одновременно больного может беспокоить слабость, недомогание, тошнота. В редких случаях имеет место инфекция и воспаление подкожной жировой клетчатки [47].

Наиболее тяжелой реакцией на ужаление перепончатокрылых насекомых служит анафилактический шок (см. разд. «Анафилаксия») [22]. Симптомы анафилаксии такие же, как и при реакциях, вызываемых другими аллергенами: снижение АД, бронхоспазм, отек гортани, потеря сознания и др. [21]. Дети имеют меньший риск развития повторной анафилаксии, особенно если у них аллергия на ужаление проявлялась в виде кожных симптомов. Однако у пациента любого возраста с первичной тяжелой анафилаксией в анамнезе при повторном ужалении насекомых возможен рецидив анафилаксии в 70% случаев [47].

### Физикальное обследование

При осмотре необходимо определить тяжесть состояния пациента и характер поражения кожи.

Возможные местные реакции на коже:

- Гиперемия.
- Отек.
- Зуд и боль.

Возможные сильные местные реакции на коже:

- Увеличение отека и гиперемии в размере в промежутке от 24 до 48 ч.
- Отек более 10 см в диаметре.
- Вовлечение более одной области кожи.
- Разрешение реакции в течение 5–10 дней.

Возможные системные реакции:

- Кожные проявления (крапивница/АО).
- Бронхоспазм.
- Риноконъюнктивит.
- Отек гортани.
- Снижение АД и шок.

Укусы большинства насекомых вызывают локальные реакции, которые не требуют серьезного медицинского вмешательства и купируются за короткий промежуток времени (табл. 3.137). Такие реакции могут быть обусловлены токсическим действием яда насекомого. В этом случае пациенты часто не обращаются за медицинской помощью. У некоторых пациентов с сильными местными или системными реакциями необходимо проведение терапевтических мероприятий и планирование АСИТ инсектными аллергенами из яда перепончатокрылых насекомых.

Таблица 3.137. Клинические проявления при реакциях на укусы комаров [5, 45]

Тип реакции	Частота
<b>Немедленная</b>	
Эритема, волдырь	Очень часто
Выраженный отек	Редко
<b>Анафилаксия</b>	Очень редко

Тип реакции	Частота
<b>Отсроченная</b>	
Зудящие папулы	Очень часто
Пустулы или эритема, окруженная геморрагическими высыпаниями	Иногда
<b>Другие</b>	
Пузыри	Редко
Крапивница	Часто у детей
Мультиформная эритема	Редко

В 70–80% случаев системные реакции на укусы насекомых не являются угрожающими жизни [20].

### Лабораторные и инструментальные методы диагностики

Кожное тестирование с инсектными аллергенами рекомендуется для пациентов, которым планируется проведение АСИТ<sup>А</sup>. Если результаты кожного тестирования отрицательные, а у пациента есть тяжелые аллергические реакции при контакте с насекомыми в анамнезе, рекомендуется дальнейшее тестирование (IgE *in vitro*, повторить кожные тесты через 3–6 мес. или и то и другое)<sup>С</sup> [29].

Cantani [5] получил отрицательные результаты прик-тестов у 10% пациентов с повышенным уровнем специфических IgE-антител к инсектным аллергенам и отрицательный результат при исследовании *in vitro* (РАСТ) у 20% пациентов с положительными прик-те-

стами. В случае выявления противоречивых результатов тестов автор рекомендует проведение дополнительных исследований, например оценку активации базофилов *in vitro*, исследование экспрессии маркеров дегрануляции и активации с помощью проточной цитофлюориметрии и другие тесты, осуществление которых, к сожалению, пока доступно лишь в немногих лабораториях [5, 27, 28].

Muller [18] в своей работе рекомендует выполнять прик-тесты между 1-м и 3-м месяцем после стихания острых аллергических проявлений, т. к. именно в этот период сохраняется достаточное количество медиаторов в тучных клетках.

Во всех случаях желательно проводить кожное тестирование с инсектными аллергенами в условиях аллергологического стационара из-за высокой вероятности возникновения побочных реакций [26].

### 3.8.6. Лечение

При укусе пчелы жало остается в теле жертвы. Необходимо как можно быстрее и аккуратно, без излишнего давления удалить оставленное в коже жало ногтем, булавкой или пинцетом [30, 31]. При сдавлении мешка с ядом возможно дополнительное его введение в организм, при этом не менее 90% яда, содержащегося в мешке, высвобождаются в тече-

ние менее 20 с, а полный выброс обычно завершается за 1 мин [30, 46].

Для того чтобы предупредить поступление яда в кровоток при укусе в конечность, рекомендуется наложить жгут вблизи места укуса [19].

При слабовыраженных местных реакциях возможно использование холодного компресса или антигиста-

минных препаратов для местного применения [26], обладающих противозудным и противоотечным свойствами.

При развитии выраженных реакций или распространенной крапивницы/АО, особенно у детей, необходимо на-

ложение жгута и введение эпинефрина (Адреналина) [32].

Если симптомы прогрессируют и развивается анафилактическая реакция, пациента необходимо срочно госпитализировать (см. разд. «Анафилаксия») [33] (табл. 3.138).

Таблица 3.138. Лечение системных реакций при ужалении перепончатокрылых насекомых [2]

Тип реакции	ЛС и дозы	Комментарий
Легкая (местная) крапивница	Антигистаминные перорально или парентерально	Наблюдать в течение 60 мин
Крапивница, АО	Проверить АД и пульс. Приготовить капельницу для в/в введения с физиологическим раствором	Пациент должен находиться под наблюдением до полного исчезновения симптомов
	Антигистаминные перорально или парентерально ГКС перорально или парентерально В случае тяжелых или прогрессирующих симптомов: эпинефрин взрослым — 0,3 мл 0,1% раствора в/м; детям — 0,01 мл/кг в/м	
Отек гортани	Эпинефрин ингаляционно и в/м	Интубация, трахеотомия или крикотиреотомия могут потребоваться в случае прогрессирующего тяжелого отека гортани
Бронхиальная обструкция	Легкой или средней степени тяжести: $\beta_2$ -агонисты ингаляционно	Все пациенты с длительными симптомами должны быть госпитализированы; пациентам с сопутствующим отеком гортани показано экстренное медицинское вмешательство (см. ранее), так скоро, как только возможно
	Тяжелой степени: эпинефрин ингаляционно + $\beta_2$ -агонисты в/в у детей 1 года — 0,05–0,1 мг, в 7 лет — 0,2–0,4 мг, у взрослых — 0,25–0,5 мг	
Анафилактический шок	Эпинефрин (1% раствор): взрослые — 0,30–0,50 мл в/м в наружную мышцу бедра; дети — 0,01 мл/кг в/м. Повторить при необходимости через 5–15 мин. Возможно в/в введение. Положение пациента лежа. Кислород 5–10 л/мин. Проверять АД и пульс. При необходимости — в/в замещающие жидкости, антигистаминные препараты, ГКС	Необходима госпитализация. Дофамин или норэпинефрин в/в при отсутствии эффекта от инъекций эпинефрина с или без антигистаминных препаратов, замещающих жидкостей и продолжении снижения АД

### Иммунотерапия аллергенами из яда перепончатокрылых насекомых

- Проведение АСИТ рекомендуется всем пациентам с системными реакциями на яд насекомых в анамнезе и с обнаруженными специфическими IgE к инсектным аллергенам (с помощью прик-тестов или РАСТ<sup>А</sup> [7, 34–36] (табл. 3.139, рис. 3.43; см. разд. «Аллергенспецифическая иммунотерапия»).
- Проведение АСИТ обычно не требуется у детей 16 лет и младше, у которых ИА протекает в виде ограниченных кожных реакций без других системных проявлений при ужалении перепончатокрылых насекомых<sup>С</sup> [37].
- Пациенты старше 16 лет с системными кожными проявлениями ИА (например, крапивницей) иногда являются кандидатами для АСИТ, хотя данные о необходимости иммунотерапии в этой группе пациентов противоречивы<sup>Д</sup> [1, 2, 4, 5].
- Продолжительность проведения АСИТ инсектными аллергенами составляет 3–5 лет. Через этот период времени у большинства пациентов лечение можно прекратить, хотя некоторым может потребоваться АСИТ на неопределенно долгий срок [38].
- Проведение АСИТ ускоренным методом («rush» и «ultra-rush») должно осуществляться в условиях специализированного аллергологического стационара [39].

3.8

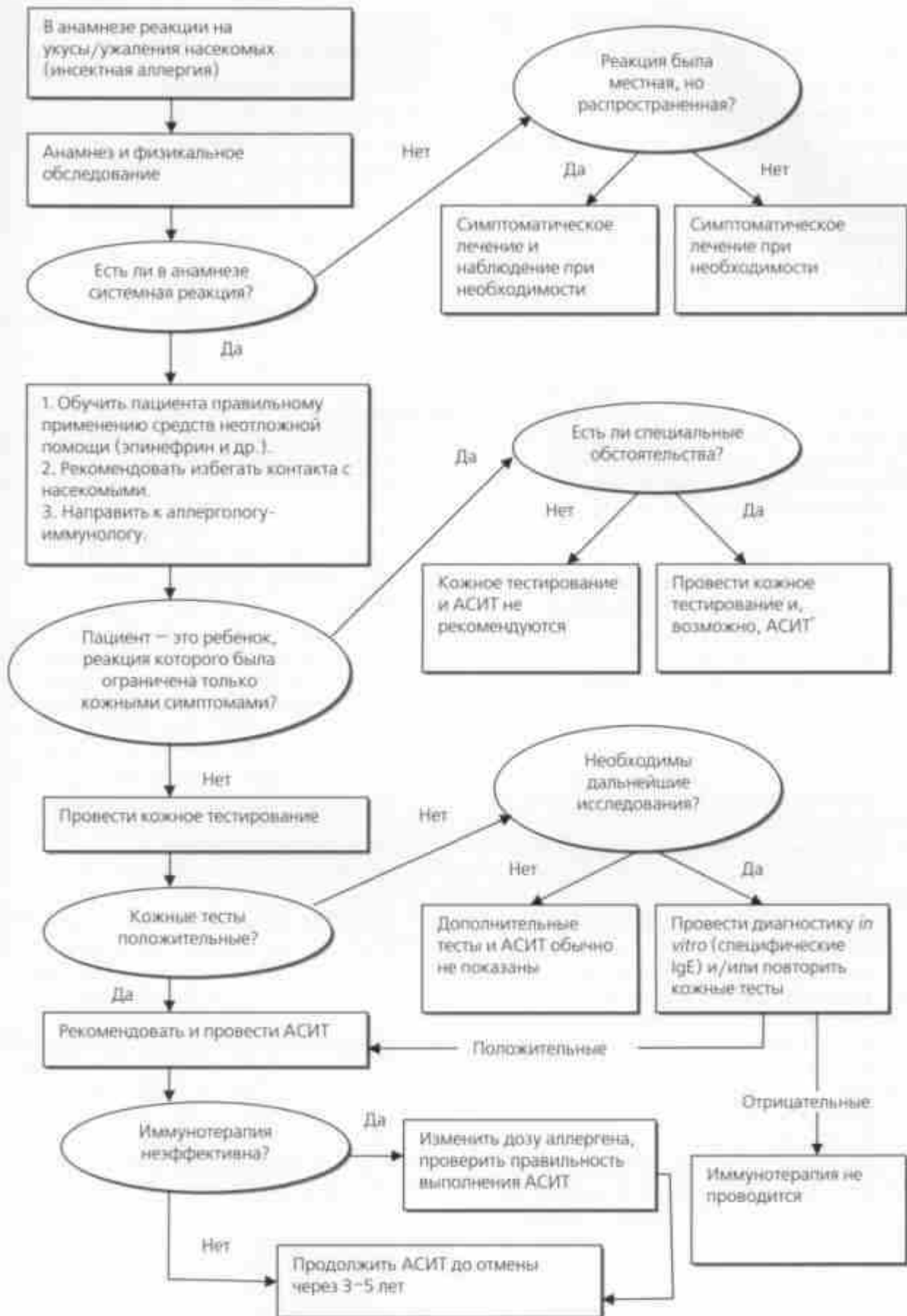
Таблица 3.139. Показания для иммунотерапии инсектными аллергенами у детей и взрослых [3, 8, 38]

Тип реакции	Диагностические тесты (прик-тесты и/или IgE)	Проведение АСИТ
Респираторные и сердечно-сосудистые симптомы	Положительные	Показано
	Отрицательные	Не показано <sup>Г</sup>
Крапивница и наличие факторов риска для повторных проявлений ИА	Положительные	Показано в некоторых случаях
	Отрицательные	Не показано
Сильная местная реакция	Положительные или отрицательные	Не показано
Нехарактерная реакция	Положительные или отрицательные	Не показано

<sup>Г</sup> Возможно проведение АСИТ в данной группе пациентов при положительных прик-тестах и отрицательном *in vitro* РАСТ.

#### 3.8.7. Профилактика и обучение пациента

- Пациенты с ИА должны избегать укусов и ужаления насекомых<sup>Д</sup> [24, 41].
- Необходимо обучить пациента правильному применению средств неотложной помощи (эпинефрин, антигистаминные препараты, ГКС)<sup>Д</sup> [26, 42].
- Врач-аллерголог должен выдать пациенту «Паспорт больного аллергическим заболеванием», в котором



\* Проведение иммунотерапии иногда показано пациентам 16 лет и старше с системными реакциями, ограниченными кожей; в редких случаях — некоторым пациентам моложе 16 лет с такими реакциями при наличии специальных обстоятельств (например, проживание ребенка в условиях повышенного риска укушения насекомых, желание родителей и др.)

Рис. 3.43. Алгоритм диагностики и терапии инсектной аллергии [1]

указывают аллергические реакции на инсектные аллергены, меры неотложной помощи в случае возникновения реакции<sup>D</sup> [14, 46].

- Нужно рекомендовать всем пациентам — кандидатам для АСИТ

проведение прик-тестов и определение специфических IgE *in vitro* к инсектным аллергенам (исследования необязательны, если пациент не является кандидатом для АСИТ)<sup>A</sup> [1–5].

## Литература

1. *Moffit J. E., Golden D. B., Reisman R. E. et al.* Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 114(4). — P. 869–886.
2. *Bonifazi F., Jutel M. et al.* Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice // *Allergy.* — 2006. — Vol. 60. — P. 1459–1470.
3. *Muller U., Mosbech H.* Position paper. Immunotherapy with Hymenoptera venoms. EAACI // *Allergy.* — 1993. — Vol. 48. — P. 36–46.
4. *Volcheck G. W.* Clinical Allergy: Diagnosis and Management, Mayo Foundation for Medical Education and Research. — Abington: Humana Press, 2009.
5. *Cantani A.* Pediatric Allergy, Asthma and Immunology. — Berlin: Springer, 2008.
6. *Schuberth K. C., Lichtenstein L. M., Kagey-Sobotka A. et al.* An epidemiologic study of insect allergy in children. I. Characteristics of the disease // *J. Pediatr.* — 1982. — Vol. 100. — P. 546–551.
7. *Rance F., Abbal M., Bremont F., Dutau G.* Allergy to hymenoptera venoms in children // *Arch. Pediatr.* — 1999. — Vol. 6(Suppl. 1). — P. 55–60.
8. *Pastorello E. A., Incorvaia C.* L'allergia al veleno degli Imenotteri // *Notiz. Allergol.* — 1994. — Vol. 13. — P. 13–22.
9. *Nakajima T.* Pharmacologic biochemistry of vespid venoms. In: *Venoms of the hymenoptera* / T. Piek (ed). — London: Academic Press, 1986. — P. 309–327.
10. *Pastorello E. A., Incorvaia C., Pravettoni V., Mauro M., Zara C.* L'allergia al veleno di insetti // *Prosp. Pediatr.* — 1991. — Vol. 21. — P. 25–29.
11. *Yunginger J. W.* Insect allergy. In: *Allergy: principles and practice*, 5th edn. / E. Middleton Jr., C. E. Reed et al. (eds.) — St. Louis: C. V. Mosby, 1998. — P. 1066–1072.
12. *King T. P.* Insect venom allergens // *Monogr. Allergy.* — 1990. — Vol. 28. — P. 84–100.
13. *Jacobson R. S., Hoffman D. R.* Honeybee venom acid phosphatase is a member of the prostatic acid phosphatase family // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 95. — P. 372A.
14. Иммунология и аллергология / Под ред. А. А. Воробьева. — М.: Практическая медицина, 2006.
15. *Molkehou P.* Hymenoptera allergy // *Essentialia.* — 1995. — Vol. 25. — P. 1–15.
16. *Reisman R. E.* Intentional diagnostic insect sting challenges: a medical and ethical issue (letter) // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1993. — Vol. 91. — P. 1100.
17. *van der Linden P. W. G., Hack C. E., Poortman J. et al.* Insect-sting challenge in 138 patients: relation between clinical severity of anaphylaxis and mast cell activation // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — Vol. 90. — P. 110–118.
18. *Muller U.* Insect sting allergy. Clinical picture, diagnosis and treatment. — Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1990.
19. *Paupé G., Paupé J.* Allergie aux piqures d'hyménoptères. In: *Allergologie pédiatrique*, 2nd edn. / J. Paupé, P. Scheinmann, J. De Blic (eds.). — Paris: Flammarion, 1994. — P. 484–497.
20. *Schuberth K. C.* Insect sting allergy. In: *Principles and practice of pediatrics* / F. A. Oski, C. D. DeAngelis et al. (eds.) — Philadelphia: J. B. Lippincott, 1990. — P. 223–226.
21. *Wasserman S. I., Marquardt D. L.* Anaphylaxis. In: *Allergy: principles and practice*, 3rd edn. / E. Middleton Jr., C. E. Reed et al. (eds.) — St. Louis: C. V. Mosby, 1988. — P. 1365–1376.
22. *Lantner R., Reisman R. E.* Clinical and immunologic features and subsequent course of patients with severe insect sting anaphylaxis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1989. — Vol. 84. — P. 900–906.

23. *Reisman R. E., Livingston A.* Late-onset allergic reactions, including serum sickness, after insect stings // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1989. — Vol. 84. — P. 331-337.
24. *Muller U., Mosbech H., Blaauw P. et al.* Emergency treatment of allergic reaction to Hymenoptera stings // *Clin. Exp. Allergy.* — 1991. — Vol. 21. — P. 281-288.
25. *Pastorello E. A., Incorvaia C., Sarassi A. et al.* Allergy to Hymenoptera venom in children. Diagnosis and therapy // *Minerva Pediatr.* — 1989. — Vol. 41. — P. 419-423.
26. *Portnoy J. M., Moffitt J. E., Golden D. B. K. et al.* Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 103. — P. 963-980.
27. *Eberlein-Konig B., Rakoski J., Behrendt H., Ring J.* Use of CD63 expression as marker of in vitro basophil activation in identifying the culprit in insect venom allergy // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 4. — P. 10-16.
28. *Eberlein-Konig B., Ring J.* Diagnosis of IgE-mediated hymenoptera venom anaphylaxis in patients with negative skin tests and negative RAST using cellular in vitro tests // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113. — P. 1223.
29. *Golden D. B. K., Kagey-Sobotka A., Norman P. S., Hamilton R. G., Lichtenstein L. M.* Insect sting allergy with negative venom skin test responses // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 107. — P. 897-901.
30. *Schumacher M. J., Tveten M. S., Egen N. B.* Rate and quantity of delivery of venom from honeybee stings // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1994. — Vol. 93. — P. 831-835.
31. *Visscher P. K., Vetter R. S., Camazine S.* Removing bee sting // *Lancet.* — 1996. — Vol. 348. — P. 301-302.
32. *Stafford C. T.* Fire ant allergy // *Allergy Proc.* — 1992. — Vol. 13. — P. 11-16.
33. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Subcommittee on insect venom allergy. Position paper — immunotherapy with Hymenoptera venoms* // *Allergy.* — 1993. — Vol. 48(Suppl. 14). — P. 37-46.
34. *Loveless M. H.* Immunization in wasp-sting allergy through venom repositories and periodic insect stings // *J. Immunol.* — 1962. — Vol. 89. — P. 204-215.
35. *Loveless M. H., Fackler W. R.* Wasp venom allergy and immunity // *Ann. Allergy.* — 1956. — Vol. 14. — P. 347-366.
36. *Valentine M. D.* Loveless on wasp venom allergy and immunity. Part 2. The contribution of Dr Mary Hewitt Loveless to the management of allergy to insect stings // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 112. — P. 1252-1254.
37. *Pastorello E. A., Antonicelli L., Bonifazi F. et al.* L'immunoterapia specifica con veleno di Imenotteri: studio multicentrico sull'efficacia clinica, sicurezza e durata adeguata al trattamento // *G. Ital. Allergol. Immunol.* — 1993. — Vol. 3. — P. 295-301.
38. *Schuetze G. E., Forster J., Hauk P. J., Friedl K., Kuehr J.* Bee-venom allergy in children: long-term predictive value of standardized challenge tests // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 18-23.
39. *Bukantz S. C., Lockey R. F.* Adverse effects and fatalities associated with immunotherapy and skin testing. In: *Immunotherapy: a practical guide to current procedures* / P.S. Creticos, R.F. Lockey (eds.). — Milwaukee: AAAI, 1994. — P. 1-6.
40. *Graft D. F.* Venom immunotherapy: indications, selection of venoms, techniques, and efficacy. In: *Monograph on insect allergy, 4th edn.* / M.I. Levine, R.F. Lockey (eds.). — Milwaukee: AAAAI, 2003. — P. 103-112.
41. *Buckingham R. B., Levine M. I.* Protective measures against insect stings and bites. In: *Monograph on insect allergy, 4th edn.* / M.I. Levine, R.F. Lockey (eds.). — Milwaukee: AAAAI, 2003. — P. 155-160.
42. *Yunginger J. W.* Anaphylaxis // *Ann. Allergy.* — 1992. — Vol. 69. — P. 87-96.
43. *Peng Z., Li H., Simons F. E.* Immunoblot analysis of salivary allergens in 10 mosquito species with worldwide distribution and the human IgE responses to these allergens // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1998. — Vol. 101. — P. 498-505.
44. *Hoffman D. R.* Allergic reactions to biting insects. In: *Monograph on insect allergy, 4th edn.* / M.I. Levine, R.F. Lockey (eds.). — Milwaukee: AAAAI, 2003. — P. 161-173.
45. *Reunala T., Brummer-Korvenkontio H., Reijula K. E., Palosuo T.* Mosquito-bite allergy // *ACI Intern.* — 1996. — Vol. 8. — P. 45-48, 56.
46. *Гущин И. С., Читаева В. Г.* Аллергия к насекомым. Клиника, диагностика и лечение. — М.: Фармарус-Принт, 2003.
47. *Мачарадзе Д. Ш.* Инсектная аллергия и особенности ее терапии // *Леч. прач.* — 2007. — №4. — С. 110-112.

**Коды по МКБ-10: в зависимости от вызываемого заболевания.**

### 3.9.1. Особенности

Аллергия на латекс — это иммунологически опосредованные реакции гиперчувствительности на белки латекса.

Латекс — это естественный продукт, содержащийся в светлой жидкости молочного вида, которая добывается из каучукового дерева Гевеи (*Hevea brasiliensis*, rubber tree, резиновое дерево) семейства *Euphorbiaceae* (молочайные). В настоящее время известно около 2000 растений, продуцирующих латекс, но коммерческое значение получила только бразильская Гевея, на долю которой приходится 99% всего латекса, используемого в производстве. Собирают латекс преимущественно в Малайзии, Индонезии и Таиланде. Млечный сок Гевеи представляет собой цитоплазму специализированных клеток, называемых лактиферами, которые расположены под корой дерева. Основной составляющей латекса является низкомолекулярное вещество цис-1,4-изопрен. Природный латекс сгущается, формируя полимеры изопрена длиной в несколько тысяч единиц, и покрывается слоем белков, липидов и фосфолипидов, который обеспечивает структурную целост-

ность латекса. Кроме того, в латексе содержатся и многочисленные неорганические элементы, такие как калий, марганец, медь, цинк и железо [38].

Чтобы предотвратить аутокоагуляцию и бактериальное загрязнение латекса, к нему добавляют аммиак. Более высокая концентрация аммиака эффективнее для стабилизации латекса, но это способствует увеличению раздражения кожи. Для производства перчаток используются более низкие концентрации аммиака, но это требует добавления антиоксидантов и консервантов.

Резиновые перчатки получают путем погружения фарфоровых форм в каучуковую смесь (технология «маканное латексное изделие»). Затем их прогревают, выщелачивают для удаления водорастворимых белков и избытка примесей и подвергают вулканизации (нагревание в присутствии серы) [38]. Латексные перчатки могут различаться по методам обработки поверхности:

- опудренные — перчатка обрабатывается порошком из модифицированного кукурузного крахмала, чтобы исключить слипание перчаток во



время транспортировки, помогает при надевании перчаток;

- неопудренные — обработанные с помощью двойного хлорирования. В таких перчатках удалены раздражающие агенты, которые присутствуют в крахмале, а также с помощью многократных промываний добиваются минимального содержания аллергенных белков. Такие перчатки используются в основном стоматологами.

Понятие «резина» не является синонимом латекса и описывается как сложная смесь, в состав которой кроме натурального латекса входит широкое разнообразие добавок с низкой молекулярной массой [26].

Естественные аллергены каучука — это белки, присутствующие в сыром латексе (но не другие вещества, попадающие в него в процессе производства). Выделено 17 аллергенов латекса (с учетом изоформ) с молекулярной массой от 2 до 100 кДа, которые описаны в табл. 2.7 в разд. «Аллергены: характеристика и классификация» [5]. Главными аллергенами являются Nev b 1, Nev b 2, Nev b 5, а Nev b 12 относится к важным перекрестно реагирующим паналлергенам [13].

В зависимости от пути поступления (ингаляционно или при контакте) аллергены латекса могут вызывать у предрасположенных пациентов респираторные или кожно-слизистые проявления заболевания. Ингаляционный путь поступления часто связан с вдыханием латексных белков, которые выделяются в воздух при манипуляциях с изделиями из латекса, покрытыми пудрой, тальком или порошком (например, перчатками) [26].

Несмотря на то что аллергия на латекс наиболее часто встречается среди медицинских работников, она обнаружена также у рабочих, занятых в производстве резины, и других работ-

ников, обычно использующих резиновые перчатки (например, рабочие в теплицах) [31], а также у пациентов, перенесших множество хирургических операций (например, при *spina bifida*, врожденных мочеполовых изменениях и т.д.) [32] (табл. 3.140).

Таблица 3.140. Группы риска возникновения аллергии к латексу [9, 16]

■ Пациенты со <i>spina bifida</i> , менингоцеле.
■ Пациенты с врожденными мочеполовыми изменениями.
■ Медицинские работники.
■ Работники индустрии резины.
■ Пациенты с атопией.
■ Пациенты с множественными оперативными вмешательствами, катетеризацией.
■ Пациенты с аллергией на определенные пищевые продукты.

Были отмечены случаи появления аллергической реакции после использования латексных презервативов [33]. В одном случае возможная реакция была предотвращена в результате выявления прежней аллергической реакции на резиновую купальную шапочку [34].

Распространенность аллергии к латексу среди медицинских работников в России составляет 5–22% [1]. Факторами риска аллергии к латексу являются частота и длительность контакта с аллергеном<sup>D</sup>.

Пациенты с аллергией к латексу часто сенсибилизированы к определенным пищевым продуктам (чаще к фруктам, «латекс-фрукт» синдром; табл. 3.141), а также к грибам («латекс-гриб» синдром) и пыльце («латекс-пыльца» синдром) из-за наличия перекрестной реактивности за счет структурной гомологии между аллергенами (см. разд. «Перекрестные реакции»).

Таблица 3.141. Возможные перекрестные реакции между латексом и другими аллергенами [8, 18–23]

Фрукты	Другие аллергены
■ Яблоко.	■ Ольха.
■ Абрикос.	■ Гречиха.
■ Авокадо.	■ Сельдерей.
■ Банан.	■ Шоколад.
■ Вишня.	■ Картофель.
■ Каштан.	■ Фисташки.
■ Кокос.	■ Кунжут.
■ Фига.	■ Томаты.
■ Виноград.	■ <i>Aspergillus fumigatus</i> .
■ Фундук.	■ Арахис.
■ Киви.	
■ Манго.	
■ Дыня.	
■ Папайя.	
■ Персик.	
■ Ананас.	

### 3.9.2. Этиология

Изделия, содержащие белки латекса и часто вызывающие аллергию у предрасположенных пациентов, перечислены в табл. 3.142.

Таблица 3.142. Изделия, содержащие белки латекса [17]

■ Хирургические перчатки.
■ Пластырь.
■ Воздушные шары.
■ Эластичные бинты.
■ Латексные презервативы.
■ Маски для анестезии, ныряния, подводной ловли.
■ Изоляционный материал.
■ Воздушные матрасы.
■ Оборудование для плавания.
■ Марки.
■ Краски.
■ Соски и пустышки для детей.
■ Занавеси для душа.

### 3.9.3. Патогенез и классификация

По механизму развития реакции на латекс делятся на ирритантные, ГНТ и ГЗТ (табл. 3.143).

Таблица 3.143. Классификация аллергии на латекс по механизмам развития [12]

Реакция, механизм	Симптомы	Причина	Лечение
Местно-раздражающие реакции (ирритантный КД)	Шелушение, эрозии, сухость кожи	Прямое раздражение кожи, например, при использовании латексных перчаток	Определить реакцию, устранить раздражающий фактор, использовать альтернативное изделие
Тип IV, ГЗТ (через 1–3 дня после контакта)	Зуд, исечение, коринта	Химические добавки, используемые в производстве резины (катализаторы и др.)	Определить причинные химические вещества, если возможно, использовать другие изделия без химических добавок
Тип I, ГНТ, IgE-связанная (истинная аллергия на латекс)	Местная контактная крапивница: зуд, волдыри в месте контакта с латексом Системная реакция: симптомы риноконъюнктивита, генерализованная крапивница/АО, бронхоспазм, анафилактический шок	Белки латекса	Определить реакцию. Не использовать латексодержащие изделия. Использовать нелатексные перчатки

ГНТ возникает на один или несколько аллергенов белков латекса — это истинная латексная аллергия. Но чаще реакции протекают по замедленному механизму (IV тип, ГЗТ) на определенные химические добавки к резине

и крахмалу, которым пересыпают перчатки, например тиурам, карбамат или бензотиазол [27, 28]. В последнем случае, а также при местно-раздражающих реакциях большое значение имеет длительность контакта.

### 3.9.4. Диагностика

Клинические проявления аллергии на латекс у sensibilizированных пациентов зависят от пути контакта. Симптомы могут развиваться очень быстро после контакта (в течение 30 мин) и обычно обусловлены аллергическим ответом немедленного типа. При наличии латентного периода важно дифференцировать аллергию на латекс от отсроченных проявлений аллергических реакций на химические составляющие резины [26].

Контакт с частицами латекса, содержащимися в воздухе (например, при использовании латексных перчаток с тальком), может приводить к проявлениям респираторной аллергии: зуд в области глаз, симптомы ринита и, иногда, кашель и затруднение дыхания [35].

Прямой контакт аллергенов латекса со слизистыми оболочками и кожей может приводить к местному отеку и зуду, в редких случаях даже к анафилаксии (например, при использовании мочевых уретральных катетеров) [36].

#### Анамнез

Необходимо определить у пациента наличие следующих признаков:

- Зуд и отек во рту после стоматологического вмешательства, надувания воздушных шаров, употребления в пищу бананов, авокадо, каштанов, киви, персиков, помидор, креветок, грецких орехов и других пищевых

продуктов с перекрестно реагирующими свойствами.

- Зуд и отек кистей после работы в резиновых перчатках.
- Риноконъюнктивит и/или удушье при контакте с латексными изделиями (например, при ингаляционном поступлении белков латекса при манипуляциях с перчатками, посыпанными тальком, порошком).
- Анафилактические реакции на латекс в анамнезе.
- Положительный эффект после элиминации аллергена (прекращения контакта с изделиями из латекса).
- Зуд и отек после прямого контакта при вагинальном или ректальном исследовании с использованием презервативов или после применения влагалищных диафрагм, катетеров, после контакта с любыми другими изделиями из латекса. Нужно иметь в виду, что содержание латексного антигена различается в изделиях разных производителей [4, 14].

#### Физикальное обследование

Наиболее частое проявление реакций на латекс — раздражающий КД (см. разд. «Контактный дерматит»).

Респираторные симптомы латексной аллергии развиваются по IgE-связанному механизму и проявляются немедленно после контакта, купируются вслед за прекращением контакта.

## Лабораторные методы исследования

Диагноз аллергии на латекс всегда должен подтверждаться иммунологически [26] (рис. 3.44). Для диагностики латексной аллергии возможно проведение следующих исследований:

- Кожное тестирование (прик-тесты с латексным аллергеном) — проводят для диагностики IgE-связанных реакций у всех пациентов с соответствующими данными анамнеза. У пациентов с ПА в анамнезе проводится прик-прик-тестирование со свежими фруктами и латексной перчаткой (см. разд. «Прик-тесты») [8, 24].
- РАСТ — используется для определения специфических IgE-антител к латексу [4].

- Аппликационные накожные тесты (патч-тесты) — применяются для диагностики отсроченных реакций на причинно-значимые аллергены/добавки к резине [25].
- Провокационные тесты — проводятся в условиях аллергологического стационара при расхождении между данными анамнеза и результатами иммунологических исследований. Обычно применяется один или несколько из следующих тестов: ношение латексных перчаток; аппликация латекса на область слизистых оболочек ротовой полости или глаз; контакт с другими изделиями из латекса, например надувание воздушных шаров [26].

### 3.9.5. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с другими заболеваниями, со сходными кожными или респи-

раторными симптомами, а также между различными реакциями на латекс (табл. 3.144).

### 3.9.6. Лечение

Терапия аллергических реакций на латекс начинается с немедленно-го удаления любого источника латекса из зоны прямого контакта пациента и уменьшения возможности контакта в будущем [3].

В зависимости от проявлений проводится лечение отдельных заболеваний (см. разд. «Крапивница», «Контактный дерматит», «Анафилаксия», «Бронхиальная астма», «Аллергический риноконъюнктивит»). В случае анафилактических реакций в анамнезе необходимо обучить пациента самостоятельному использованию эпинефрина [37].

Как дополнительную терапию к элиминационным мероприятиям в некоторых случаях проводят премедикацию H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-блокаторами и/или преднизолоном для предотвращения развития симптомов (например, при хирургических вмешательствах) [3, 4, 6].

АСИТ латексным аллергеном в России и других странах мира пока не применяют. К настоящему времени нет данных РКИ, подтверждающих эффективность данного вида иммунотерапии.

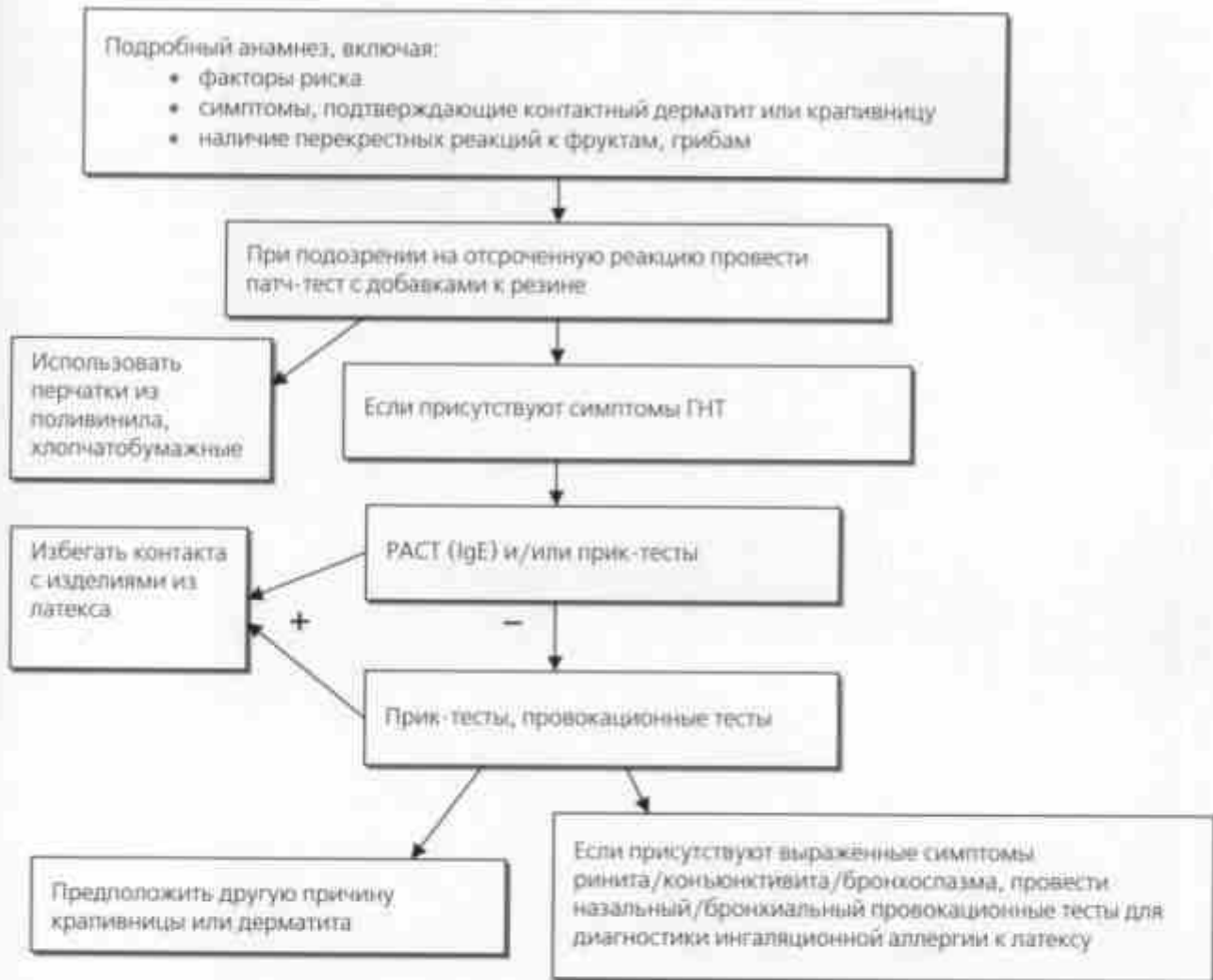


Рис. 3.44. Диагностика латексной аллергии [6, 26]

### 3.9.7. Профилактика

Исключение контакта с латексными изделиями рекомендуется всем пациентам с соответствующим анамнезом и положительными прик-тестами или РАСТ<sup>®</sup> [3, 4]. Это не относится ко всем изделиям из резины, т.к. большинство из них не содержит латекса (или латекс находится в неактивной форме) и не способно вызывать аллергические реакции. Как правило, необходимо исключение контакта с изделиями только при доказанной четкой связи «контакт–реакция» [26].

В случае развития тяжелых реакций на латекс у лиц, профессионально контактирующих с ним, решают вопрос об изменении условий труда. В

некоторых случаях необходима смена места работы.

Важно исключение контакта с латексом с самого рождения у детей со *spina bifida* [4].

Запрещается использование материалов, содержащих латекс (катетеры, системы для парентерального введения ЛС, интубационные трубки, зонды, клизмы, перчатки и др.), при оказании неотложной медицинской помощи, проведении хирургического лечения и инвазивных исследований больным, страдающим аллергией к латексу. Врачи, использующие латексные перчатки, не должны находиться в это время в помещении с пациентом для исклю-

## Аллергические заболевания

Таблица 3.144. Дифференциальная диагностика немедленной, замедленной и ирритантной реакций на латекс [5, 6, 21]

Критерий	I тип реакций (ГНТ)	IV тип реакций (ГЗТ)	Ирритантный тип
Провоцирующий агент	Белки латекса	Катализаторы (например, тирумма); контакт с перчатками, порош-ком, сурфактантами, формальдегидом и др.	Недостаточное мытье рук, добавки к резине, формальдегид и др.
Атопии	Да	Да	Нет
Патофизиология	Контакт с кожей/слизистыми оболочками, инвазивные вмешательства, инъекции, ингаляции аллергии (порошок)	Контакт с кожей	Контакт с кожей
Время начала	Минуты, реже более 2 ч	Через 6–48 ч после контакта	Постепенное, в течение нескольких дней
Проявления начальной реакции	Зуд, покалывание, жжение	Зуд, затем боль	Зуд или эритема
Острая кожная реакция	Крапивница	Эритема, везикулы или пузырьки	Шелушение, отек
Хроническая кожная реакция	Крапивница (более выражена)	Сухость, утолщение кожи, шелушение, трещины, корки, папулы, везикулы	Сухость, утолщение кожи, трещины, шелушение, корки, папулы, иногда везикулы или пузырьки
Ограничения реакции	Может вовлекаться любая часть тела вне зоны контакта	Может распространяться за зону контакта	Реакция ограничена зоной контак-та
Вовлечение лицевой области	Распространенный отек, выделение из носа	Только при дотрагивании до лица	Только при дотрагивании до лица
Респираторное вовлечение	Риноконъюнктивит, затрудне-ние дыхания, хрипы	Нет	Нет
Системные реакции	Тошнота, снижение АД, анафи-лаксия	Нет	Нет
Угрожающие жизни реакции	Могут быть	Нет	Нет

чения воздушного переноса латексных частиц [7–10, 15].

При наличии сопутствующей ПА (при четкой связи «прием–реакция»), обусловленной перекрестными реакциями, рекомендована элиминация пищевых продуктов (см. разд. «Перекрестные реакции» и «Пищевая аллергия»).

Пациентам с раздражающим КД и другими видами реакций на латекс рекомендуют использовать хлопчатобумажные перчатки (а также из вини-

ла или других, не резиновых материалов) вместо латексных (или надевать одни под другие для устранения непосредственного контакта с латексом) [29, 30]. Необходимо применять увлажняющие сорта мыла, питательные крема [5].

Нужно внимательно опрашивать и осматривать пациентов, особенно детей, с тяжелым АтД, ПА на фрукты, а также в случаях крапивницы или анафилаксии с неустановленной этиологией на предмет латексной аллергии [11].

## Литература

1. Аллергология. Клинические рекомендации / Под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Hazard Information Bulletin. Types of Reactions to Latex Gloves. — OSHA, 1998.
3. Birmingham P. K., Suresh S. Latex allergy in children: diagnosis and management // *Indian J. Pediatr.* — 1999. — Vol. 66. — P. 717–724.
4. Slater J. E. Latex allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1994. — Vol. 94. — P. 139–150.
5. Truscott W. The industry perspective on latex // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1995. — Vol. 15. — P. 89–121.
6. Cantani A. *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology.* — Berlin: Springer, 2008.
7. Akasawa A., Matsumoto K., Saito H. et al. Incidence of latex allergy in atopic children and hospital workers in Japan // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* — 1993. — Vol. 101. — P. 177–181.
8. Llatser R., Zambrano C., Guillaumet B. Anaphylaxis to natural rubber latex in a girl with food allergy // *Pediatrics.* — 1994. — Vol. 94. — P. 736–737.
9. Kwittken P. L., Sweinberg S., Campbell D. E., Paulowski N. A. Latex hypersensitivity in children: clinical presentation and detection of latex-specific immunoglobulin E // *Pediatrics.* — 1995. — Vol. 95. — P. 693–699.
10. Tomazic V. J., Shampaine E. L., Lamanna A. et al. Cornstarch powder on latex products is an allergen carrier // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1994. — Vol. 93. — P. 751–758.
11. Sorva R., Makinen-Kiljunen S., Suvilehto K., Juntunen-Backman K., Haahtela T. Latex allergy in children with no known risk factor for latex sensitization // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 1995. — Vol. 6. — P. 36–38.
12. Stern G. Uberempfindlichkeit gegen Kautschuk als Ursache von Urticaria and Quinckeschem Odem // *Klin. Wochenschr.* — 1927. — Vol. 6. — P. 1096–1097.
13. Beezhold D. H., Hickey V. L., Kostyal D. A. et al. Lipid transfer protein from *Hevea brasiliensis* (Hev b 12), a cross-reactive latex protein // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2003. — Vol. 90. — P. 439–445.

14. Turjanmaa K., Makinen-Kiljunen S., Reunala T., Alesius H., Palosuo T. Natural rubber latex allergy // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1995. — Vol. 15. — P. 71-88.
15. Lagier F., Vervloet D., Lhermet J., Poyen D., Charpin D. Prevalence of latex allergy in operating room nurses // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — Vol. 90. — P. 319-322.
16. Pittman T., Kiburz J., Gabriel K. et al. Latex allergy in children with spina bifida // *Pediatr. Neurosurg.* — 1995. — Vol. 22. — P. 96-100.
17. Jaeger D., Kleinhans D., Czuppon A. B., Baur X. Latexspecific proteins causing immediate-type cutaneous, nasal, bronchial, and systemic reactions // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — Vol. 89. — P. 759-768.
18. Baur X., Chen Z., Rozynek P., Duser M., Raulf-Heimsoth M. Cross-reacting IgE antibodies recognizing latex allergens, including Hev b 1, as well as papain // *Allergy.* — 1995. — Vol. 50. — P. 604-609.
19. Brehler R., Theissen U., Mohr C., Luger T. Latex-fruit syndrome: frequency of cross-reacting IgE antibodies // *Allergy.* — 1997. — Vol. 52. — P. 404-410.
20. Ceuppens J. L., van Durme P., Dooms-Gossens A. Latex allergy in patient with allergy to fruit (letter) // *Lancet.* — 1992. — Vol. 339. — P. 493.
21. Ownby D. R. Manifestations of latex allergy // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1995. — Vol. 15. — P. 31-43.
22. Rodriguez M., Vega F., Garcia M. T. et al. Hypersensitivity to latex, chestnut, and banana // *Ann. Allergy.* — 1993. — Vol. 70. — P. 31-34.
23. Kelly K. J. Management of the latex-allergic patient // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1995. — Vol. 15. — P. 139-157.
24. Novembre E., Bernardini R., Brizzi I. et al. The prevalence of latex allergy in children seen in a university hospital allergy clinic // *Allergy.* — 1997. — Vol. 50. — P. 101-105.
25. Sommer S., Wilkinson S. M., Beck M. H. et al. Type IV hypersensitivity reactions to natural rubber latex: results of a multicentre study // *Br. J. Dermatol.* — 2002. — Vol. 146. — P. 114-117.
26. Custovic A., Platts-Mills T. A. E. *Managing Allergy.* — UK: Atlas Medical Publishing Ltd, 2009.
27. Heese A., Hintzenstern J., Peters K. P. et al. Allergic and irritant reactions to rubber gloves in the medical health services // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1991. — Vol. 25. — P. 831-839.
28. Steinkjer B. Contact dermatitis from cetyl pyridinium chloride in latex surgical gloves // *Contact Dermatitis.* — 1998. — Vol. 39. — P. 29-30.
29. Turjanmaa K., Kanto M., Kautiainen H. et al. Long-term outcome of 160 adult patients with natural rubber latex allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 110(Suppl. 2). — P. 70-74.
30. Vandenplas O., Jamart J., Delwiche J. P. et al. Occupational asthma caused by natural rubber latex: outcome according to cessation or reduction of exposure // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 109. — P. 125-130.
31. Carillo T., Blanco C., Quiralte J. et al. Prevalence of latex allergy among greenhouse workers // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 96(5 Pt. 1). — P. 677-686.
32. Blaylock B. Latex allergies: overview, prevention and implications for nursing care // *Ostomy Wound Manage.* — 1995. — Vol. 41(5). — P. 10-12, 14-15.
33. Jonasson G. J., Holm O., Leegard J. Rubber allergy: An increasing health problem? // *Tuidsskr. Nor. Laegeforen.* — 1993. — Vol. 113(11). — P. 1366-1367.
34. Burke F. J., Wilson M. A., McCord J. F. Allergy to latex gloves in clinical practice: Case reports // *Quintessence Int.* — 1995. — Vol. 26(12). — P. 859-863.
35. Pisati G., Baruffini A., Bernabeo F., Falagiani P. Environmental and clinical study of latex allergy in a textile factory // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1998. — Vol. 101. — Iss. 3. — P. 327-329.
36. Turjanmaa K., Laurila K., Makinen-Kiljunen S., Reunala T. Rubber contact urticaria. Allergenic properties of 19 brands of latex gloves // *Contact Dermatitis.* — 1988. — Vol. 19. — P. 362-367.
37. Weido A. J., Sim T. C. The burgeoning problem of latex sensitivity. Surgical gloves are only the beginning // *Postgrad. Med.* — 1995. — Vol. 98(3). — P. 173-174, 179-182, 184.
38. Тузлукова Е. Б. Латексная аллергия: современный взгляд на проблему // *Доктр.ру.* — 2007. — № 3. — С. 26-31.



## Контактный дерматит

### Коды по МКБ-10:

- L23** Аллергический контактный дерматит.
- L23.0** Аллергический контактный дерматит, вызванный металлами.
- L23.1** Аллергический контактный дерматит, вызванный клеями и 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.
- L24** Простой раздражительный (ирритантный) контактный дерматит.
- L24.0** Простой раздражительный контактный дерматит, вызванный моющими средствами.
- L24.1** Простой раздражительный контактный дерматит, вызванный маслами и смазочными материалами.
- L24.2** Простой раздражительный контактный дерматит, вызванный растворителями.
- L24.3** Простой раздражительный контактный дерматит, вызванный косметическими средствами.
- L24.4** Простой раздражительный контактный дерматит, вызванный лекарственными средствами при их контакте с кожей.
- L24.5** Простой раздражительный контактный дерматит, вызванный другими химическими веществами.
- L24.6** Простой раздражительный контактный дерматит, вызванный пищевыми продуктами при их контакте с кожей.
- L24.7** Простой раздражительный контактный дерматит, вызванный растениями, кроме пищевых.
- L24.8** Простой раздражительный контактный дерматит, вызванный другими веществами.
- L24.9** Простой раздражительный 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 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.
- L27** Дерматит, вызванный веществами, принятыми внутрь.
- L27.0** Генерализованное высыпание на коже, вызванное лекарственными средствами и медикаментами.
- L27.1** Локализованное высыпание на коже, вызванное лекарственными средствами и медикаментами.
- L27.2** Дерматит, вызванный съеденной пищей.
- L27.8** Дерматит, вызванный другими веществами, принятыми внутрь.
- L27.9** Дерматит, вызванный неуточненными веществами, принятыми внутрь.
- L30** Другие дерматиты.
  - L30.8** Другой уточненный дерматит.
  - L30.9** Дерматит неуточненный.
- L56** Другие острые изменения кожи, вызванные ультрафиолетовым излучением.
  - L56.0** Лекарственная фототоксическая реакция.
  - L56.1** Лекарственная фотоаллергическая реакция.
  - L56.2** Фотоконтактный дерматит.
  - L56.3** Солнечная крапивница.
  - L56.8** Другие уточненные острые изменения кожи, вызванные ультрафиолетовым излучением.
  - L56.9** Острое изменение кожи, вызванное ультрафиолетовым излучением, неуточненное.

### 3.10.1. Особенности

КД — это воспалительное заболевание кожи, протекающее в острой фазе с образованием эритемы и везикул, а в хронической — с сухостью кожи и утолщением кожного покрова (лихенизацией).

КД наблюдается у 2–10% населения и у 15–20% общего числа больных с дерматологической патологией [55]. Частота развития аллергического КД увеличивается с возрастом [14, 15].

КД делится на ирритантный и аллергический. В некоторых случаях отличить один от другого достаточно сложно.

Ирритантный дерматит протекает по неиммунному механизму и состав-

ляет около 80% всех случаев КД. Заболевание развивается преимущественно у взрослых, контактирующих с профессиональными ирритантами: реакция появляется после контакта с причинно-значимым агентом и связана с прямым повреждением эпидермальных кератиноцитов [11].

Аллергический КД протекает по механизму ГЗТ (IV тип иммунных реакций), реакция возникает после предыдущей сенсибилизации к аллергену [16]. Было описано около 3000 химических веществ, способных вызывать аллергический КД.

### 3.10.2. Этиология

Наиболее частые причины аллергического и ирритантного КД (табл. 3.145): бальзам Перу, бензокаин, хлорамфеникол, хром, кобальта хлорид, этилендиамин, формаль-

дегид, меркаптобензотиазол, ртуть, неомицина сульфат, никеля сульфат, пенициллин, тимеросал, различные косметические средства, топические ГКС [18–21].

Основные аллергены, которые участвуют в развитии аллергического КД у детей: никель, топические антибиотики, химические консерванты, ароматизаторы и резиновые изделия [12].

Пищевые продукты, способные вызвать фито-/фотодерматит [48]: анис, морковь, сельдерей, инжир, лимон, лайм, петрушка, пастернак.

### 3.10.3. Патогенез

КД протекает по неаллергическим (ирритантный КД) или аллергическим (аллергический КД) механизмам.

Факторы, которые влияют на выраженность кожного ответа при контакте с причинно-значимым агентом, включают свойства агента (молекулярная масса, химическая потенция, концентрация и доза), особенности пациента (уровень сенсибилизации), область, интенсивность и длительность экспозиции (контакта) и состояние кожных покровов [13].

Более тонкие слои кожи (например, в области век, мочки уха, гениталий) более подвержены воздействию агента; напротив, области ладоней и подошв, где кожа толще, более устойчивы к развитию КД.

Большинство реакций при КД ограничено областью контакта с причинно-значимым агентом. Любое повреждение кожи нарушает целостность эпидермального барьера, в результате чего кожа в этом месте становится более подвержена воздействию ирритантов.

Ирритантный КД проявляется неиммунной прямой цитотоксической реакцией кожи в ответ на контакт с провоцирующим агентом. В воспалительном ответе участвуют цитокины (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-8, GM-CSF), секретируемые Т-лимфоцитами, и иммунные клетки, такие как макрофаги, нейтрофилы, естественные киллеры. Воспалительная реакция дозозависимая и обычно ограничена областью кожи, контактирующей с причинно-значимым агентом.

Аллергический КД развивается в течение двух последовательных фаз: сенсибилизации и активации. Сенсибилизация происходит при первичном контакте эпидермиса с причинно-значимым веществом и связана с секрецией кератиноцитами провоспалительных цитокинов и хемокинов. Аллергены контактируют в коже с клетками Лангерганса или другими дендритными клетками, которые, захватывая и перерабатывая антиген, попадают в лимфоузел. Здесь они представляют переработанный антиген Т-лимфоцитам CD4<sup>+</sup>, которые активируются и трансформируются в CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>-регуляторные и CD8<sup>+</sup>-эффекторные клетки. В этой фазе происходит сенсибилизация организма к аллергену, но количество Т-клеток еще недостаточно для развития клинически видимого ответа.

Во время фазы активации дендритные клетки представляют аллерген, повторно попавший в организм, сенсибилизированным к нему Т-лимфоцитам. Последние, секретируя IL-2 и IFN- $\gamma$ , активируют макрофаги с развитием клеточной инфильтрации. В результате через 18–96 ч развиваются признаки аллергического КД. Важную роль также играют цитокины макрофагов (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) и хемокины, выделяемые клетками инфильтрата. Хемокины являются хемоаттрактантами, привлекающими макрофаги и лимфоциты в очаг воспаления.

Вариант аллергического КД — фотоаллергический дерматит, развива-

## Аллергические заболевания

Таблица 3.145. Вещества со свойствами аллергена и содержащие их продукты [12, 55]

Группа аллергенов	Пример аллергена	Продукты, содержащие аллерген	Группы риска
Металлы (никель, кобальт, хром, алюминий)	Никель фосфат	Покрытые никелем предметы, ювелирные изделия, монеты, украшения	Работники производства, те, кто носит украшения
Резина и резиновые изделия (латекс, добавки к резине)	Латекс	Латексные перчатки, воздушные шары, презервативы и т.д.	Работники промышленных производств, медицинские работники
Местные ЛС (антибиотики, анестетики, ГКС и др.)	Неомицина сульфат Местные анестетики — прозаодные каинов	Косметические средства, вакцины, стоматолы Анестетики, спортивные крема, аэрозоли, суппозитории, краски для волос	Медицинские работники, пациенты с кожными и стоматологическими заболеваниями и т.д.
Косметические и парфюмерные средства (бальзам Перу, алкоголь, жиры, стабилизаторы, консерванты)	Тиомерсал Парабены Бальзам Перу	Консервант для инъекций, капель для глаз и носа, растворов для контактных линз Консерванты пшши, косметики, антибиотиков Пшша, косметика	У женщин чаще, чем у мужчин
Краски для волос, лаки (парафенилендиамин, сульфат и хлорид кобальта)	Кобальта хлорид	Цемент, краски, витамин В <sub>12</sub> , покрытые металлом предметы	Парикмахеры, работники промышленных производств
Синтетический клей, адгезивы (эпоксидный клей, смолы)	Эпоксидная смола	Покрытые эпоксидной смолой бытовые предметы, стюта, краска	Работники промышленных производств
Детергенты, мыла, консерванты	Форма льдегид	Синтетические резины, ткани, пластики	Лабораторные и медицинские работники, уборщицы, домохозяйки
Растения (ядовитый плющ, примула, хризантема)	Хризантема	Косметика, местные ЛС	Садовники, фермеры, цветоводы, те, кто применяет косметические или местные ЛС, содержащие эти растения

ется по иммунному механизму (IV тип реакций), когда фотосенсибилизация возникает под воздействием УФО длинными волнами (320–450 нм), что приводит к изменению молекулярной структуры причинно-значимого агента и началу его патологического действия [51]. У предрасположенных лиц симптомы появляются после постоянного контакта с сенсибилизирующими веществами (например, бергамотом,

красками, некоторыми пищевыми продуктами, топическими ЛС и другими фотоаллергенами) на протяжении длительного периода (до 1–3 нед.).

Фототоксический дерматит возникает под действием инородных химических веществ, контактирующих с кожей пациента эндогенно или экзогенно, в комбинации с экспозицией к УФ-лучам, что приводит к активации неиммунного повреждения клеток [52].

### 3.10.4. Классификация

- 1. Ограниченные местно-раздражающие реакции:** жжение и боль, появляющиеся через несколько минут после контакта с причинным фактором (например, использование косметических средств, пребывание на солнце), чаще на лице, при отсутствии других видимых изменений.
- 2. Острый ирритантный КД** (см. рис. 3.37): результат длительного действия одного сильного раздражающего фактора или короткого действия нескольких ирритантов.
- 3. Хронический (кумулятивный) ирритантный КД** (рис. 3.45): происходит из-за многократных повторных контактов со слабыми раздражителями (например, стиральным порошком, органическими растворителями, мылами, слабыми кислотами, воздействием низкой влажности, тепла) [22].
- 4. Аллергический КД** (рис. 3.46): возникает в случае предшествующей сенсибилизации иммунной системы к специфическому аллергену при повторном контакте с ним (фаза активации).
- 5. Фототоксический и фотоаллергический КД.** Аллергический фотодерматит — это разновидность дерматита, развивающегося при

контакте с химическими веществами (чаще ЛС — фотоаллергенов), которые становятся аллергенными только при активации под действием солнечного света и УФ-лучей [51]. Во многих случаях попытка отличить фотоаллергические и фототоксические реакции друг от друга представляет значительную трудность.

- 6. Фитодерматит** (рис. 3.47). Это вид дерматита, вызываемого контактом с растениями (химическими субстанциями растений, присутствующими в листьях, стебле, цветках, пыльце или корнях), например, семейств *Urticaceae*, *Compositae*, *Ranunculaceae* [22]. Аллергический фитодерматит могут вызывать следующие агенты, содержащиеся в растениях и продуктах из них: катехолы (используются в стоматологии, производстве мыла, парфюмерных изделий и масел, ванилина) и терпены (содержатся в цитрусовых, сельдерее, хризантемах, смоле).
- 7. Системный КД** (см. рис. 3.36): возникает редко, обычно после системного применения ЛС и с предшествующей топической (местной) сенсибилизацией к этому препарату в анамнезе [37, 38].



**Рис. 3.45.** Хроническая кумулятивная экзема кистей

3.10



**Рис. 3.46.** Аллергический контактный дерматит, развившийся у 10-летнего мальчика после контакта с многоножкой

Аллергические заболевания



**Рис. 3.47.** Фигодерматит, развившийся у пациента после контакта с ядовитым плющом

Некоторые авторы выделяют 13 основных типов аллергического и ирритантного КД [12]:

- Пеленочный дерматит (обычно возникает в возрасте 9–12 мес.) [22].
- Контактный хейлит [23].
- Контактный стоматит [24].
- Другие КД слизистых оболочек (конъюнктивит, баланит, вульвит) [23].
- Дерматит, связанный с ношением обуви [22, 25].
- Дерматит, связанный с ношением одежды [20, 22].
- Дерматит после контакта с краской [26].
- Дерматит, связанный с использованием изделий из пластика [74].
- Дерматит, связанный с использованием косметических средств [28].
- Дерматит, связанный с применением топических ГКС [29].
- Латексный дерматит (может быть связан с перекрестной реактивностью между латексом и фруктами; см. разд. «Аллергия на латексе») [30–32].
- Профессиональный дерматит [199].
- Дерматит дайверов (дерматит возникает из-за использования маски для ныряния, ласт и другой экипировки) [22].

### 3.10.5. Диагностика

Важно собрать подробный анамнез о наличии у пациента дома или на работе профессиональных или других факторов, приводящих к развитию ирритантного или аллергического дерматита, а также внимательно осмотреть пораженную область кожи.

На практике часто наблюдается многофакторная этиология дерматита, когда аллергены и другие раздражители вместе участвуют в развитии некоторых видов экземы, особенно экземы кистей и стоп.

#### Анамнез

Необходимо спросить пациента о связи между возникновением симптомов дерматита и контактом с водой, солнечными лучами, животными, узнать об использовании косметических и лекарственных средств, металлических украшений, растворителей, мыла, собрать аллергологический и профессиональный анамнез (профессиональные вредности, улучшение симптомов дерматита во вне рабочее время и т. д.).

Важным симптомом аллергического КД является зуд, при отсутствии которого этот диагноз маловероятен. После прекращения контакта с агентом дерматит быстро регрессирует. При повторном воздействии повреждающего вещества возникает новый эпизод заболевания. Интенсивность воспалительной реакции, как правило, нарастает от рецидива к рецидиву и в случае аллергического КД зависит от степени развившейся у больного сенсibilизации к данному аллергену, частоты контакта с ним.

#### Физикальное обследование

Выраженность симптомов КД зависит от стадии заболевания и момента обращения пациента. Острая стадия характеризуется эритемой, отеком и формированием везикул. Везикулы при аллергическом КД наполнены прозрачным трансудатом, который прорывается в подострой стадии и сопровождается образованием эрозий и мокнутием. В дальней-

шем везикулы сменяются папулами, образуются корки и шелушение с сопутствующим уменьшением эритемы и отека.

В хронической стадии аллергического КД преобладает шелушение и лихенизация (утолщение эпидермиса кожи с образованием на ней большого количества складок).

Область поражения кожи важна для установления диагноза, т. к. при КД она отражает область контакта с агентом. Наиболее часто поражается кожа век, лица, шеи, волосистой части головы, кистей, подмышечных впадин и нижних конечностей из-за частого контакта с наиболее распространенными раздражителями (табл. 3.146).

Таблица 3.146. Характерные области поражения кожи и слизистых оболочек в зависимости от вида агента [17, 18, 35, 36]

Область кожи	Причинно-значимые агенты
Лицо	Мыло, пудра для лица, косметические средства, парфюмерные изделия, очищающие крем и молочко, крем для бритья, лезвие бритвы, косметический лосьон до и после бритья, маска для небулайзера, крем от загара, топические ЛС
Волосистая часть головы	Лосьон для волос, краска для волос, средства против перхоти, средства для завивки волос, серьги, заколки для волос, головной убор
Лоб	Косметические средства, шампуни и лосьоны для волос и другие агенты, как и в случае с волосистой частью головы
Веки	Косметика для глаз и лица, очищающее молочко, крем для лица, тени для глаз, краска для ресниц, примочки и мази для глаз, контакт с пальцами
Уши	Серьги и пирсинг, подвески, наушники, Bluetooth-гарнитура для мобильного телефона, капли для ушей, топические ЛС
Губы и околоротовая область	Мази, губная помада, жвачка, зубная паста, пищевые продукты, табачный дым, латекс, металлы, пирсинг
Шея	Парфюмерные изделия, украшения (никель), одежда (особенно свитер)
Подмышечные впадины	Дезодоранты, крем для депиляции, настойки, топические ЛС, антисептические средства
Предплечье	Часы, металлические украшения, растения, настойки
Кисти	Косметические средства, лосьоны, крема (в т. ч. от загара), металлические украшения, металлы, растения, очищающие средства, мыло, резиновые и латексные перчатки, а также другие материалы из резины, кожи и латекса, топические ЛС
Туловище	Парфюмерные изделия, соли для ванны, косметические средства, металлические части одежды (кнопки, молнии и др.), ремень, застежка бюстгальтера, одежда из кожи, резины и латекса, краски, формалин, средства для душа, растения, топические ЛС
Гениталии	Пеленка для грудных детей, шорты, нижнее белье, топические антисептики, антибактериальные и противогрибковые ЛС, тампоны, презервативы, дезодоранты, латекс
Анальная область	Топические ЛС, суппозитории, мази
Бедро и голень	Чулки, нижнее белье, колготки, кожаная и резиновая одежда, крем для депиляции, топические ЛС, в т. ч. мази
Стопы	Обувь, в т. ч. резиновая, сандалии и шлепанцы для душа, настойки, пряжки, дезодоранты, топические ЛС

3.10

Аллергические заболевания



Фотоаллергические реакции возникают после повторного контакта с фотоаллергеном и воздействия солнечных лучей (УФО) и часто проявляются через несколько минут в виде уртикарных, эритематозных и/или экзематозных высыпаний с вовлечением в процесс других участков кожи, не подвергавшихся действию солнечного света [12].

Фототоксические реакции начинаются через 5–18 ч после пребывания на солнце и использования агента, их выраженность достигает максимума спустя 36–72 ч. Проявления фототоксического дерматита обычно связаны с образованием пигментации, эритемы и везикул [12].

**Веки.** Веки особенно подвержены действию агентов и развитию аллергического КД из-за минимального защитного барьера кожи, частого дотрагивания и постоянного аэрогенного контакта с irritантами. Наиболее частые провоцирующие агенты: лак для ногтей, косметические средства, наносимые на кожу кистей, лица и волосы. Использование шампуней, спреев для волос, косметики для лица и гелей может вызывать изолированный дерматит только в области век из-за более тонкого кожного покрова по сравнению с другими участками кожи лица и волосистой части головы.

**Лицо.** КД кожи лица часто возникает при переносе irritантов с других участков кожи. Другие важные причины дерматита кожи в области лица: косметические средства и духи.

**Волосистая часть головы.** Аллергический КД не часто возникает на волосистой части головы из-за более толстого кожного покрова по сравнению с другими участками тела. Дерматит может быть вызван использованием кра-

ски для волос, выпрямителей для волос, реже — шампуней [34].

**Шея.** Так же как и веки, кожа шеи высокореактивна и подвержена воздействию irritантов и аллергенов. Дерматит может возникать при использовании косметических средств, ювелирных изделий, ношении одежды [19].

**Кисти.** Более 50% всех случаев КД наблюдаются на верхних конечностях, особенно на кистях. Процесс чаще локализуется на тыльных поверхностях кистей, где кожа тоньше и чувствительность клеток Лангерганса выше по сравнению с ладонной поверхностью. Как irritантный, так и аллергический КД часто возникают на коже кистей, и попытки отличить их друг от друга обычно представляют значительные трудности. Irrитантный КД сопровождается образованием меньшего количества везикул, чем аллергический, и чаще локализуется на коже в области дистальных фаланг. Когда дерматит распространяется на кожу в области предплечья и сопровождается поражением кожи лица, необходимо исключить фотоаллергический или фототоксический процесс.

**Подмышечные впадины.** Наиболее частые агенты, вызывающие дерматит кожи подмышечной области: антиперспиранты (гидроксид алюминия), дезодоранты, краска, духи, гели для бритья.

**Нижние конечности.** Аллергический КД тыльной поверхности стопы может быть вызван различными компонентами обуви, например клеем, резиной, кожей.

### **Лабораторные и другие методы исследования**

Патч-тест — «золотой стандарт» в диагностике причинно-значимых

контактных аллергенов. С помощью патч-тестов пытаются воссоздать обстоятельства, которые привели к возникновению реакции [43, 44].

Патч-тест должен выполняться всем пациентам с подозрением на аллергический КД. Данный метод исследования также информативен для выявления перекрестных реакций или сопутствующей гиперчувствительности к дополнительным аллергенам [46] и латексу [45].

### Подготовка пациента

- Очень важно, чтобы кожа спины пациента была свободна от высыпаний дерматита, это позволит избежать ложноположительных результатов тестов. С другой стороны, если пациент пользуется МГК на коже в области спины в течение 2 дней до теста<sup>А</sup>, принимает системные ГКС или иммунодепрессанты, возрастает риск ложноотрицательных результатов [1, 3].
- Необходимо инструктировать пациента не мыться и не заниматься физической нагрузкой (во избежание потливости) на время проведения теста.
- Некоторые местные реакции, возникающие при проведении патч-тестов, представляют трудности для дифференцировки и интерпретации и могут ошибочно быть приняты за положительные результаты. Наиболее часто такие реакции вызваны никелем, кобальтом, солями калия.

### Патч-тесты (аппликационные тесты)

- Патч-тесты являются важным диагностическим методом у пациентов с подозрением на контактную аллергию и с персистирующей экземой<sup>А</sup>. Метод имеет высокую диагностическую значимость и безопасен для проведения, в т.ч. у детей с экзематозным процессом, особенно с экземой кожи кистей и век<sup>А</sup> [5, 6].

- Метод заключается в нанесении антигена (аллергена) на кожу в стандартизованных концентрациях на повязке со связывающим веществом. Наиболее часто для аппликации используется кожа спины между позвоночником и лопаткой из-за большей области, доступной для исследования, хотя в некоторых случаях возможна постановка тестов и на коже верхних конечностей.
- Оптимальное время оценки патч-тестов — 1–3 дня (обычно 24–48 ч). Через это время пациенты должны прийти к врачу для снятия тестовой повязки. Реакция оценивается через 30 мин после удаления патч-теста.
- Пациенту рекомендуется сохранять кожу сухой и прийти для повторной оценки теста на 3, 4 или 7-й день после первой аппликации. У 10% таких пациентов при повторной оценке наблюдаются положительные результаты<sup>А</sup> [1, 3, 11]. Часто положительные тесты появляются после 4-го дня на неомидин, тиксокортол, пивалат и никель.
- Чувствительность и специфичность патч-тестов составляет 70–80%<sup>А</sup> [10].
- Технику проведения, оценку результатов и ограничения метода см. в разд. «Диагностика аллергических заболеваний».

### Фотопатч-тесты

- Проведение данного вида тестов возможно при подозрении на фотоаллергический дерматит [53].
- Стандартный метод проведения включает аппликацию двух комплектов серий фотоаллергенов и других подозреваемых агентов на обе стороны верхней части спины. Одна сторона облучается УФ-лучами через 1–2 дня после нанесения. Оценка теста — еще через 2 дня. Точные интервалы и дозы УФО мо-

гут различаться в разных аллергологических центрах.

- Последующая оценка через 3 и 4 дня увеличивает частоту обнаружения положительных результатов.

### Открытые патч-тесты

- Используются для оценки потенциальных раздражителей, чаще всего при контактной крапивнице.
- Аппликации обычно осуществляются на коже предплечья, также возможно проведение тестов на верхненаружной части плеча или в области лопатки.
- Оценка проводится с регулярным интервалом в первые 30–60 мин, в дальнейшем — через 3–4 дня.

### Диагностика I типа реакций (IgE-связанных, ГНТ)

- В некоторых случаях реакции I типа могут протекать в совокупности с реакциями IV типа и сопровождаются симптомами аллергического, раздражительного и/или

атопического дерматита кистей (например, ГЗТ у пациентов с аллергией к латексу) [39].

- В этом случае для диагностики используется два вида тестов: кожные прик-тесты (в т.ч. прик-прик-тест) с аллергеном латекса [40, 41] и провокационный тест [1]. Провокационный тест заключается в аппликации на кожу пациента латексной перчатки, выдержанной в течение 20 мин в воде или физиологическом растворе.
- На практике предпочтение отдают прик-тестам из-за возможности развития анафилактической реакции при проведении провокационного теста<sup>А</sup> [1, 3].
- В некоторых случаях возможно определение IgE к латексу *in vitro* (РАСТ), хотя специфичность и чувствительность этого метода меньше, чем у прик-тестов [42].
- Кожные и провокационные тесты могут быть также полезны при профессиональном КД, например, у поваров и ветеринаров.

3.10

## 3.10.6. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика КД проводится с другими папуло-сквамозными формами дерматитов, а также между аллергическим и ир-

ритантным контактными дерматитами (табл. 3.147), между токсическим и аллергическим фотодерматитом [23] (табл. 3.148).

Таблица 3.147. Сравнительная характеристика раздражительного и аллергического контактного дерматита [11, 23]

Характеристика	Ирритантный КД	Аллергический КД
Доля от всех случаев КД	70–80%	20–30%
Механизм	Прямое повреждение тканей, неиммунный	Иммунный, ГЗТ
Гистологические находки	Спонгиоз	Спонгиоз
Проявления	При первичном контакте	При повторном контакте у sensibilized пациентов
Симптомы	Жжение, боль	Зуд
Признаки	Эритема, отек, трещины, буллы, десквамация	Эритема, отек, везикулы, папулы, лихенизация

Характеристика	Ирритантный КД	Аллергический КД
Область поражения	Только в области контакта	Может распространиться за область контакта
Время появления симптомов после контакта с агентами	От нескольких минут до нескольких часов	От нескольких часов до нескольких дней (обычно 24–72 ч)
Причинно-значимые агенты	Мыла, детергенты, кислоты, растворители	Металлы, косметические и лекарственные средства, консерванты, растительные яды и др.
Диагностические тесты	Отсутствуют	Патч-тест

\* Спонгиоз — экссудативное воспаление эпидермиса, при котором серозная жидкость скапливается в межклеточных пространствах шиповатого слоя, вследствие чего увеличиваются межклеточные лакуны.

Таблица 3.148. Сравнительная характеристика токсического и аллергического фотодерматита [51, 52]

Характеристика	Токсический фотодерматит	Аллергический фотодерматит
Распространение	Широкое	Редкое
Механизм развития	Неиммунное повреждение клеток	Иммунная сенсibilизация, Т-клеточный ответ (ГЗТ, IV тип реакций)
Клинические проявления	Солнечная эритема	Экзема
Путь поступления агента	Местный и системный (чаще)	Местный
Начало заболевания	От нескольких минут до нескольких дней после контакта	Через 12–24 ч после повторного контакта с аллергеном
Проявления при первом контакте	Есть	Отсутствуют, требуется период сенсibilизации
Длина волны при УФО	285–310 нм	320–450 нм
Доза ЛС	Дозозависимый	Дозонезависимый
<b>Проявления</b>		
Эритема	±/+++	±/+++
Отек	+ /+++	+++
Папулы/везикулы	±	++
Формирование булл	++/+++	+
Склонность к распространению процесса	Отсутствует	++
Ограниченные высыпания	++	±

Клиническая картина эндогенных форм дерматита, таких как атопический, нумулярный, дисгидротический или себорейный, может напоминать КД, особенно в хронической стадии.

Как АтД, так и КД могут быть экзематозными; тем не менее начало АтД обычно характерно для раннего детского возраста, в то время как КД редко возникает у детей. У некоторых пациентов АтД сопутствует КД[34].

АтД поражает симметричные области кожи, особенно разгибательные поверхности у грудных детей и сгибательные поверхности в старшем возрасте.

Себорейный дерматит сопровождается слабым или умеренным зудом и образованием эритематозных участков с фестончатыми краями и скоплением желтых жирных чешуек в области кожи век, крыльев носа и волосистой части головы.

Нумулярный дерматит выявляется как монетовидные экзематозные участки 2–10 см в диаметре на туловище или конечностях.

Для дисгидротической экземы характерно образование множественных мелких везикул 1–2 см в диаметре на

ладонной поверхности кистей и подошвенной поверхности стоп.

Другие сходные с КД заболевания кожи, с которыми нужно проводить дифференциальную диагностику: псориаз, грибковые инфекции, кожная Т-клеточная лимфома и волчанка.

### 3.10.7. Лечение и профилактика

Лечение и профилактика КД заключаются в защите кожи от действия раздражающих факторов, снижении клинических проявлений заболевания и предотвращении развития инфекционных осложнений. Основные положения терапии перечислены ниже.

1. Элиминация провоцирующих факторов и аллергенов и предотвращение повторного контакта с ними [22]. Лечение аллергических реакций на латекс начинается с немедленного удаления любого источника латекса из зоны прямого контакта пациента и уменьшение возможности контакта в будущем [30]. Пациенты с фото-дерматитом должны избегать длительного пребывания на солнце во время приема причинно-значимых ЛС. Таким пациентам рекомендуется использовать солнцезащитные крема [54].
2. Необходимо рекомендовать пациенту внимательно изучать состав продукта для определения возможного содержания в нем причинно-значимых агентов [19].
3. Необходимо использование защитных перчаток при контакте с раздражителями [9, 50].
4. Важно рекомендовать пациенту заменять изделия на альтернативные, не обладающие раздражающим свойством.
5. Иногда необходимо посетить рабочее место пациента<sup>В</sup> или связаться с

производителями изделий для определения раздражающих факторов и присутствия аллергенов [1, 3].

6. Эффективность профилактического применения защитных кремов перед контактом с ирритантами не доказана. С другой стороны, данные РКИ подтвердили эффективность использования заменителей мыла, а также косметических средств и кремов после контакта с раздражителями для снижения распространенности поражения кожи при КД<sup>А</sup>[8].
7. В острой стадии КД показано использование МГК (в виде лосьонов, кремов, гелей, мазей) коротким курсом (7–10 дней) на область поражения [29] (полный перечень и классификацию МГК, формы выпуска см. в разд. «Атопический дерматит»). Данные открытого проспективного РКИ продемонстрировали эффективность длительного использования мометазона фууроата при хронической экземе кистей<sup>В</sup> [7]. Показана эффективность местного применения такролимуса при аллергическом КД на никель [6, 47].
8. Терапия второй линии: PUVA-терапия, азатиоприн и циклоспорин используются при ГКС-резистентной экземе кистей. Есть данные нескольких РКИ, подтверждающих эффективность этих терапевтических методов<sup>В</sup> [56, 57].

9. В исследованиях получены многообещающие данные по клинической эффективности использования пероральных ретиноидов для лечения хронической экземы кистей<sup>В</sup> [5].
10. Существуют некоторые доказательства эффективности диеты с низким содержанием никеля у пациентов с сенсибилизацией к нему<sup>С</sup> [4]. Никель может содержаться в свежих или консервированных пищевых продуктах и напитках [48]: чечевице, ржаном хлебе, горохе, шоколаде и какао, арахисе, малине, сельди, джеме, картофеле, белом вине, коровьем молоке, спарже, пиве, масле, моркови, капусте, орехах, маргарине, гри-

бах, луке, устрицах, груше, кукурузе, изюме, сое, шпинате, землянике, чае, томатах, дрожжах и в некоторых других. Пациенты с аллергией на никель должны уменьшить потребление моркови, капусты, цветной капусты, огурцов, свежих фруктов, пива, кофе, вина.

11. Системные антигистаминные препараты могут применяться для уменьшения зуда.

Прогноз при легком течении КД зависит от степени элиминации аллергена. Если пациент сможет избегать контакта с провоцирующими факторами, заболевание будет оставаться в ремиссии.

3.10

## Литература

1. Bourke J., Coulson I. Guidelines for the management of contact dermatitis: an update // *Br. J. Dermatol.* — 2009. — Vol. 160. — P. 946–954.
2. Militello G., Jacob S. E., Crawford G. H. Allergic contact dermatitis in children // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2006. — Vol. 4. — P. 385–390.
3. Beattie P. E., Green C., Lowe G., Lewis-Jones M. S. Which children should use patch test? // *Clin. Exp. Dermatol.* — 2007. — Vol. 32. — P. 6–11.
4. Antico A., Soana R. Chronic allergic-like dermatopathies in nickel-sensitive patients. Results of dietary restrictions and challenge with nickel salts // *Allergy Asthma Proc.* — 1999. — Vol. 20. — P. 235–242.
5. Ruzika T., Lynde C. W. et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial // *Br. J. Dermatol.* — 2008. — Vol. 158. — P. 808–817.
6. Belsito D. V., Wilson D. C., Warshaw E. et al. A prospective randomised clinical trial of 0–1% tacrolimus ointment in a model of chronic allergic contact dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2006. — Vol. 55. — P. 40–46.
7. Veien N. K., Olholm Larsen P. et al. Long term, intermittent treatment of chronic eczema with mometasone furoate // *Br. J. Dermatol.* — 1999. — Vol. 140. — P. 882–886.
8. Lauharanta J., Ojajarvi J., Sarna S. et al. Prevention of dryness and eczema of the hands of hospital staff by emulsion cleansing instead of washing with soap // *J. Hosp. Infect.* — 1991. — Vol. 17. — P. 207–215.
9. Ramsing D. W., Agnew T. Effect of glove occlusion on humans skin. Long-term experimental exposure // *Contact Dermatitis.* — 1996. — Vol. 34. — P. 258–262.
10. Nethercott J. Positive predictive accuracy of patch tests // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1989. — Vol. 9. — P. 549–553.
11. Volcheck G. W. *Clinical Allergy: Diagnosis and Management.* Mayo Foundation for Medical Education and Research. — Abington: Humana Press, 2009.
12. Cantani A. *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology.* — Berlin: Springer, 2008.

13. Gaspari A. A. The role of keratinocytes in the pathophysiology of contact dermatitis // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1997. — Vol. 17. — P. 377-605.
14. Mortz C. G., Andersen K. E. Allergic contact dermatitis in children and adolescents // *Contact Dermatitis.* — 1999. — Vol. 41. — P. 121-130.
15. Sevilla A., Romaguera C., Vilaplana J., Botella R. Contact dermatitis in children // *Contact Dermatitis.* — 1994. — Vol. 30. — P. 292-294.
16. Kapsenberg M. L., Wierenga E. A., van der Heijden F. L. et al. Allergen-specific CD4+ T lymphocytes in contact dermatitis and atopic dermatitis. In: *Highlights in allergy and clinical immunology* / B. Wuthrich (ed.). — Bern: Hogrefe & Huber, 1992. — P. 242-246.
17. Barnetson R. S. C., Gawkrödger D. J. Eczema and contact dermatitis — pathophysiology. In: *Allergy / S.T. Holgate, M.K. Church (eds.)*. — London: Gower Medical Publishing, 1993. — P. 23.1-23.10.
18. Maibach H. I., Dannaker C. J., Lahti A. Contact skin allergy. In: *Allergy: principles and practice, 4th edn.* / E. Middleton Jr., C. E. Reed et al. (eds.). — St. Louis: C. V. Mosby, 1993. — P. 1605-1647.
19. De Groot A. C. Labelling cosmetics with their ingredients // *BMJ.* — 1990. — Vol. 300. — P. 1636-1638.
20. De Greef H., Dooms-Goossens A. Dermatite allergica da contatto in eta infantile in Belgio // *Pediatr. Dermatol. News.* — 1987. — Vol. 6. — P. 209-211.
21. Dotterud L. K., Falk E. S. Contact allergy in relation to hand eczema and atopic diseases in north Norwegian schoolchildren // *Acta Pediatr.* — 1995. — Vol. 84. — P. 402-406.
22. Angelini G., Meneghini C. L. Contact allergy in children // *Pediatr. Dermatol. News.* — 1987. — Vol. 6. — P. 195-204.
23. Meneghini C. L., Angelini G. Le dermatiti da contatto. — Rome: Lombardo Editore, 1982.
24. Veien N. K., Bachorst E., Hattel T., Lauerberg G. Stomatitis or systemically-induced contact dermatitis from metal wire in orthodontic materials // *Contact Dermatitis.* — 1994. — Vol. 30. — P. 210-213.
25. Trevisan G., Briscik E., Kokelj F. Shoe-induced contact cheilitis in children // *Pediatr. Dermatol. News.* — 1987. — Vol. 6. — P. 220-223.
26. Goodman M., Sulzberger M. Acquired specific hypersensitivity to simple chemicals, eczematous sensitivity to clothing and cosmetics, with special reference to dyes // *J. Allergy.* — 1938. — Vol. 9. — P. 136-157.
27. Fisher A. A. Adverse nail reactions and paresthesia from "photobonded acrylate sculptured nails" // *Cutis.* — 1990. — Vol. 45. — P. 293-294.
28. Lorenzi S., Vezzani C., Vincenzi C., Tosti A. Sensibilizzazione del alcol oleilico da cosmetici e medicinali topici // *Bull. Dermatol. Allergol. Prof.* — 1994. — Vol. 9. — P. 185-189.
29. Adams R. M. Recent advances in contact dermatitis // *Ann. Allergy.* — 1991. — Vol. 67. — P. 552-566.
30. Stern G. Uberempfindlichkeit gegen Kautschuk als Ursache von Urticaria and Quinckeschem Odem // *Klin. Wochenschr.* — 1927. — Vol. 6. — P. 1096-1097.
31. Truscott W. The industry perspective on latex // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1995. — Vol. 15. — P. 89-121.
32. Beezhold D. H., Hickey V. L., Kostyal D. A. et al. Lipid transfer protein from *Hevea brasiliensis* (Hev b 12), a cross-reactive latex protein // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2003. — Vol. 90. — P. 439-445.
33. Stingeni L., Lapomarda V., Assalve D., Caraffini S., Lisi P. Dermatite da contatto in eta adolescenziale // *G. Ital. Allergol. Immunol. Clin.* — 1995. — Vol. 5. — P. 91-94.
34. Cohen P. R., Cardullo A. C., Ruszkowski A. M., DeLeo V. A. Allergic contact dermatitis to nickel in children with atopic dermatitis // *Ann. Allergy.* — 1990. — Vol. 65. — P. 73-79.
35. Raika G. Allergic contact dermatitis in children // *Pediatr. Dermatol. News.* — 1987. — Vol. 6. — P. 205-208.
36. Andri L., Senna G. E., Faccioni F. et al. Patologia allergica in odontoiatria // *G. Ital. Allergol. Immunol. Clin.* — 1992. — Vol. 2. — P. 75-85.
37. Storrs F. J. Contact dermatitis caused by drugs // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1991. — Vol. 11. — P. 509-523.
38. Vervloet D., Charpin D., Pradal M. Atopy and drug allergy // *ACI News.* — 1992. — Vol. 4. — P. 43-48.
39. Sorva R., Suvilehto K., Juntunen-Backman K., Haahtela T. et al. Latex allergy in children with no known risk factor for latex sensitization // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 1995. — Vol. 6. — P. 36-38.
40. Novembre E., Bernardini R., Brizzi I. et al. The prevalence of latex allergy in children seen in a university hospital

- allergy clinic // *Allergy*. — 1997. — Vol. 50. — P. 101–105.
41. *Llatser R., Zambrano C., Guillaumet B.* Anaphylaxis to natural rubber latex in a girl with food allergy // *Pediatrics*. — 1994. — Vol. 94. — P. 736–737.
  42. *Slater J. E.* Latex allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1994. — Vol. 94. — P. 139–150.
  43. *Balato N., Patruano C., Lembo G., Auricchio L., Ayala F.* Dermatiti da contatto in eta pediatrica // *Med. Bambino*. — 1989. — Vol. 8. — P. 504–511, 554.
  44. *Fisher T. I., Hansen J., Kreilgerd B., Maibach H. I.* The science of patch test standardization // *Immunol. Clin. N. Am.* — 1989. — Vol. 9. — P. 417–434.
  45. *Sommer S., Wilkinson S. M., Beck M. H. et al.* Type IV hypersensitivity reactions to natural rubber latex: results of a multicentre study // *Br. J. Dermatol.* — 2002. — Vol. 146. — P. 114–117.
  46. *Nethercott J. R., Holness D. L.* The positive predictive value of patch tests in the evaluation of patients with suspected contact dermatitis // *Immunol. Clin. N. Am.* — 1989. — Vol. 9. — P. 549–554.
  47. *Lazarous M. C., Kerdel F. A.* Topical tacrolimus protopic // *Drugs Today (Barc.)* — 2002. — Vol. 38. — P. 7–15.
  48. *Ring J.* Dermatologic diseases secondary to food allergy and pseudoallergy // *Nestle Nutr. Workshop Ser.* — 1988. — Vol. 17. — P. 271–287.
  49. *Birmingham P. K., Suresh S.* Latex allergy in children: diagnosis and management // *Indian J. Pediatr.* — 1999. — Vol. 66. — P. 717–724.
  50. *Acciai M. C., Brusi C., Francalanci S., Gola M., Sertoli A.* Skin tests with fresh foods // *Contact Dermatitis*. — 1991. — Vol. 24. — P. 67–68.
  51. *DeLeo V. A.* Photocontact dermatitis // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1997. — Vol. 17. — P. 451–469.
  52. *Ring J., Przybilla B.* UV irradiation and allergy // *Allergologie*. — 1989. — Vol. 12. — P. 75–79.
  53. *Veien N. K., Krogdahl A.* Cutaneous vasculitis induced by food additives // *Acta Derm. Venereol.* — 1991. — Vol. 71. — P. 73–74.
  54. *Trevisi P., Vincenzi C., Chierogato C., Guerra L., Tosti A.* Sunscreen sensitization: a three-year study // *Dermatology*. — 1994. — Vol. 189. — P. 55–57.
  55. *Феденко Е. С., Сарычева Т. М.* Ценность использования аппликационной тест-системы Аллертест в дифференциальной диагностике аллергического контактного дерматита // *РАЖ*. — 2008. — № 5. — С. 36–40.
  56. *Scerri L.* Azathioprine in dermatological practice. An overview with special emphasis on its use in non-bullous inflammatory dermatoses // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1999. — Vol. 455. — P. 343–348.
  57. *Grundmann-Kollmann M., Behrens S., Podda M. et al.* Phototherapy for atopic eczema with narrow-band UVB // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1999. — Vol. 40(6 Pt. 1). — P. 995–997.



## Анафилаксия

### Коды по МКБ-10:

**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 лекарственное средство.

### 3.11.1. Особенности

Анафилаксия (чаще проявляющаяся в виде анафилактического и анафилактоидного шока, АШ) — быстроразвивающаяся тяжелая, угрожающая жизни реакция с различными системными проявлениями и механизмами, связанная с высвобождением медиаторов из тучных клеток и базофилов<sup>в</sup> [4, 5].

Термин «анафилаксия» (от греч. *α* — против и *phylaxis* — защита, иммунитет) впервые использован Portier и Richet в 1902 г. [30] для описания реакции (при проведении иммунизации), которая произошла после введения повторной дозы токсина морской анемоны и привела к смерти собаки. Первые упоминания об анафилактических реакциях встречались более 4600 лет назад [29].

Частота анафилактических реакций в странах Европы составляет 1–3 случая на 10 000 населения в год [7, 8], смертность — 0,65–2% среди всех пациентов с анафилаксией [9, 10]. В России из всех случаев анафилактической реакции АШ регистрируют у 4,4% пациентов [2].

АШ может развиваться в любом возрасте [11]. Атопия (особенно астма) — важный фактор риска развития заболевания [12]. Пероральный путь по-

ступления агента реже вызывает реакцию по сравнению с парентеральным. Симптомы анафилаксии при пероральном пути введения агента обычно менее тяжелые и развиваются спустя несколько часов.

Анафилаксия включает анафилактические (IgE-связанные) и анафилактоидные (IgE-несвязанные) реакции. Они одинаковы по клиническим проявлениям, но различаются по механизмам развития<sup>с</sup>. ВОЗ рекомендует использовать новую терминологию для описания анафилактических реакций: иммунные (IgE-связанные и IgE-несвязанные) и неиммунные [6] (табл. 3.149).

Таблица 3.149. Основные виды анафилаксии и анафилактоидных реакций

- Анафилаксия на пищевые продукты.
- Анафилаксия на латекс.
- Анафилаксия во время общей анестезии, в интраоперационный и послеоперационный периоды.
- Анафилаксия на семенную жидкость.
- Анафилаксия, вызванная физической нагрузкой.
- Идиопатическая анафилаксия.
- Анафилаксия при проведении АСИТ.
- Анафилаксия на ЛС.

Чем длиннее интервал после контакта с причинно-значимым агентом, тем ниже вероятность развития IgE-связанной анафилактической реакции, а чем раньше начинается анафилактическая реакция, тем больше вероятность ее иммунного характера и тем тяжелее она будет протекать<sup>С</sup> [1, 3, 5].

Важно уметь быстро распознавать симптомы и признаки начинающейся анафилаксии. Даже при сохраняющихся сомнениях в диагнозе обычно рекомендуется как можно более раннее применение эпинефрина (при первых признаках анафилаксии)<sup>С</sup>. Отсроченное введение эпинефрина может быть фактором риска фатальной анафилаксии [13].

Большинство анафилактических реакций протекает с кожными симптомами, но их отсутствие не исключает АШ. К другим часто вовлекаемым в патологический процесс системам относятся дыхательная, сердечно-сосудистая и гастроинтестинальная.

Своевременное восполнение объема циркулирующей жидкости коллоидными и кристаллоидными растворами и быстрая транспортировка пациента в стационар требуются при устойчивой к начальной терапии анафилактической реакции в амбулаторных условиях<sup>В</sup> [1-3].

После перенесенной анафилактической реакции остается риск возникновения таких реакций в будущем. Пациентов с анафилактической реакцией в анамнезе рекомендуется направлять на консультацию к аллергологу.

Клинически анафилаксия должна соответствовать одному из трех критериев (при развитии симптомов в течение нескольких минут — часов):

1. Острые симптомы, вовлекающие кожу и слизистые оболочки, и на-

личие одного из следующих признаков: поражение респираторной системы, гипотензия или нарушение функции одного из других органов.

2. Два или более признаков, появляющихся после контакта с подозреваемым аллергеном: гипотензия, респираторные симптомы, персистирующие гастроинтестинальные симптомы или вовлечение кожи и слизистых оболочек.

3. Гипотензия развивается после контакта пациента с установленным причинно-значимым аллергеном.

В некоторых случаях возможно развитие двухфазных форм анафилаксии: острый эпизод, сопровождающийся асимптомным периодом, и развитие повторной атаки спустя несколько часов [31, 32].

Факторы риска развития анафилаксии перечислены в табл. 3.150.

Таблица 3.150. Факторы риска развития анафилаксии [28, 38, 44]

- Возраст: анафилактические реакции у взрослых чаще бывают на антибиотики, другие ЛС, яд перепончатокрылых насекомых, а у детей — на пищевые продукты.
- Пол: у женщин анафилаксия чаще развивается на латекс и аспирин, у мужчин — на яд перепончатокрылых насекомых.
- Наличие атопии.
- Анафилактические реакции протекают более тяжело при парентеральном пути введения агента, чем при пероральном.
- Длительность, частота контакта и время, прошедшее с последнего контакта с агентом.
- Предыдущие анафилактические реакции в анамнезе.

### 3.11.2. Этиология

#### Иммунные IgE-связанные реакции

##### Лекарственные средства

- Большинство ЛС может вызывать IgE-связанную анафилаксию. Некоторые ЛС имеют низкую молекулярную массу и являются гаптенами, поэтому могут приводить к IgE-опосредованной анафилаксии только при соединении с белком-носителем<sup>В</sup> [1, 3].
- Чаще реакции возникают на пенициллин<sup>С</sup> и другие  $\beta$ -лактамы антибиотики [58]. Последние могут перекрестно реагировать с пенициллином. У пациентов с реакциями на пенициллин риск развития перекрестных реакций и анафилаксии на цефалоспорины крайне низок (1–2%) [14] (см. разд. «Лекарственная аллергия»).
- Карбапенемы перекрестно реагируют с пенициллином<sup>С</sup>. Частота реактивности на имипенем при прик-тестах у пациентов с аллергией на пенициллин составляет почти 50%. С другой стороны, перекрестная реактивность между пенициллином и азтреонамом не была подтверждена ни в лабораторных исследованиях, ни клинически. Применение цефтазидима может в некоторых случаях приводить к перекрестным реакциям за счет наличия общей боковой R-группы с азтреонамом<sup>В</sup> [1].
- Пенициллин может присутствовать в некоторых напитках, молоке и замороженном мясе как загрязнитель и способен вызывать реакцию у сенситивизированных пациентов, например, при употреблении молока, содержащего даже минимальные количества этого антибиотика [58].
- Аспирин и другие НПВС — вторая по частоте причина возникновения анафилаксии на ЛС<sup>С</sup> (реакции могут

протекать как по IgE-связанному, так и по другим иммунным механизмам) [110].

- Не  $\beta$ -лактамы антибиотики (аминогликозиды, метронидазол, сульфаметоксазол, триметоприм и ванкомицин) также могут вызывать IgE-связанные реакции у предрасположенных лиц [58].
- АШ может развиваться при использовании миорелаксантов, снотворных ЛС, коллоидных растворов и др. Миорелаксанты широко используются при оперативных вмешательствах, часто позволяя снизить дозу анестетика [57]. Анафилактические реакции вследствие применения миорелаксантов у детей составляют 70–80% всех иммунных реакций, возникающих во время анестезии [53]. Миорелаксанты обнаруживаются в некоторых пищевых продуктах, а также входят в состав определенных косметических средств, дезинфектантов [53].
- В литературе описаны IgE-связанные реакции на гормоны (адренокортикотропный гормон, кальцитонин, инсулин) и ферментные препараты (химопапанин, апротинин, стрептокиназа) [53, 54].

##### Латекс

- Контакт с изделиями из латекса (например, с перчатками) иногда может быть причиной АШ у сенситивизированных пациентов [60, 61]. К группам риска относятся медицинские работники, дети с spina bifida (28–57% случаев) [57] и аномалиями мочевого тракта, рабочие, контактирующие с изделиями из латекса, пациенты с перекрестной ПА, лица с многократными оперативными вмешательствами в анамнезе<sup>С</sup> [62] (см. разд. «Аллергия на латекс»).

**Яд перепончатокрылых насекомых**

- Яд перепончатокрылых насекомых также может вызывать IgE-связанную анафилаксию [15, 45] (см. разд. «Инсектная аллергия»).

**Пищевые продукты**

- Анафилактические реакции на пищу чаще всего протекают по механизму ГНТ. Симптомы могут быстро разрешаться, возвращаясь через несколько часов и/или при повторном приеме продукта питания<sup>А</sup>. Пищевые продукты, которые могут вызывать IgE-связанные анафилактические реакции во всех возрастных группах пациентов, включают арахис, орехи, рыбу и моллюсков (особенно креветок) [16]. У детей к таким пищевым продуктам также относятся яйца, соя и молоко<sup>С</sup> [47]. Количество пищевого продукта, достаточное для развития реакции, может быть разным, и в некоторых случаях достаточно микрограммов для появления симптомов анафилаксии. Были описаны случаи возникновения АШ из-за перекрестной реакции между некоторыми моллюсками и клещами домашней пыли (Der p) у сенсibilизированных к Der p астматиков при употреблении морепродуктов [48].
- В редких случаях пищевые добавки также могут вызывать АШ<sup>С</sup> [45]. E. Beaudouin и соавт. описали клинический случай развития анафилактической реакции после употребления йогурта [114]. Причиной реакции оказался кармин, естественный краситель, экстрагируемый из высушенных самок насекомых и добавляемый в пищевые продукты: леденцы, мороженое, выпечку, печенье, сиропы, ликеры, уксус, сыр, масло, йогурт, мясные деликатесы, колбасы, бульоны, джемы, икру.
- Некоторые молекулы, такие как паналлерген профилин, могут обуслов-

ливать возникновение перекрестных реакций (в т.ч. анафилактических), например, между фруктами и латексом, а также между пищей и пылью [43, 46].

- Иногда ПА вызывают не пищевые добавки и пища сама по себе, а содержащиеся в ней паразиты. В представленном M. Audicana и соавт. случае у больного периодически развивались тяжелые анафилактические реакции после употребления рыбы [115]. При этом виды рыб были различными, а реакция наблюдалась не всегда. Обследование показало, что у больного имелась аллергия на *Anisakis simplex* — паразит рыбы, обитающей в Северном море.

**Проведение иммунотерапии и кожного тестирования**

- Проведение подкожной АСИТ и кожного тестирования может сопровождаться IgE-связанной анафилаксией, хотя риск околофатальной или фатальной анафилаксии при АСИТ очень низок<sup>С</sup>. Частота фатальных реакций на фоне АСИТ составляет 1:2 500 000 инъекций [17–19]. Сообщено всего о 104 фатальных реакциях при проведении АСИТ и кожного тестирования с 1945 по 2001 г. [3]. Факторы риска развития АШ при АСИТ включают неконтролируемое течение БА<sup>С</sup>, сопутствующее применение  $\beta$ -блокаторов<sup>В</sup>, высоких доз аллергенов, ошибки в проведении иммунотерапии и отсутствие достаточного периода наблюдения за пациентами после инъекции [1–3].

**Аэроаллергены**

- Случаи развития анафилаксии при контакте с аэроаллергенами редки, но могут возникать в сезон пыления у пациентов с высокой сенсibilизацией к пыльце.

- Описан случай анафилактической реакции у 6-летней девочки с АД и респираторной аллергией в анамнезе при поездке на санях с лошадьми. Повторный контакт с аллергенами лошади вызвал у нее тяжелую анафилаксию [68].

### Реакции на белки семенной жидкости

- Были описаны IgE-связанные анафилактические реакции на белки человеческой семенной жидкости различной молекулярной массы<sup>8</sup> [102, 103].

### Реакции на вакцины

- В литературе есть указания на тяжелые реакции в результате вакцинации от гриппа, кори, краснухи, паротита, коклюша и столбняка [63, 64]. Реакции могли быть связаны с компонентами вакцин, например с желатином и неомицином [65].

### Иммунные IgE-независимые реакции

#### Переливание крови

- При переливании крови могут возникать реакции, связанные с активацией комплемента. Эти иммунные реакции происходят за счет формирования ЦИК, активации комплемента и образования анафилатоксинов (C3a, C4a, C5a), дегрануляции тучных клеток и базофилов при переливании крови и применении препаратов крови (например, в/в иммуноглобулина) [29, 39, 59]. Анафилатоксины приводят к сокращению гладких мышц сосудов, увеличению сосудистой проницаемости и бронхоспазму [34, 40, 66].

#### Физическая нагрузка

- Анафилаксия, связанная с физической нагрузкой (табл. 3.151) [49], — редкая форма анафилактической

реакции, которая бывает двух основных видов. При первом виде для возникновения реакции требуется как физическая нагрузка, так и предварительное употребление пищевого продукта (например, сельдерея, пшеницы) или применение ЛС (например, НПВС) [50]. У таких пациентов изолированная физическая нагрузка или изолированное применение ЛС/пищи не приводит к эпизоду анафилаксии [51]. Второй вид характеризуется интермиттирующими эпизодами анафилаксии во время физической нагрузки, независимыми от употребления пищи.

Таблица 3.151. Подтипы анафилактических реакций, связанных с физической нагрузкой [35, 50–52]

Подтипы анафилаксии	Характеристика
Классическая	10–15 мм уртикарии
Вариантная	1–3 мм уртикарии
Семейная	Наличие у родственников
Зависимая от приема любой пищи	Симптомы появляются после употребления любой пищи
Зависимая от приема специфической пищи	Симптомы появляются после употребления определенного пищевого продукта

#### Системный мастоцитоз

- Анафилаксия может быть проявлением системного мастоцитоза — заболевания, характеризующегося наличием избыточного количества тучных клеток в различных органах. У таких пациентов прием и применение алкоголя, ванкомицина, рентгеноконтрастных веществ, пищевых продуктов и других биологических агентов, а также ужаление перепончатокрылых насекомых могут приводить к прямой дегрануляции тучных клеток.

### Лекарственные средства

- Реакции на опиоидные анальгетики чаще протекают по IgE-несвязанному механизму или возникают из-за прямого действия ЛС на тучные клетки, что приводит к выделению медиаторов<sup>В</sup> [1, 3].

### Идиопатическая анафилаксия

- Идиопатическая анафилаксия — это синдром рецидивирующей анафилаксии, диагноз которого ставится при невозможности определения причинно-значимых триггеров после адекватного диагностического поиска [20, 21]. Идиопатическая анафилаксия может быть нечастой (< 6 эпизодов в год) или частой (> 6 эпизодов в год или 2 эпизода и более за последние 2 мес.) [21, 41, 42].

### Реакции с участием IgE-зависимого и IgE-независимого механизмов

#### Аспирин и другие НПВС

- Ранее считали, что анафилактические реакции, связанные с применением аспирина и других НПВС, протекают по IgE-независимому механизму (изменение метаболизма арахидоновой кислоты) [67]. Тем не менее к настоящему времени стало известно, что механизм анафилаксии после применения ЛС из этой группы близок к IgE-зависимому и реакция может развиваться после 2 случаев и более применения ЛС (контактов), необходимых для сенсibilизации [3, 40].

#### Переливание крови

- При переливании крови могут возникать различные системные реакции, как IgE-связанные, так и протекающие по другим механизмам<sup>В</sup> [1, 3].

#### Неиммунные реакции

Некоторые агенты (анальгетики, рентгеноконтрастные вещества, дек-

страны, протамина и ванкомицин) оказывают прямое неиммунное действие на тучные клетки, что приводит к высвобождению медиаторов [54].

Показано, что некоторые миорелаксанты могут вызывать неиммунный ответ с прямым выделением гистамина, а применение других опосредует развитие IgE-связанных реакций<sup>В</sup> [1].

Реакции на антибиотики и протамина, которые используются при оперативных вмешательствах, могут протекать как по иммунному, так и неиммунному механизму<sup>В</sup> [1, 3].

Возможные причины и частота развития анафилактических реакций приведены в табл. 3.152–3.154.

Таблица 3.152. Возможные причины анафилактических реакций

IgE-зависимые реакции
■ Пищевые продукты и добавки.
■ ЛС.
■ Ужаления/укусы насекомых (аллергены в яде, слюне).
■ Латекс.
■ Аспирин и другие НПВС.
■ Гормоны.
■ Ферменты.
■ Антисыворотки и вакцины.
■ Семенная жидкость.
■ АСИТ, проведение кожного тестирования.
IgE-независимые реакции
■ Рентгеноконтрастные вещества.
■ ЛС (миорелаксанты, опиоидные анальгетики, в/в иммуноглобулин).
■ Аспирин и другие НПВС (опосредованные через арахидоновый путь метаболизма).
■ Физическая нагрузка.
■ Анафилаксия при системном мастоцитозе.
■ Идиопатические факторы.
Неиммунные реакции
■ Некоторые ЛС, являющиеся гистаминолибераторами (анальгетики, рентгеноконтрастные вещества, декстраны, протамина и ванкомицин).

Таблица 3.153. Частота развития анафилактических реакций у детей в зависимости от вида причинно-значимого агента

Агент	Частота случаев	Ссылки
Пенициллин	От 1-5:10 000 до 1-7:1 000 000	[33, 34]
Миорелаксанты	1:4500	[35]
В/в анестетики	1:300-1:29 000	[36]
Декстран	1:383	[35]
Гемодиализ	1:1000-1:5000	[35]
В/в рентгеноконтрастные вещества	1:1000-1:14 000	[37]
АСИТ	Один фатальный случай на $12 \times 10^8$ инъекций	[35]
Яд перепончатокрылых насекомых	0,8-3%	[35]

3.11

Таблица 3.154. Непищевые агенты, часто вызывающие анафилаксию у детей и взрослых [35, 40, 41]

<b>Антибиотики</b>
Амфотерицин В, ампициллин, цефалоспорины, клиндамицин, канамицин, линкомицин, неомицин, нитрофураны, пенициллины, полимиксин В, стрептомицин, тетрациклины, ванкомицин
<b>Химиотерапевтические средства</b>
Аспарагиназа, блеомицин, цисплатин, циклофосфамид, циклоспорин, этопозид, метотрексат, винкристин, теннипозид
<b>Местные анестетики</b>
Лидокаин, прокаин, тетракаин
<b>Другие ЛС</b>
$\beta$ -блокаторы, $\beta$ -пропиолактон, аспирин, хлоргексидин, колхицин, дифенгидрамин, этамбутол, этилендиамин, ГКС, индометацин, другие НПВС, пенициллиназа, пентамидин, прокаинамид, сукцинилхолин, тиопентал натрия, триамтерен, тубокурарин
<b>Экстракты аллергенов (для АСИТ, кожных тестов)</b>
Эпидермис животных, грибковые аллергены, пыльца, амброзия
<b>Гормоны</b>
Адренокортикотропный гормон, эстрадиол, инсулин, паратгормон, прогестерон, релаксин, вазопрессин
<b>Макромолекулы</b>
Антилимфоцитарный глобулин, препараты крови, криопреципитат, декстран, гепарин, человеческий гамма-глобулин, протамин, цельная кровь
<b>Диагностические агенты</b>
Дехолин, флуоресцин, рентгеноконтрастные вещества, сульфобромосульфталенн
<b>Яд</b>
Перепончатокрылых насекомых, змей, «целующих клопов»
<b>Вакцины</b>
Дифтерийный анатоксин, вакцина от кори, гриппа, коклюша, краснухи, столбняка, тифа
<b>Витамины</b>
Фолиевая кислота, ниацин, тиамин, витамин В <sub>12</sub>

Аллергические заболевания

### 3.11.3. Патогенез

При дегрануляции тучных клеток и базофилов по IgE-связанным (IgE-антитела соединяются с высокоаффинными рецепторами клеток FcεRI) или IgE-несвязанным механизмам выделяются медиаторы (гистамин, лейкотриены, простагландины и фактор активации тромбоцитов), которые приводят к спазму гладких мышц в респираторном и желудочно-кишечном трактах, вазодилатации, увеличению сосудистой проницаемости и стимуляции чувствительных нервных окончаний [34].

Эти физиологические события отвечают за возникновение нескольких или всех классических симптомов анафилаксии: высыпаний, крапивницы/АО, зуда, бронхоспазма, отека гортани, абдоминальной боли, спазмов, тошноты, рвоты и диареи, чувства жара, страха смерти. Сопутствующие симптомы и признаки могут включать ринорею, дисфонию, металлический привкус во рту, головокружение, головную боль и др.

Снижение объема внутрисосудистой жидкости, вазодилатация и миокардиальная дисфункция могут привести к гипотензии, аритмии сердца и потере сознания.

К дополнительным медиаторам, способным активировать другие пути воспаления, относятся нейтральные протеазы (триптаза, химаза и карбоксипептидаза), протеогликаны (гепарин, хондроитинсульфат), хемокины и цитокины. Эти медиаторы приводят к активации калликреин-кининовой

системы, комплемента и коагуляции. Развитие и тяжесть анафилаксии также зависят от выраженности ответа клеток, на которые воздействуют данные медиаторы.

IL-4 и IL-13 считаются важными цитокинами, ответственными за начальный синтез антител и воспалительный клеточный ответ при анафилаксии.

Эффект гистамина проявляется за счет связывания с гистаминовыми рецепторами H<sub>1</sub> и H<sub>2</sub>. Активация обоих типов рецепторов приводит к вазодилатации и гипотензии. Активация только H<sub>1</sub>-рецепторов приводит к сужению сосудов (особенно коронарной артерии), тахикардии, увеличению сосудистой проницаемости (и снижению внутрисосудистого объема жидкости), зуду, бронхоспазму и ринорее. H<sub>2</sub>-рецепторы отвечают за увеличение сокращений желудочков и предсердий, атриальную хронотропию и вазодилатацию коронарной артерии. Клиническая значимость активации H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина у человека пока остается неизвестной.

При анафилактоидных реакциях (IgE-несвязанных) высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов происходит при прямом действии причинных агентов.

Некоторые авторы разделяют анафилактические реакции на три группы в зависимости от наиболее частых причин: с известным механизмом, анафилактоидные реакции и идиопатическая анафилаксия [35].

### 3.11.4. Классификация

1. В зависимости от распространения анафилактические реакции могут быть местными или системными [72]. Местные реакции проявляются в первую очередь в области попадания при-

чинно-значимого антигена, например развитие отека кишки в случае пищевой анафилаксии. Системные реакции вовлекают одну или более систем с нарастающей быстротой.





**КНИГИ ПО МЕДИЦИНЕ**

allmed.pro

**ALLMED.PRO/BOOKS**

[allmed.pro/books](https://allmed.pro/books)

2. По степени тяжести [2] выделяют четыре степени анафилактического шока (табл. 3.155). Степень тяжести анафилаксии определяется выраженностью гемодинамических нарушений.
3. По характеру течения [2, 31] анафилаксия (АШ) может быть острой злокачественной, острой доброкачественной, затяжной, рецидивирующей (например, двухфазной), abortивной.

Таблица 3.155. Классификация анафилактической реакции (шока) по степени тяжести [2]

Критерий	I степень	II степень	III степень	IV степень
АД	Ниже нормы на 30–40 мм рт. ст.	90–60/40 мм рт. ст. и ниже	Систолическое АД 60–40 мм рт. ст., диастолическое может не определяться	Не определяется
Сознание	В сознании, возможно беспокойство, возбуждение, страх смерти	Возможна потеря сознания, оглушенность	Возможна потеря сознания	Немедленная потеря сознания
При аускультации	Возможны хрипы в легких	Обычно хрипы в легких	Обычно хрипы в легких	Дыхание не выслушивается
Эффект от противошоковой терапии	Хороший	Обычно хороший	Терапия малоэффективна	Практически отсутствует

3.11

Острое злокачественное течение анафилаксии характеризуется острым началом, быстрым падением АД, нарушением сознания, выраженными симптомами дыхательной недостаточности, резистентностью к противошоковой терапии и высокой вероятностью фатального исхода.

При остром доброкачественном течении АД снижается постепенно и умеренно, функция легких нарушается также умеренно, а пациент может быть в оглушенном или сопорозном состоянии; ответ на терапию в этом случае обычно хороший, а исход благоприятный.

При затяжном течении анафилактической реакции обычно наблюдается медленное восстановление АД, поэтому в данном случае необходимо длительное (иногда в течение нескольких дней) введение адреномиметиков (эпинефрин) с постепенной отменой.

Для рецидивирующей формы АШ характерно волнообразное течение, состоящее из двух и более фаз, с повторными отсроченными эпизодами гипотензии и других симптомов анафилаксии через 4–6 ч и более после купирования первичной реакции.

Abortивное течение анафилаксии характеризуется минимальными гемодинамическими нарушениями и быстрым купированием реакции.

1. В зависимости от проявлений шок может быть гемодинамическим, асфиксическим, абдоминальным, церебральным, с сопутствующим поражением кожи и слизистых оболочек.
2. В зависимости от частоты рецидивов АШ может быть часто рецидивирующим (более 6 эпизодов в год или 2 и более в течение 2 мес.) и не часто рецидивирующим (менее 6 эпизодов в год или 2 и менее в течение 2 мес.) [75].

### 3.11.5. Диагностика

#### Анамнез

Необходимо (табл. 3.156 и 3.157):

- Собрать подробный анамнез, особенно у пациентов с предыдущим эпизодом анафилаксии в анамнезе<sup>c</sup> [76].
- Подробно расспросить пациента, с чем он связывает начало реакции (с употреблением пищевого продукта/приемом ЛС/контактом с латексом и т. д.). Информация может быть получена не только от пациента, но и от членов его семьи или других свидетелей реакции.
- Узнать точную последовательность и время возникновения симптомов, уделяя особое внимание кардиореспираторным симптомам.
- Выяснить подробный список всех принимаемых за несколько часов до реакции ЛС и пищевых продуктов. Кроме того, полезную информацию может дать состав пищевого продукта, приведенный на этикетке. Некоторые дополнительные субстанции (например, кармин), содержащиеся в продукте, могут служить провоцирующими факторами анафилаксии.
- Узнать, был ли пациент ужален/ укушен насекомым.
- Выяснить, была ли физическая нагрузка до начала реакции.
- Узнать наличие связи между реакцией и воздействием тепла, холода и менструальным циклом.

Идиопатический АШ — диагноз исключения. Он должен выставляться только после того, когда все другие причины анафилаксии и дифференциальные диагнозы не подтвердились. Перед тем как определять анафилактогенную реакцию как идиопатическую, необходимо проведение лабораторных исследований для исключения системных

заболеваний, например таких, как системный мастоцитоз<sup>c</sup> [107, 108].

Таблица 3.156. Когда необходима консультация аллерголога?

1. Сомнение в диагнозе.
2. Рецидивирующие симптомы или тяжело поддающиеся контролю.
3. Необходима помощь в оценке терапевтического плана, касающегося применяемых ЛС и их побочных эффектов.
4. Необходима помощь в диагностике или терапии IgE-связанных реакций либо определении причинно-значимых аллергенов.
5. Пациент является кандидатом для десенсибилизации или иммунотерапии.
6. Пациенту требуется ежедневный прием препаратов для предотвращения возникновения симптомов.
7. Пациенту требуется обучение по поводу элиминации триггеров или плана лечения.
8. Необходима помощь с новым видом лечения.
9. Цели лечения не были достигнуты.
10. Желание пациента.

Таблица 3.157. Оценка риска/установление диагноза

- Подробный анамнез пациента.
- Симптомы реакции.
- Диагностические тесты *in vivo* (прик-тесты, провокационные тесты с пищевыми продуктами).
- Лабораторные тесты *in vitro* (например, определение триптазы сыворотки крови, специфических IgE).

Пациенты часто описывают первые признаки АШ как страх смерти, сопровождаемый зудом и высыпаниями. В дальнейшем в процесс могут вовлекаться различные органы и системы [45, 73]:

- Кожа/слизистые оболочки — высыпания, крапивница, АО, зуд, жар.
- Дыхательная система — заложенность носа, ринорея, чувство отека горла, хрипы, затруднение дыхания, кашель, осиплость голоса.

- Сердечно-сосудистая система — головокружение, слабость, потеря сознания, боль в груди.
- ЖКТ — дисфагия, тошнота, рвота, диарея, спазмы.
- Неврологические симптомы — головная боль, слабость, «туман перед глазами».
- Другие — металлический привкус во рту, страх смерти.

Симптомы анафилаксии обычно появляются через 5–30 мин после парентерального поступления причинно-значимого аллергена, но иногда АШ может развиваться в течение нескольких секунд [69]. При пероральном поступлении аллергена симптомы появляются от нескольких минут до часа. В редких случаях отсроченных реакций симптомы наблюдаются спустя несколько часов.

Анафилаксия может начинаться с легких кожных проявлений и быстро прогрессировать до угрожающих жизни респираторных или сердечно-сосудистых манифестаций [41]. Около 90% анафилактических реакций сопровождаются крапивницей и АО. Респираторные симптомы — вторые по частоте проявления при анафилаксии (около 50% пациентов). Поражение сердечно-сосудистой системы встречается примерно у 30–35% пациентов с АШ, а ЖКТ — в 25–30% анафилактических реакций [28] (табл. 3.158).

Двухфазная анафилактическая реакция возникает у 20% пациентов с АШ и вторая фаза характеризуется отсроченным началом (обычно через 1–72 ч после разрешения начального эпизода) [28, 47].

Обычно чем раньше начинается анафилактическая реакция после контакта с агентом, тем тяжелее она будет протекать.

АШ, развивающийся во время анестезии, может проявляться падением АД, бронхиальной обструкцией, кожны-

ми высыпаниями, отеком, гиперемией кожных покровов<sup>С</sup> [53, 54]. Часто трудно провести дифференциальную диагностику между иммунными, неиммунными реакциями и фармакологическими эффектами на различные ЛС, применяемые во время общей анестезии<sup>В</sup> [1, 3, 5].

**Таблица 3.158.** Частота возникновения симптомов и признаков анафилаксии в зависимости от пораженной системы органов [1, 34, 71, 74]

Признаки и симптомы	Частота, %
<b>Кожа/слизистые оболочки</b>	
Крапивница и АО	85–90
Высыпания различного характера	45–55
Зуд без высыпаний	2–5
<b>Дыхательная система</b>	
Диспноэ, хрипы	45–50
АО верхних дыхательных путей	50–60
Ринит	15–20
<b>Другие</b>	
Головокружение, гипотензия	30–35
Тошнота, рвота, диарея, абдоминальная боль	25–30
Головная боль	5–8
Боль за грудиной	4–6

Местные анестетики, которые часто используются в стоматологии, могут приводить к возникновению местных и системных реакций, редко бывающих аллергическими [55] и часто осложняющихся реакциями на латексные перчатки [56].

Первыми симптомами анафилаксии, связанной с физической нагрузкой, чаще всего являются зуд, жар, эритема, крапивница, АО. Дальнейшее прогрессирование эпизода вовлекает ЖКТ, приводит к отеку гортани и резкому снижению АД<sup>В</sup>. Анафилаксия, вызванная физической нагрузкой, может проявляться при сочетанном употреблении/приеме до или после пищевых продуктов (например, пшеничного хлеба) или ЛС (например, аспирина)<sup>С</sup> [35].

При пищевой анафилаксии предвестником реакции может быть зуд в ротовой полости, отек губ и языка, крапивница, боль в животе, тошнота, диарея [70].

### Физикальное обследование

Симптомы, на которые необходимо обратить внимание при физикальном обследовании пациента, перечислены ниже.

**Дыхательная система.** Тяжелый АО языка, гортани и губ может приводить к обструкции дыхательных путей. При отеке гортани возможно появление стридорозного дыхания, потери голоса, осиплости, дисфонии. Характерны бронхоспазм, гиперсекреция слизи, выраженный отек в различных отделах дыхательных путей. Гипоксия может привести к нарушению сознания.

**Сердечно-сосудистая система.** Тахикардия наблюдается у  $1/4$  пациентов как компенсаторный ответ на снижение внутрисосудистого объема или в ответ на выделение катехоламинов. В некоторых случаях возможна брадикардия [85]. Также характерна гипотензия, иногда потеря сознания.

**Кожные проявления.** При быстро прогрессирующем АШ кожные проявления могут отсутствовать или присоединиться позже. Для АШ характерна крапивница, появляющаяся в любой области тела, часто локализующаяся на поверхностных слоях кожи ладоней, подошв и внутренней поверхности бедер, и АО гортани, губ, век, гениталий и/или верхних и нижних конечностей.

**ЖКТ.** Характерна диарея и рвота.

### Лабораторная диагностика

Анафилаксия — клинический диагноз, основанный в первую очередь

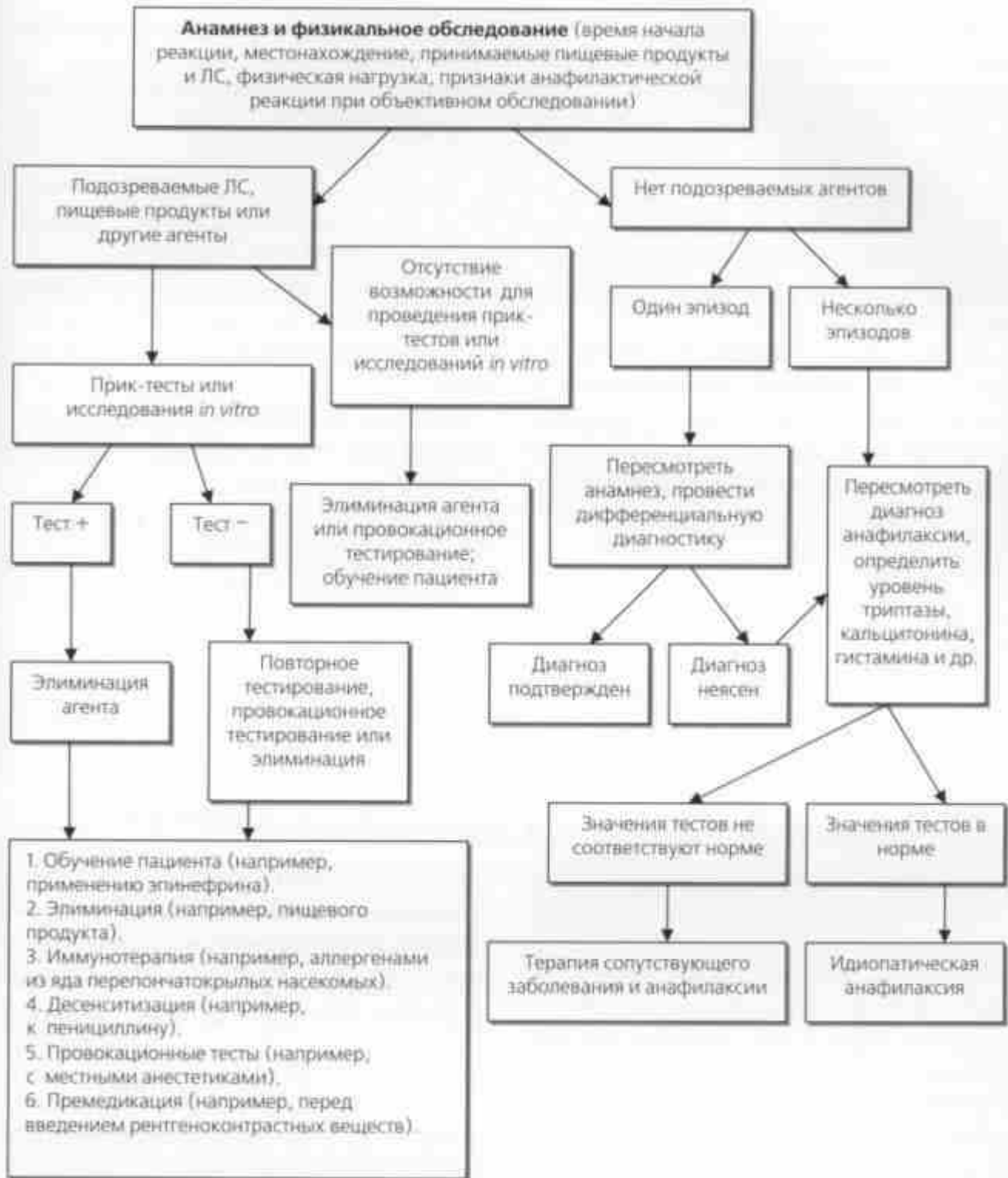
на системных проявлениях и данных анамнеза. В большинстве случаев лабораторные исследования не требуются и оказываются мало полезны [3] (рис. 3.48).

При неясном диагнозе, особенно в случае рецидивирующей анафилаксии или для исключения другой патологии, возможно проведение ограниченного спектра обследований. К ним относятся измерение уровня гистамина плазмы, метаболитов гистамина в моче или уровня сывороточной триптазы в течение небольшого промежутка времени после эпизода анафилаксии [5].

Уровень гистамина плазмы повышается в течение 10 мин после начала заболевания и снижается спустя 30 мин. Активность сывороточной триптазы ( $\beta$ -форма) увеличивается, достигает пика через 60–90 мин после начала эпизода анафилаксии и может оставаться повышенной на протяжении 5 ч [22].

Триптаза имеет две формы:  $\alpha$  и  $\beta$ . При этом  $\alpha$ -триптаза секретируется постоянно, а  $\beta$ -триптаза выделяется только во время эпизодов дегрануляции тучных клеток. У пациентов с мастоцитозом отмечается постоянно повышенная активность  $\alpha$ -триптазы по сравнению со здоровыми лицами и пациентами с анафилаксией. Во время анафилактической реакции  $\beta$ -триптаза секретируется в больших количествах у всех пациентов. Тем не менее нормальная активность общей триптазы не позволяет полностью исключить возможную анафилактическую реакцию [77, 78].

В некоторых случаях в период ремиссии заболевания при подозрении на действие какого-либо причинно-значимого аллергена возможно проведение специфического аллергологического обследования (прик-тестирование, определение специфических IgE, провокационные тесты, ведение дневника)<sup>8</sup>. Ведение дневника — лучший



3.11

Рис. 3.48. Алгоритм диагностики при анафилактической реакции [28]

способ для определения причинно-значимого агента (например, ЛС или пищевого продукта). Выполнение прик-тестов и определение специфических IgE требуются при подозрении на следующие аллергены: пищевые, яд перепончатокрылых насекомых, латекс, пенициллин, реже — некоторые другие ЛС [58, 60, 79, 80].

У пациентов из группы риска или с аллергией к латексу в анамнезе должны проводиться кожные прик-тесты с аллергеном латекса или определение специфических IgE к нему *in vitro* (менее чувствительный метод)<sup>c</sup> [101]. После подтверждения диагноза латексной аллергии необходимо избегать контакта с любыми изделиями из латекса [60].

В исследованиях описана возможность подтверждения аллергии на тиропентал с помощью кожных тестов<sup>В</sup> [1].

Диагноз анафилаксии на контакт со спермой человека подтверждается с помощью кожного тестирования и/или определения специфических IgE, используя реагенты, полученные из компонентов фракций семенной жидкости<sup>С</sup> [1].

Важно правильно определить время проведения кожного тестирования у пациентов с анафилаксией. Тестирование в так называемую защитную фазу (до 4 нед. после эпизода анафилаксии)

может дать ложноотрицательные результаты.

Двойные или одиночные слепые плацебо-контролируемые провокационные тесты с подозреваемыми пищевыми продуктами могут проводиться только в условиях аллергологического стационара<sup>В</sup> [99, 100].

Уровень кальцитонина крови может увеличиваться при мастоцитозе и медуллярной карциноме щитовидной железы.

Биопсия костного мозга может потребоваться в случае подозрения на системный мастоцитоз.

3.11

### 3.11.6. Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с заболеваниями, сопровождающимися артериальной гипотензией, нарушением дыхания и сознания, некоторыми кожными заболеваниями: кардиогенным шоком, острой сердечно-сосудистой недостаточностью, инфарктом миокарда, обмороками, тромбозом легочной артерии, эпилепсией, солнечным и тепловым ударами, гипогликемией, гиповолемией, передозировкой ЛС, аспирацией, септическим шоком, психическими нарушениями, системным мастоцитозом и др. (табл. 3.159 и 3.160).

При других формах шока (геморрагическом, кардиогенном или эндотоксическом) в большинстве случаев кожные проявления (зуд, крапивница, АО), связанные с выделением гистамина, будут отсутствовать.

Таблица 3.159. Причины, которые необходимо исключить при проведении дифференциальной диагностики между идиопатической анафилаксией и другими состояниями и заболеваниями со сходной клинической картиной [81]

- Известные причины анафилаксии (IgE-связанные, IgE-несвязанные, пищевые продукты, физическая нагрузка, ЛС, латекс).
- Карциноид.
- Хроническая идиопатическая крапивница и АО.
- Наследственный АО.
- Синдром Мюнхгаузена, осложненный анафилаксией.
- Панические атаки.
- Феохромоцитома.
- Тяжелая астма.
- Системный мастоцитоз.

Таблица 3.160. Дифференциальная диагностика между анафилаксией, связанной с физической нагрузкой, и холинергической крапивницей [51]

Физическая анафилаксия	Холинергическая крапивница
Волдыри 10–15 мм	Волдыри 1–3 мм
Стридор и отек гортани	Возможны бронхоспазм, хрипы, затруднение дыхания
Характерно снижение АД	Снижение АД нехарактерно
Развивается только при физической нагрузке	Провоцируется теплом, стрессом, физической нагрузкой и т. д.

3.11

### 3.11.7. Лечение

Анафилаксия — заболевание, требующее немедленного распознавания и медицинского вмешательства [23, 24] (табл. 3.161, рис. 3.49). Начальное (немедленное) лечение (например, введение эпинефрина) для всех форм анафилаксии, в т. ч. идиопатической и анафилактоидных реакций, одинаково [82].

Таблица 3.161. Терапия анафилаксии [28, 84]

Начальные действия
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Оценка дыхания и проходимости дыхательных путей.</li> <li>■ Измерение АД, пульса.</li> <li>■ Оценка сознания.</li> <li>■ Уложить пациента на спину, поднять ноги.</li> </ul>
Терапия
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Эпинефрин (в/м в латеральную поверхность бедра).</li> <li>■ Кислородотерапия.</li> </ul>

#### Дополнительное лечение в зависимости от тяжести процесса

- Замещающие жидкости.
- $H_1$ -,  $H_2$ -блокаторы.
- Вазопрессоры.
- ГКС.
- Глюкагон.
- Атропин.
- Сальбутамол через небулайзер.

Цель лечения — полное выздоровление или восстановление трудоспособности.

Показания к госпитализации: абсолютные, АШ любой степени тяжести.

1. По возможности убрать источник аллергена (например, удалить жало насекомого или прекратить инфузию ЛС). Если анафилаксия возникла после АСИТ, введения ЛС или ужаления насекомых, необходимо наложить жгут выше места инъекции (ужаления) и обколоть это ме-



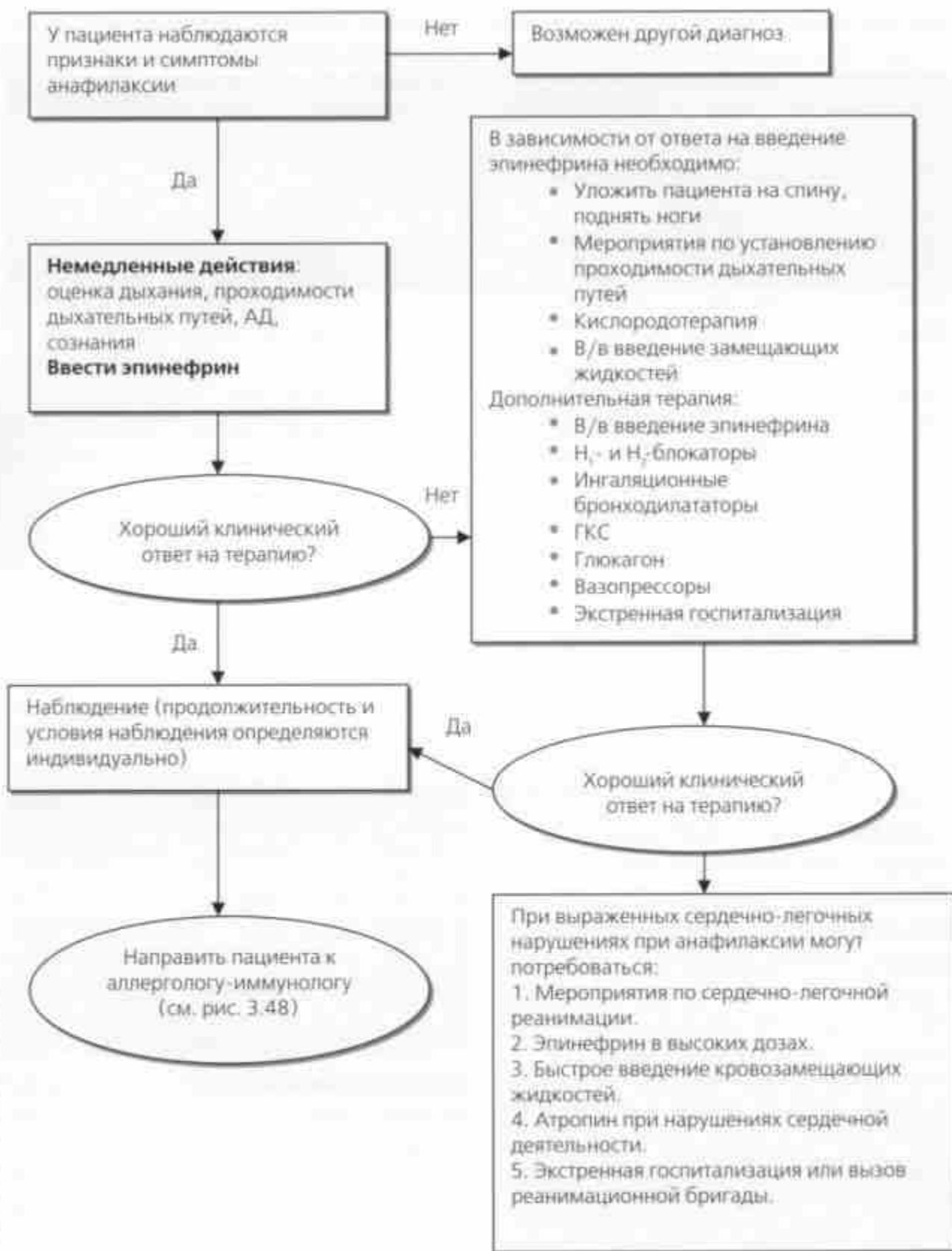


Рис. 3.49. Алгоритм терапии анафилактоической реакции [1]

сто 0,1 мл 0,1% раствора эпинефрина с добавлением 4–5 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

2. Проверить сознание, измерить АД, пульс и провести оксиметрию. При оста-

новке дыхания и кровообращения проводят сердечно-легочную реанимацию [75].

3. Ввести эпинефрин (адреналин) в/м немедленно [24, 25]. Эпинефрин поддерживает АД, является антагонистом

выделенных медиаторов и угнетает будущую секрецию медиаторов из тучных клеток и базофилов. Эпинефрин является препаратом выбора при АШ, обычно хорошо переносится и является потенциальным спасающим жизнь препаратом<sup>8</sup> [86–88]. Начальная доза (0,03–0,5 мл 0,1% раствора эпинефрина в зависимости от массы тела) может повторяться по потребности в зависимости от ответа. В/м введение эпинефрина (предпочтительнее в переднелатеральную поверхность бедра, в *vastus lateralis*) приводит к более быстрому увеличению максимальной концентрации эпинефрина по сравнению с в/м или п/к введением в дельтовидную мышцу [26]. Инъекции эпинефрина можно осуществлять каждые 5 мин и чаще при необходимости контроля симптомов анафилаксии и потребности в повышении АД.

**4.** Уложить больного на спину с поднятыми ногами, обеспечить проходимость дыхательных путей, начать оксигенотерапию (со скоростью подачи увлажненного кислорода 5–10 л/мин). В случае нарушения проходимости дыхательных путей корнем языка выполняют тройной прием Сафара: в положении больного лежа на спине ему переразгибают голову в атлантозатылочном суставе, выводят вперед и вверх нижнюю челюсть, приоткрывают рот; при возможности вводят воздуховод или интубационную трубку. В случае прогрессирующего отека гортани необходима эндотрахеальная интубация, при невозможности — крикотиреотомия или трахеостомия. Показаниями для перевода на искусственную вентиляцию легких служат отек гортани и трахеи, стойкий бронхоспазм с развитием дыхательной недостаточности, некупируемая гипотония, отек легких, нарушение сознания, развитие коагулопатического кровотечения. Для обеспечения адекватной легочной вентиляции необходимо отса-

сывать накопившийся секрет из трахеи и ротовой полости.

**5.** Стандартная терапия АШ также включает использование антигистаминных препаратов и ГКС. Однако антигистаминные препараты характеризуются более медленным началом действия, чем эпинефрин, и минимальным влиянием на АД, поэтому не должны использоваться в качестве монотерапии (только как дополнительная терапия к эпинефрину). Предпочтительно использование как  $H_1$ -, так и  $H_2$ -блокаторов (например, дифенгидрамин + ранитидин), т.к. исследования показали, что комбинация этих препаратов дает более выраженный эффект по сравнению с изолированным использованием  $H_1$ -блокаторов [89, 90]. Следует также предпочитать в/в введение антигистаминных препаратов, хотя пероральное или в/м их использование возможно при легком течении анафилаксии [1].

У ГКС отсутствует немедленный эффект на проявления анафилаксии, но их применение в ранние сроки препятствует развитию потенциальной поздней фазы [91]. Некоторые авторы рекомендуют ГКС-терапию для всех пациентов с анафилаксией [3]. Выбор препарата не принципиален: дексаметазон в/в капельно в начальной дозе 8–32 мг; гидрокортизон в/в капельно в начальной дозе 250 мг, преднизолон в/в струйно в начальной дозе 90–120 мг; бетаметазон в/в капельно в начальной дозе 8–32 мг. Применяют средние дозы ЛС. Длительность применения и дозы ГКС зависят от степени тяжести и причин, которые привели к развитию АШ. Отмену ГКС осуществляют постепенно на основании объективных признаков стабилизации состояния пациента.

**6.** Необходимо установить в/в доступ для введения дополнительных ЛС и замещающих жидкостей для поддержания АД при потребности [95].

В некоторых случаях может быть использован эпинефрин через небулайзер для уменьшения отека гортани, хотя это не заменяет его в/м введение.

**7.** Для лечения бронхоспазма, устойчивого к воздействию эпинефрина, рекомендовано применение  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, таких как салбутамол (в виде ДАИ по 2 ингаляции каждые 4 ч, или через небулайзер 0,5 мл, или 2,5 мг 5% раствора) [1, 3].

**8.** При сохраняющемся, несмотря на введение эпинефрина и  $\beta_2$ -агонистов, бронхообструктивном синдроме возможно в/в введение аминофиллина в дозе 5–6 мг/кг в течение 20 мин; при необходимости проводят последующую инфузию со скоростью 0,2–0,9 мг/кг/ч. Препарат нужно применять с осторожностью в связи с возможным развитием нарушений сердечного ритма [1, 3].

**9.** Поддержание должного АД — важный аспект в терапии АШ, хотя гипотензия при анафилаксии часто с трудом поддается лечению. После в/м введения эпинефрина возможно применение замещающих растворов (коллоидных и кристаллоидных) с целью восполнения объема циркулирующей жидкости и купирования гемокон-

центрации, а также в/в использование эпинефрина (особенно при слабом ответе на его в/м введение) и/или дофамина (в дозе 4–10 мкг/кг/мин, в тяжелых случаях — до 50 мкг/кг/мин и более). Для в/в введения 1 мл 0,1% раствора эпинефрина (адреналина) разводят в 9 мл физиологического раствора. Возможные побочные эффекты эпинефрина, которые необходимо учитывать при проведении терапии: острый инфаркт миокарда, выраженные аритмии и метаболический ацидоз.

**10.** У пациентов, применяющих  $\beta$ -блокаторы (например, при гипертензии), анафилаксия может быть устойчива к стандартной терапии, в этом случае возможно применение глюкагона, оказывающего как инотропное, так и хронотропное действие на сердце [27].

**11.** В случае персистирующей брадикардии (например, у пациентов, применяющих  $\beta$ -блокаторы) возможно использование атропина в дозе 0,3–0,5 мг п/к, в/м или в/в каждые 10 мин до максимальной дозы 2 мг [28].

Терапия анафилактической или анафилактоидной реакции во время общей анестезии сходна с терапией анафилаксии в других случаях<sup>8</sup> [1, 3].

### 3.11.8. Профилактика

Важно обучать пациента пользоваться индивидуальной аптечкой (эпинефрин, ГКС, антигистаминные препараты)<sup>с</sup>. Необходимо выдать «Паспорт больного аллергическим заболеванием». В странах Европы и США пациентам выдается эпинефрин в виде шприц-ручки (Epi-Pen, Ana-Kit и др.) для самостоятельного использования (аутоинъектор) и идентификационный браслет Medic Alert [26].

Необходимо проводить мероприятия по элиминации аллергена (табл. 3.162 и 3.163; см. разд. «Пищевая аллергия», «Инсектная аллергия», «Лекарственная аллергия», «Атопический дерматит», «Аллергический риноконъюнктивит», «Бронхиальная астма», «Аллергия на латекс»).

● При ПА нужно рекомендовать пациенту избегать приема пищевых продуктов, содержащих причинно-значимые аллергены<sup>с</sup> [96–98].

- Нельзя допускать использования латексных перчаток, катетеров, интубационных трубок у sensibilizированных к латексу пациентов<sup>B</sup> [113].
- Использование барьерных методов контрацепции (презервативов) снижает вероятность возникновения реакций на сперму<sup>C</sup> [1].
- Если эпизоды физической анафилаксии связаны с пищей, необходимо избегать употребления пищи до или сразу после физической нагрузки<sup>C</sup> [104–106].
- Для уменьшения вероятности системных реакций подкожная АСИТ должна проводиться только в условиях аллергологического кабинета или стационара специально обученным персоналом (врачом-аллергологом)<sup>D</sup> [1, 3, 5].

Пациенты с аллергией на пенициллин в анамнезе и с отрицательными кожными тестами на пенициллин могут безопасно принимать цефалоспорины<sup>B</sup> [109].

В определенных случаях возможна премедикация с помощью ГКС и антигистаминных препаратов.

Профилактика при в/в введении рентгеноконтрастных веществ включает применение преднизолона (или гидрокортизона), дифенгидрамина, ранитидина (или другого  $H_2$ -блокатора) и/или контрастного агента с низкой осмолярностью. ГКС (преднизолон 50 мг внутрь) назначают за 13, 7 и 1 ч до рентгеноконтрастного исследования, дифенгидрамин (50 мг внутрь или в/в) и ранитидин (150 мг внутрь или 50 мг в/в) с или без эфедрина (25 мг внутрь) — за 1 ч до процедуры. Эфедрин не должен применяться у пациентов с гипертензией, заболеваниями коронарной артерии, аритмией, тиреотоксикозом или порфирией [111, 112].

Таблица 3.162. Факторы риска развития летальной анафилаксии, вызванной пищей, у детей с пищевой аллергией [47, 83]

- Астма в анамнезе.
- Предыдущие эпизоды околофатальной пищевой анафилаксии в анамнезе.
- Неосведомленность о наличии причинно-значимого агента в употребляемом продукте питания.
- Питание в школе или других публичных местах.
- Отсроченное введение эпинефрина.
- Отсутствие под рукой эпинефрина для самостоятельного использования.

Таблица 3.163. Мероприятия по снижению вероятности новых эпизодов анафилаксии

- Избегать приема пищевых продуктов и ЛС, обладающих перекрестной реактивностью с другими агентами, к которым sensibilizирован пациент.
- Внимательно изучать список ингредиентов пищевого продукта и инструкцию к ЛС для выявления возможного причинно-значимого агента.
- Постоянно носить с собой «Паспорт больного аллергическим заболеванием», бирку, браслет Medic Alert.
- Знать процедуру применения эпинефрина и иметь препарат дома (в некоторых случаях — носить с собой).
- Избегать приема ЛС из группы  $\beta$ -блокаторов.

По показаниям необходимо проведение АСИТ в случае sensibilizации к определенным аллергенам (см. разд. «Аллергенспецифическая иммунотерапия»).

Возможна десенсибилизация к некоторым ЛС при отсутствии другого терапевтического выбора.

Пациентам с тяжелой анафилактической реакцией в анамнезе не рекомендуется применять  $\beta$ -блокаторы, и при необходимости эти препараты должны быть заменены на ЛС другой группы [92–94].

## Литература

1. *Lieberman P., Kemp S. F., Oppenheimer J. et al.* The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 115(3). — P. 483–523.
2. Аллергология. Клинические рекомендации / Под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
3. *Kemp S. F., Palmer G. W.* Anaphylaxis. — Updated: Apr 29, 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/135065-overview>.
4. *Kemp S. F., Lockey R. F.* Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 110(3). — P. 341–348.
5. *Simons F. E.* Anaphylaxis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 121(2 Suppl.). — P. 402–407.
6. *Johansson S. G., Bieber T., Dahl R. et al.* Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003 // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113(5). — P. 832–836.
7. *Bresser H., Sandner C. H., Rakoski J.* Anaphylactic emergencies in Munich in 1992 (abstract) // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 95. — P. 368.
8. *Mertes P. M., Laxenaire M. C., Alla F.* Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999–2000 // *Anesthesiology.* — 2003. — Vol. 99(3). — P. 536–545.
9. *Bock S. A., Munoz-Furlong A., Sampson H. A.* Fatalities due to anaphylactic reactions to foods // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 107(1). — P. 191–193.
10. *Greenberger P. A., Rotskoff B. D., Lifschultz B.* Fatal anaphylaxis: post-mortem findings and associated comorbid diseases // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2007. — Vol. 98(3). — P. 252–257.
11. *Yocum M. W., Butterfield J. H., Klein J. S. et al.* Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population-based study // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 104(2 Pt. 1). — P. 452–456.
12. *Webb L. M., Lieberman P.* Anaphylaxis: a review of 601 cases // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — Vol. 97(1). — P. 39–43.
13. *Wang J., Sampson H. A.* Food anaphylaxis // *Clin. Exp. Allergy.* — 2007. — Vol. 37(5). — P. 651–660.
14. *Pichichero M. E.* A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients // *Pediatrics.* — 2005. — Vol. 115(4). — P. 1048–1057.
15. *Golden D. B.* Insect sting anaphylaxis // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 2007. — Vol. 27(2). — P. 261–272.
16. *Hourihane J. O'B., Kilburn S. A., Nordlee J. A. et al.* An evaluation of the sensitivity of subjects with peanut allergy to very low doses of peanut protein: a randomized, double-blind, placebo-controlled food challenge study // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997. — Vol. 100(5). — P. 596–600.
17. *Amin H. S., Liss G. M., Bernstein D. I.* Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 117(1). — P. 169–175.
18. *Bernstein D. I., Wanner M., Borish L., Liss G. M. et al.* Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001 // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113(6). — P. 1129–1136.
19. *Lockey R. F., Benedict L. M., Turkel-taub P. C., Bukantz S. C.* Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST) // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1987. — Vol. 79(4). — P. 660–677.
20. *Greenberger P. A.* Idiopathic anaphylaxis // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 2007. — Vol. 27(2). — P. 273–293.
21. *Meggs W. J., Pescovitz O. H., Metcalfe D. et al.* Progesterone sensitivity as a cause of recurrent anaphylaxis // *N. Engl. J. Med.* — 1984. — Vol. 311(19). — P. 1236–1238.
22. *Lin R. Y., Schwartz L. B., Curry A. et al.* Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — Vol. 106(1 Pt. 1). — P. 65–71.
23. *Lieberman P.* Anaphylaxis and Anaphylactoid Reactions. In: *Allergy Principles and Practice*, 6th edn. / E. Middleton Jr., N.F. Adkinson Jr. et al. (eds.) — St. Louis: C. V. Mosby, 2003. — P. 1497–1522.
24. *Lieberman P.* Use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 3(4). — P. 313–318.
25. *Simons F. E., Peterson S., Black C. D.* Epinephrine dispensing patterns for an out-of-hospital population: a novel

- approach to studying the epidemiology of anaphylaxis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 110(4). — P. 647–651.
26. *Haymore B. R., Carr W. W., Frank W. T.* Anaphylaxis and epinephrine prescribing patterns in a military hospital: underutilization of the intramuscular route // *Allergy Asthma Proc.* — 2005. — Vol. 26(5). — P. 361–365.
  27. *Thomas M., Crawford I.* Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers // *Emerg. Med. J.* — 2005. — Vol. 22(4). — P. 272–273.
  28. *Volcheck G. W.* *Clinical Allergy: Diagnosis and Management*, Mayo Foundation for Medical Education and Research. — Abington: Humana Press, 2009.
  29. *Sheffer A. L.* Anaphylaxis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1985. — Vol. 75. — P. 227–233.
  30. *Portier P., Richet T.* De l'action anaphylactique de certains venins // *CR. Soc. Biol. (Paris)* — 1902. — Vol. 54. — P. 170–172.
  31. *Douglas D. M., Subenick E., Andrade P., Brown J. S.* Biphasic systemic anaphylaxis: an inpatient and outpatient study // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1994. — Vol. 93. — P. 977–985.
  32. *Katayama H., Yamaguchi K., Kozuka T. et al.* Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media: a report from the Japanese Committee on the safety of contrast media // *Radiology.* — 1990. — Vol. 175. — P. 621–628.
  33. *Shepherd G. M.* Allergy to  $\beta$ -lactam antibiotics // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1991. — Vol. 11. — P. 611–633.
  34. *Metcalfe D. D.* Acute anaphylaxis and urticaria in children and adults. In: *Clinical management of urticaria and anaphylaxis* / A. L. Schocker (ed.). — New York: Marcel Dekker, 1992. — P. 7–19.
  35. *Cantani A.* *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology.* — Berlin: Springer, 2008.
  36. *Holzman R. S.* Morbidity and mortality in pediatric anesthesia // *Pediatr. Clin. N. Am.* — 1994. — Vol. 41. — P. 239–256.
  37. *Katayama H., Yamaguchi K., Kozuka T. et al.* Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media: a report from the Japanese Committee on the safety of contrast media // *Radiology.* — 1990. — Vol. 175. — P. 621–628.
  38. *Sampson H. A.* Anaphylaxis and emergency treatment // *Pediatrics.* — 2003. — Vol. 111. — P. 1601–1608.
  39. *Bochner B. S., Lichtenstein L. M.* Anaphylaxis // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 1785–1790.
  40. *Terr A. I.* Anaphylaxis and urticaria. In: *Medical immunology*, 9th edn. / D. P. Stites, A. I. Terr, T. G. Parslow (eds.). — Stamford: Appleton & Lange, 1997. — P. 409–418.
  41. *Marquardt D. L., Wasserman S. I.* Anaphylaxis. In: *Allergy: principles and practice*, 4th edn. / E. Middleton Jr., C. E. Reed et al. (eds.) — St. Louis: C. V. Mosby, 1993. — P. 1525–1536.
  42. *Greenberger P. A.* Idiopathic anaphylaxis // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1992. — Vol. 12. — P. 571–583.
  43. *Fah J., Wuthrich B., Vieths S.* Anaphylactic reaction to lychee fruit: evidence for sensitization to profilin // *Clin. Exp. Allergy.* — 1995. — Vol. 25. — P. 1018–1023.
  44. *Younger R. E.* Pediatric anaphylaxis // *Pediatr. Asthma Allergy Immunol.* — 1992. — Vol. 6. — P. 233–241.
  45. *Novembre E., Cianferoni A., Bernardini R. et al.* Anaphylaxis in children: clinical and allergological features // *Pediatrics.* — 1998. — Vol. 101.
  46. *Rance F., Kanny G., Dutau G., Moneret Vautrin D. A.* Food hypersensitivity in children. Clinical aspects and distribution of allergens // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 1999. — Vol. 10. — P. 33–36.
  47. *Sampson H. A., Mendelson L., Rosen J. P.* Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 327. — P. 380–384.
  48. *Azofra J., Lombardero M.* Limpet anaphylaxis: cross-reactivity between limpet and house-dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus* // *Allergy.* — 2003. — Vol. 58. — P. 146–149.
  49. *Tanaka S.* An epidemiological survey on food-dependent, exercise-induced anaphylaxis in kindergartners, schoolchildren and junior high school students // *Asia Pac. J. Public Health.* — 1994. — Vol. 7. — P. 26–30.
  50. *Horan R. F., DuBuske L. M., Sheffer A. L.* Exercise-induced anaphylaxis // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 2001. — Vol. 21. — P. 769–782.
  51. *Virant F. S.* Exercise // *Immunol. Clin. N. Am.* — 1995. — Vol. 15. — P. 575–581.
  52. *Lashley M., Klein N.* Case report: exercise-induced anaphylaxis in a 4-year-old boy // *Ann. Allergy.* — 1990. — Vol. 64. — P. 381–382.
  53. *Kelly K. J., Pearson M. L., Kurup V. P. et al.* A cluster of anaphylactic reactions

- in children with spina bifida during general anaesthesia: epidemiologic features, risk factors, and latex hypersensitivity // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1994. — Vol. 94. — P. 53-61.
54. *Vervloet D., Pradal M.* Drug allergy. — Uppsala: Kabi Pharmacia, 1992.
  55. *Gall H., Kaufmann R., Kalveram C. M.* Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1994. — Vol. 94. — P. 70-76.
  56. *McCaughey W.* Adverse effects of local anesthetics // *Drug Safety.* — 1992. — Vol. 7. — P. 178-189.
  57. *Birnbaum J., Porri F., Pradal M., Charpin D., Vervloet D.* Allergy during anesthesia // *Clin. Exp. Allergy.* — 1994. — Vol. 4. — P. 915-921.
  58. *Shepherd G. M.* Allergy to  $\beta$ -lactam antibiotics // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1991. — Vol. 11. — P. 611-633.
  59. *Ring J.* Anaphylactoid reactions to intravenous solutions used for volume substitution // *Clin. Rev. Allergy.* — 1991. — Vol. 9. — P. 397-414.
  60. *Blaiss M. S.* Latex allergy in children. A review // *Pediatr. Asthma Allergy Immunol.* — 1992. — Vol. 6. — P. 71-75.
  61. *Sullivan T. J., Magera B. E.* Recurrent allergic reactions to latex in a hospitalized pediatric patient // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 96. — P. 423-425.
  62. *McCormack D. R., Heisser A. I., Smith L. J.* Intraoperative vecuronium anaphylaxis compounded by latex hypersensitivity // *Ann. Allergy.* — 1994. — Vol. 73. — P. 405-408.
  63. *Crockett R. E., Lockey R. F.* Vaccine hypersensitivity // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 2001. — Vol. 21. — P. 707-743.
  64. *Yunginger J. W.* Anaphylaxis // *Ann. Allergy.* — 1992. — Vol. 69. — P. 87-96.
  65. *Inoue S., Sakaguchi M., Ogura H.* IgE-mediated systemic reactions to gelatin included in vaccines // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1996. — Vol. 7. — P. 364.
  66. *Winbery S. L., Lieberman P. I.* Anaphylaxis // *Immunol. Clin. N. Am.* — 1995. — Vol. 15. — P. 447-475.
  67. *Stevenson D. D.* Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Immunol. Clin. N. Am.* — 1995. — Vol. 15. — P. 529-552.
  68. *Gawliski R., Pitsch T.* Anaphylaxis to horse // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 111/112. — P. 98.
  69. *Prablu S. L.* Fatal systemic reaction following IM Solumedrol & Depomedrol // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997. — Vol. 99. — P. 435.
  70. *Bohlke K., Davis R. L., DeStefano F. et al.* Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113. — P. 536-542.
  71. *Dibs S. D., Baker M. D.* Anaphylaxis in children: a 5-year experience // *Pediatrics.* — 1997. — Vol. 99.
  72. *Chiaromonte L. T., Rao Y. A. H., Dozobi B. S.* Anaphylactic and respiratory manifestations. In: *Food allergy / L. T. Chiaromonte, A. T. Schneider, F. Lifshitz (eds).* — New York: Marcel Dekker, 1988. — P. 171-191.
  73. *Pumphrey R. S. H., Roberts I. S. D.* Post-mortem findings after fatal anaphylactic reactions // *J. Clin. Pathol.* — 2000. — Vol. 53. — P. 273-276.
  74. *Sicherer S. H., Furlong T. J., Munoz-Furlong A., Burks A. W., Sampson H. A.* A voluntary registry for peanut and tree nut allergy: characteristics of the first 5149 registrants // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 108. — P. 128-132.
  75. *Dykewicz M. S., Blaser M., Evans R. et al.* Pediatric idiopathic anaphylaxis: a report of three cases with recommendations for evaluation and management // *Pediatr. Asthma Allergy Immunol.* — 1990. — P. 217-233.
  76. *Simons F. E. R., Roberts J. R., Gu X., Simons K. J.* Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1998. — Vol. 101. — P. 33-37.
  77. *Schwartz L. B., Metcalfe D. D., Miller J. S. et al.* Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — Vol. 316. — P. 1622-1626.
  78. *Vinuya R. Z., Simon M. R., Schwartz L. B.* Elevated serum tryptase levels in a patient with protracted anaphylaxis // *Ann. Allergy.* — 1994. — Vol. 73. — P. 232-234.
  79. *Stricker W. E., Anorve-Lopez E., Reed C. E.* Food skin testing in patients with idiopathic anaphylaxis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1986. — Vol. 77. — P. 516-519.
  80. *Yunginger J. W., Nelson D. R., Squillace D. L. et al.* Laboratory investigation of deaths due to anaphylaxis // *J. Forensic Sci.* — 1991. — Vol. 36. — P. 857-865.

81. *Krasnik J., Patterson R.* Idiopathic anaphylaxis // *ACI Intern.* — 1996. — Vol. 8. — P. 9–12.
82. *Krasnik J., Patterson R., Harris K. E.* Idiopathic anaphylaxis: long-term follow-up, cost, and outlook // *Allergy.* — 1996. — Vol. 51. — P. 724–731.
83. *Bock S. A., Mucoz-Furlong A., Sampson H. A.* Fatalities due to anaphylactic reactions o foods // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 107. — P. 191–193.
84. Canadian Paediatric Society. Position Paper. Fatal anaphylactic reactions to food in children // *Can. Med. Assoc. J.* — 1994. — Vol. 150. — P. 337–339.
85. *Brown S. G. A., Blackman K. E., Stenlake V., Heddle R. J.* Insect sting anaphylaxis; prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation // *Emerg. Med. J.* — 2004. — Vol. 21. — P. 149–154.
86. Project Team of the Resuscitation Council (UK). Emergency medical treatment of anaphylactic reactions // *J. Accid. Emerg. Med.* — 1999. — Vol. 16. — P. 243–247.
87. *Cummins R. O., Hazinski M. R., Baskett P. J. F. et al.* Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: an international consensus on science. American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). Part 8: advanced challenges in resuscitation. Section 3: special challenges in ECC. Anaphylaxis // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102(Suppl. 1). — P. 241–243.
88. AAAI Board of Directors. The use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1994. — Vol. 94. — P. 666–668.
89. *Vidovich R. R., Heiselman D. E., Hudock D.* Treatment of urokinaserelated anaphylactoid reaction with intravenous famotidine // *Ann. Pharmacother.* — 1992. — Vol. 26. — P. 782–783.
90. *Kambam J., Merrill W. H., Smith B. E.* Histamine receptor blocker in the treatment of protamine related anaphylactoid reactions: two case reports // *Can. J. Anaesth.* — 1989. — Vol. 36. — P. 463–465.
91. *Lieberman P.* Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. In: Middleton's allergy: principles and practice, 6th edn. / N. F. Adkinson Jr., J. W. Yunginger et al. (eds.) — St. Louis: Mosby-Year Book, 2003. — P. 1497–1522.
92. *Laxenaire M. C., Torrens J., Moneret-Vautrin D. A.* Choc anaphylactoïde mortel chez un malade traite par beta bloquants // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* — 1984. — Vol. 3. — P. 453–455.
93. *Benitah E., Nataf P., Herman D.* Accidents anaphylactiques chez des patients traites par beta-bloquants // *Therapie.* — 1986. — Vol. 41. — P. 139–142.
94. *Cornaille G., Leynadier F., Dry J.* Gravite du choc anaphylactique chez les maladies traites par beta-bloquers // *Presse. Med.* — 1985. — Vol. 14. — P. 790–791.
95. *Fisher M.* Clinical observations on the pathophysiology and implications for treatment. In: Update in intensive care and emergency medicine / J. L. Vincent (ed.) — New York: Springer-Verlag, 1989. — P. 309–316.
96. *Oppenheimer J. J., Nelson H. S., Bock S. A., Christensen F., Leung D. Y. M.* Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — Vol. 90. — P. 256–262.
97. *Gern J. E., Yang E., Evrard H. M., Sampson H. A.* Allergic reactions to milk-contaminated «nondairy» products // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 976–979.
98. *Jones R. T., Squillace D. L., Yunginger J. W.* Anaphylaxis in a milk-allergic child after ingestion of milk-contaminated kosher-pareve-labeled «dairy-free» dessert // *Ann. Allergy.* — 1992. — Vol. 68. — P. 233–237.
99. *Bock S. A.* Anaphylaxis to coriander; a sleuthing story // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1993. — Vol. 91. — P. 1232–1233.
100. *Yunginger J. W., Sweeney K. G., Sturner W. Q. et al.* Fatal food-induced anaphylaxis // *JAMA.* — 1988. — Vol. 260. — P. 1450–1452.
101. *Granady L. C., Slater J. E.* History and diagnosis of latex allergy // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1995. — Vol. 15. — P. 21–30.
102. *Specken J. L. H.* Fen Merkwardig geval van allergi in de gynaecologie // *Ned. Tijdschr. Verloskd. Gynaecol.* — 1958. — Vol. 58. — P. 314–318.
103. *Bernstein J. A., Sugumaran R., Bernstein D. I., Bernstein I. L.* Prevalence of human seminal plasma hypersensitivity among symptomatic women // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1997. — Vol. 78. — P. 54–58.
104. *Maulitz R. M., Pratt D. S., Schocket A. L.* Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1979. — Vol. 63. — P. 433–434.



105. Lewis J., Lieberman P., Treadwell G. et al. Exercise-induced urticaria, angioedema, and anaphylactic episodes // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1981. — Vol. 68. — P. 432.
106. Novoy H. S., Fairshter R. D., Salness K. et al. Postprandial induced exercise anaphylaxis. Evidence of an association with the complement system // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1983. — Vol. 71. — P. 498–504.
107. Bacal E., Patterson R., Zeiss C. R. Evaluation of severe (anaphylactic) reactions // *Clin. Allergy.* — 1978. — Vol. 8. — P. 295–304.
108. Lieberman P., Taylor W. W., Jr. Recurrent idiopathic anaphylaxis // *Arch. Intern. Med.* — 1979. — Vol. 139. — P. 1032–1034.
109. Daulat S., Solensky R., Earl H. S., Casey W., Gruchalla R. S. Safety of cephalosporin administration to patients with histories of penicillin allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113. — P. 1220–1222.
110. Brown A. F. T., McKinnon D., Chu K. Emergency department anaphylaxis: a review of 142 patients in a single year // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 108. — P. 861–866.
111. Greenberger P., Patterson R. Beneficial effects of lower osmolality contrast media in pretreated high risk patients // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1991. — Vol. 87. — P. 867–872.
112. Greenberger P. A., Halwig T. M., Patterson R. et al. Emergency administration of a radiocontrast media in high risk patients // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1986. — Vol. 77. — P. 630.
113. Custovic A., Platts-Mills T. A. E. *Managing Allergy.* — UK: Atlas Medical Publishing Ltd., 2009.
114. Beaudouin E., Kanny G., Lambert H., Fremont S., Moneret-Vautrin D. A. Food anaphylaxis following ingestion of carmine // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1996. — Vol. 74. — P. 427–430.
115. Audicana M. T., Fernandez de Corres L., Munoz D. et al. Recurrent anaphylaxis caused by *Anisakis simplex* parasitizing fish // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 96. — P. 558–560.

## Аллергенспецифическая иммуноterapia

По определению EAACI, АСИТ — назначение с постепенным увеличением качественного аллергенного препарата (аллерговакцины) лицам с IgE-опосредованными аллергическими болезнями в целях улучшения симптомов, связанных с последующей экспозицией (воздействием) причинно-значимого аллергена [3].

Этот метод лечения впервые применили Noon и Freeman в 1911 г. для лечения поллиноза [7, 8]. Ими было описано облегчение симптомов у пациента с поллинозом в сезон пыления при предсезонных инъекциях экстракта пыльцы трав.

Методы АСИТ, применяемые в амбулаторных условиях: сублингвальный (СЛИТ) и парентеральный (подкожный) (табл. 3.164).

### 3.12.1. Особенности проведения

АСИТ проводится при наличии четких доказательств связи между экспозицией аллергена, симптомами болезни и IgE-зависимым механизмом развития заболевания<sup>В</sup>. АСИТ — единственный метод лечения аллергических болезней (АР, АК, БА), воздействующий на все патогенетические звенья аллергического процесса, изменяющий характер реагирования организма на аллерген [91–93] (табл. 3.165 и 3.166).

Таблица 3.164. Особенности проведения иммунотерапии

- Традиционный способ проведения АСИТ — подкожный, но к настоящему времени появился другой метод с доказанной эффективностью и безопасностью — СЛИТ.
- Для проведения АСИТ необходимо установление диагноза IgE-связанной аллергии.
- Подкожная иммуноterapia эффективна у детей и взрослых при аллергии на пыльцу и клещей домашней пыли, но сопровождается вероятностью возникновения побочных реакций. Некоторые из таких реакций могут быть угрожающими жизни.
- СЛИТ в странах Европы во многих случаях рекомендуется для лечения аллергии на пыльцу и клещей домашней пыли у взрослых и детей старше 5 лет, хотя для определения долгосрочной эффективности метода как у взрослых, так и у детей, уточнения показаний, дозировок и положения метода в клинических рекомендациях необходимы дополнительные исследования.
- Интраназальная иммуноterapia может быть проведена в некоторых случаях для лечения пациентов с поллинозом, хотя данные, подтверждающие долгосрочную эффективность данного метода, пока отсутствуют.
- АСИТ может изменить естественное течение аллергических заболеваний.
- Эффект после прекращения подкожной иммунотерапии может сохраняться несколько лет.
- АСИТ снижает вероятность развития новой сенсibilизации.
- У пациентов с ринитом АСИТ снижает риск развития астмы (вторичная профилактика астмы).

Таблица 3.165. Отбор пациентов для иммунотерапии

- Необходимо внимательное физикальное обследование пациента и сбор анамнеза (тип, тяжесть и частота симптомов). Полученные данные должны подтверждать связь между возникновением клинических симптомов и естественной экспозицией аллергена.
- Проводится подтверждение диагноза IgE-связанного аллергического заболевания (прик-тесты, специфические IgE, спирометрия, провокационные тесты).
- Оценивается респираторный статус пациента.
- Оценивается доступность экстрактов причинно-значимых аллергенов для АСИТ.
- Наличие соотношения: польза больше, чем риск.

Таблица 3.166. Показания и противопоказания для проведения иммунотерапии [1, 27]

**Показания к АСИТ у пациентов с АР, АК**

- Появление симптомов АР после контакта с аэроаллергенами, результаты обследования подтверждают IgE-связанный характер реакций, наличие причинно-значимых аллергенов и (как минимум) одного из следующих факторов [26].
- Неадекватный (неполный) ответ на фармакотерапию, элиминацию аллергенов или и то и другое.
- Неприемлемые побочные эффекты препаратов.
- Желание уменьшить или избежать длительной фармакотерапии и высокая стоимость лечения.
- Наличие астмы.
- Возможное предотвращение развития БА у пациентов с АР.

**Показания к АСИТ при симптомах астмы после контакта с аэроаллергенами — это наличие специфических IgE и (как минимум) одного из следующих факторов**

- Неадекватный (неполный) ответ на фармакотерапию, элиминацию аллергенов или и то и другое.
- Неприемлемые побочные эффекты препаратов.
- Желание уменьшить или избежать длительной фармакотерапии и высокая стоимость лечения.

**Показания к АСИТ у пациентов с реакциями на яд перепончатокрылых насекомых [32, 33]**

- Системные реакции (особенно с респираторными и сердечно-сосудистыми симптомами) при ужалении перепончатокрылых насекомых в анамнезе и наличие специфических IgE к инсектным аллергенам.
- В некоторых случаях иммунотерапия показана пациентам старше 16 лет с системными кожными реакциями (например, крапивницей) в анамнезе и наличием специфических IgE к инсектным аллергенам (у пациентов до 16 лет с кожными реакциями на укусы в анамнезе проведение АСИТ обычно не рекомендуется).

**Противопоказания к АСИТ [26, 37]**

- Тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты (первичные и вторичные), лимфопролиферативные заболевания.
- Тяжелые острые и хронические заболевания внутренних органов.
- Тяжелая БА, плохо контролируемая фармакологическими препаратами.
- Противопоказания к назначению адреналина и его аналогов.
- Плохая переносимость метода.
- Особенно тяжелая сенсibilизация, которая проявляется анафилаксией даже при проведении прик-тестов.
- В анамнезе — тяжелые реакции во время проведения АСИТ в прошлом (за исключением случаев анафилаксии на яд перепончатокрылых насекомых).
- Абсолютное отсутствие приверженности к терапии у ребенка и/или у его родителей.

3.12

Аллергические заболевания

Результаты многочисленных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в т.ч. у детей, доказали высокую клиническую эффективность подкожной АСИТ при астме<sup>А</sup> и рините<sup>В</sup> с использованием аллергенов березы, злаков, горного кедра, кипариса, оливы, постенницы, амброзии, кошки, клещей домашней пыли, грибов *Alternaria*, *Cladosporium* [65–69]. Следует иметь в виду, что в список не входит домашняя пыль, т.к. она является смесью бытовых аллергенов.

В зарубежных странах АСИТ аллергеном эпителия кошки проводят в тех случаях, когда невозможно устранить контакт пациента с животным [70]. В России АСИТ аллергенами животных пока не применяют.

Своевременно начатое и последовательно проводимое лечение предупре-

ждает формирование БА у больных АР [23, 24, 29] и расширение спектра сенсибилизации [30, 31].

Вопрос о возможности проведения АСИТ, о способе введения аллергена и о схеме терапии в каждом конкретном случае решает врач-аллерголог. Лечение проводится только в специализированных аллергологических кабинетах амбулаторно-поликлинических учреждений и аллергологических отделениях стационаров. Длительность лечения обычно составляет 3–5 лет.

В некоторых случаях пациентам для выполнения АСИТ показана госпитализация: при проведении АСИТ ускоренным инъекционным методом, при отсутствии возможности создания условий для элиминации аллергенов и при обострении сопутствующего заболевания (например, БА).

3.12

### 3.12.2. Механизм действия

Во время АСИТ в иммунной системе пациента происходят сложные взаимодействия (табл. 3.167, рис. 3.50)<sup>В</sup>. Успешное проведение иммунотерапии приводит к подавлению Th2-связанного воспаления, увеличению антигенспецифических IgG и изменению цитокинового профиля с Th2 на Th1<sup>А</sup> [77–79].

АСИТ также связана с иммунной толерантностью, определяемой как снижение аллергенспецифического ответа и увеличение популяции CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup> регуляторных Т-лимфоцитов<sup>А</sup> [80, 81], синтезирующих IL-10.

Было показано, что АСИТ приводит к блокированию как ранней, так и поздней фазы иммунного ответа [82], а также к снижению высвобождения медиаторов, таких как гистамин, из тучных клеток и базофилов [84].

Эффективность АСИТ не зависит от снижения уровня специфических

IgE<sup>А</sup> [83]. Увеличение титров специфических IgG и IgA также не позволяет определить продолжительность проведения и степень эффективности иммунотерапии, хотя изменение уровня аллергенспецифических IgG может иметь определенное клиническое значение<sup>А</sup> [78, 85, 86]. Некоторые исследователи предполагают, что аллергенспецифические IgG, вырабатываемые при проведении иммунотерапии, могут блокировать IgE-связанное выделение гистамина и прерывать представление антигена Т-лимфоцитам [87]. Необходимы дальнейшие РКИ для подтверждения данных наблюдений и определения их клинической значимости.

К настоящему моменту связь между изменениями в иммунной системе пациента и эффективностью АСИТ до конца не выяснена [1].

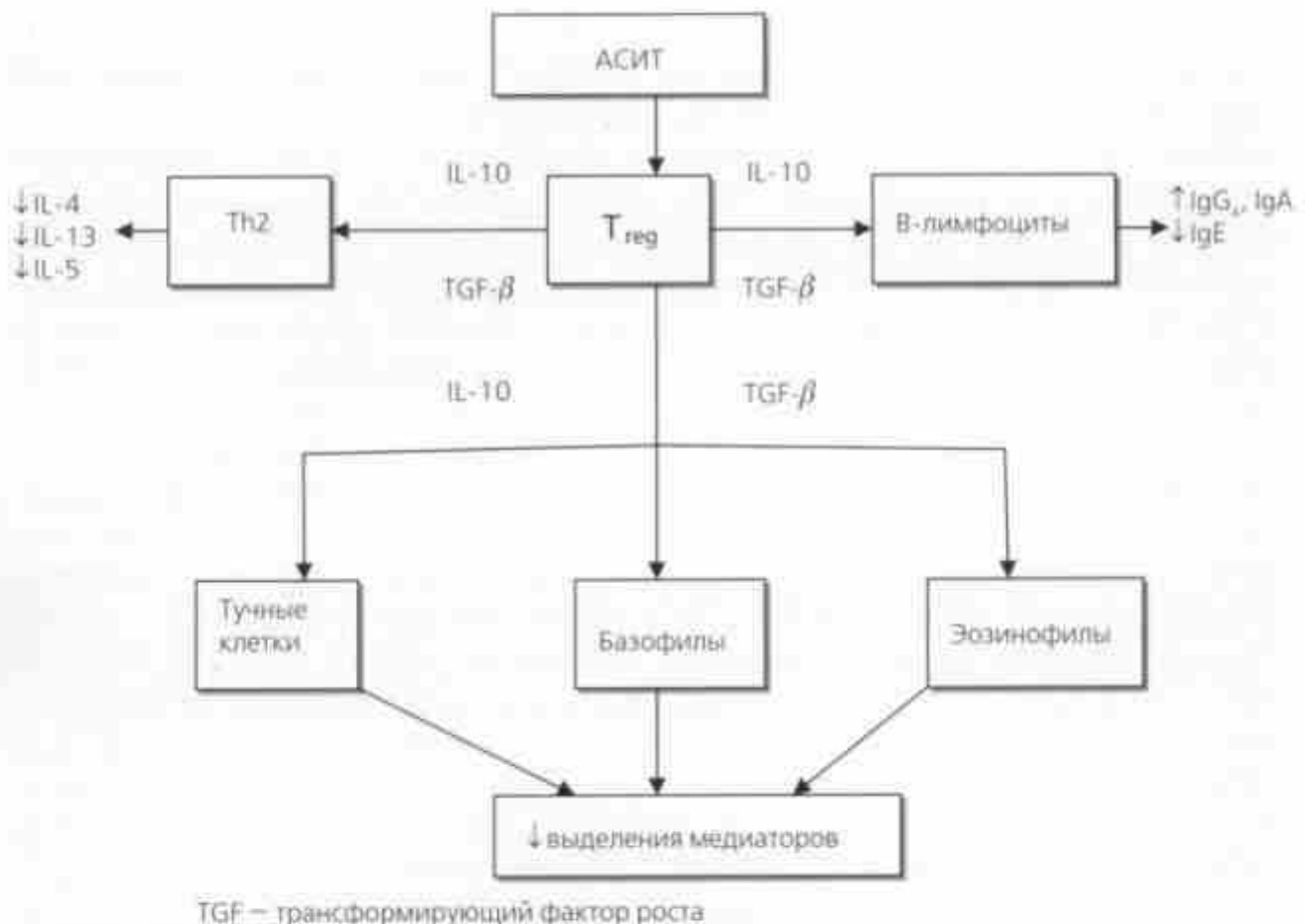


Рис. 3.50. Влияние иммунотерапии на основные показатели иммунитета [21]

Таблица 3.167. Эффекты иммунотерапии [40, 42–50]

#### Изменения в гуморальном иммунитете

- Регуляция синтеза IgE (длительное снижение продукции аллергенспецифических IgE).
- Снижение сезонного увеличения уровня IgE.
- Увеличение уровня и продукции аллергенспецифических IgG.

#### Изменения в клеточном иммунитете

- Снижение выделения медиаторов сенсibilизированными клетками.
- Снижение реактивности базофилов крови на гистамин.
- Снижение продукции хемотаксических факторов для эозинофилов и нейтрофилов, снижение адгезии эозинофилов.
- Уменьшение количества тучных клеток в коже и респираторном тракте.
- Снижение/ингибирование активности эффекторных клеток и тканевого ответа.
- Снижение кожного отсроченного ответа (поздней фазы) на специфические аллергены.
- Переключение с Th2 на Th1.
- Индукция Т-лимфоцитов, продуцирующих IL-10.
- Снижение экспрессии CD23 на периферических В-лимфоцитах.
- Увеличение продукции IFN-γ.
- Другие эффекты.

### 3.12.3. Эффективность при аллергическом риноконъюнктивите, астме, инсектной аллергии

АСИТ эффективна при АР, АК, атопической БА и гиперчувствительности к жалящим насекомым. Иммуноterapia должна рассматриваться у таких пациентов как возможный вариант лечения<sup>A</sup> [1].

АСИТ инсектными аллергенами должна проводиться пациентам с системными реакциями на яд перепончатокрылых насекомых, особенно если

такая реакция проявлялась респираторными, сердечно-сосудистыми симптомами и при наличии доказательств течения реакции по IgE-связанному механизму<sup>A</sup>. При проведении АСИТ инсектными аллергенами показана высокая эффективность (> 90% случаев) в предотвращении анафилактических реакций [32, 33] (см. разд. «Инсектная аллергия»).

### 3.12.4. Эффективность при пищевой аллергии, крапивнице, атопическом дерматите

Клинические исследования не подтверждают эффективности АСИТ при пищевой гиперчувствительности или хронической крапивнице/АО. В настоящее время ее проведение не рекомендуется при этих заболеваниях<sup>D</sup>, хотя в литературе есть ограниченные данные об эффективности десенсилизации к некоторым пищевым продуктам [35] и латексу [34].

В одном исследовании была показана эффективность АСИТ при АтД, свя-

занном с респираторной аллергией и гиперчувствительностью к аэроаллергенам<sup>C</sup> [88].

В некоторых исследованиях были получены данные об уменьшении симптомов орального аллергического синдрома при проведении АСИТ перекрестно реагирующими аллергенами пыльцы, хотя в других исследованиях этого не наблюдали<sup>C</sup> [89, 90]. Необходимы данные дополнительных РКИ для достоверного определения такой связи.

### 3.12.5. Выбор аллергенов для иммунотерапии

Потенция (сила, аллергенность) стандартизованных экстрактов в США и странах Европы определяется на основании концентрации главного аллергена, сравнительной потенции кожных тестов и выражается в единицах потенции (BAU).

В России стандартизацию аллергенов осуществляют на основании определения количества единиц белкового азота (PNU). Одна единица белково-

го азота равна 0,00001 мг азота белка в 1 мл экстракта. Настоящую аллергенность экстракта трудно определить, т.к. материал может содержать различные белки, которые также изменяют PNU, но не являются аллергенами [21]. Формы аллергенов, применяемые в России: водно-солевые экстракты аллергенов, аллергоиды (модифицированные формы, полученные путем полимеризации аллергена формальдеги-

дом) и депонированные аллергены (в форме суспензии).

Выбор причинно-значимых аллергенов должен основываться только на совокупности характерных клинических симптомов, данных аллергологического анамнеза и положительных результатах исследований, подтверждающих IgE-связанный механизм заболевания<sup>А</sup>. Кожное тестирование — первичный диагностический метод в определении показаний к проведению АСИТ. У большинства пациентов этот метод и/или определение специфических IgE *in vitro* могут быть использованы для подтверждения IgE-связанных реакций<sup>А</sup> [94, 95], хотя данные многих исследований обычно указывают, что кожное тестирование — более чувствительный метод для выявления специфических IgE, чем тесты *in vitro* [96, 97].

Иммунотерапия эффективна при сенсibilизации к пыльце, грибковым, инсектным аллергенам (из яда перепончатокрылых насекомых), аллергенам животных, клещам домашней пыли и тараканам. Эффективность иммунотерапии зависит от выбора оптимальной терапевтической дозы для каждого из аллергенов<sup>А</sup> [91, 94, 98–100].

При смешивании аллергенов для проведения АСИТ подкожным методом необходимо подбирать оптимальную дозу каждого из составляющих, учитывая перекрестную реактивность и ферментное разложение аллергенов<sup>В</sup> [1].

### **Перекрестные реакции и выбор аллергенов**

Количество аллергенов, которое можно добавить в терапевтический флакон, ограничено. А поскольку многие пыльцевые аллергены из одного семейства растений обладают перекрестной реактивностью между собой, то в таком случае достаточно выбрать один пыльцевой аллерген для АСИТ из это-

го семейства, дающий наиболее выраженную реакцию при кожном тестировании. При отсутствии перекрестной реактивности между пыльцевыми аллергенами необходимо начинать лечение несколькими из них<sup>В</sup> [101].

Также нужно учитывать, что многие аллергены пыльцы деревьев, даже принадлежащие к одному семейству, обладают слабой перекрестной реактивностью между собой и должны добавляться по отдельности. С другой стороны, внутри семейства кипарисовых (можжевельник, кедр и кипарис), березовых (береза, ольха, орешник, граб) и буковых (бук, дуб, каштан) присутствует выраженная перекрестная реактивность и для иммунотерапии достаточно выбрать один из аллергенов для каждого из перечисленных семейств.

Между аллергенами пыльцы разных видов амброзии (короткая, гигантская, западная и др.) также наблюдаются перекрестные реакции, поэтому для АСИТ достаточно аллергена пыльцы одного вида растения. Другие сорные травы (полынь, шалфей и др.) должны добавляться отдельно от амброзии.

Многие из луговых трав подсемейства *Poaceae*, такие как овсяница, рожь, тимофеевка и некоторые другие, содержат гомологичные главные аллергены. Поэтому использование для иммунотерапии аллергена одной из трав обеспечивает защиту против всей группы. Луговые травы в других подсемействах показывают большие различия в структуре аллергенов и должны добавляться по отдельности.

*D. pteronyssinus* и *D. farinae* принадлежат к одному семейству и роду, но, несмотря на это, они имеют разные аллергенные эпитопы и должны добавляться по отдельности.

Возможно проведение АСИТ у пациентов с грибковой аллергией к *Alternaria alternata* [22].

### Протеолитическая активность и выбор аллергенов

Не рекомендуется смешивать различные группы аллергенов, например грибковые, клещи домашней пыли и инсектные (таракан), обладающие высокой протеолитической ферментной активностью, с пыльцевыми<sup>8</sup> [102, 103].

Аллергены с высокой протеолитической активностью, которые могут быть смешаны вместе: клещи домашней пыли, грибы и тараканы.

Аллергены с низкой протеолитической активностью, которые могут быть смешаны вместе: пыльца деревьев, луговых и сорных трав и аллергены животных (собак и кошек).

Амброзия может использоваться совместно с любой из указанных выше групп из-за устойчивости к действию протеаз.

Для аллергенов из яда перепончатокрылых насекомых требуется отдельный флакон и инъекции.

### Потенция аллергенного экстракта

Чем больше разведение аллергена во флаконе, тем быстрее уменьшается потенция раствора. Было установлено, что разведение 1:1000 сохраняет потенцию около 6 нед., 1:100 и 1:10 — около 6 мес., поддерживающая концентрация — от 6 мес. до года. Разведение смеси аллергенов может приводить к неоптимальным дозам и более быстрому снижению потенции отдельных аллергенов [1, 60].

Необходимо хранить экстракты аллергенов при температуре 2–4 °С, если не указано иначе в инструкции по применению, для уменьшения вероятности снижения потенции<sup>8</sup>. Нахождение аллергенов короткое время при комнатной температуре не влияет на их эффективность. Желательна замена экстрактов через 4–5 мес. даже при сохранении срока годности, т.к. возможны денатурация белков, особенно в водных растворах, и оседание на стенках флакона со снижением потенции экстрактов [107].

3.12

### 3.12.6. Варианты иммунотерапии по длительности

Существует три разных метода проведения иммунотерапии:

- Предсезонная АСИТ («preseasonal SIT»).
- Круглогодичная АСИТ («perennial SIT»).
- Ускоренная АСИТ («rush SIT»).

При поллинозе возможно проведение как предсезонной иммунотерапии (инъекции с прогрессивно увеличивающимися дозами, АСИТ заканчивается перед началом сезона полликации), так и круглогодичного лечения без прерывания в схеме.

#### Предсезонная иммунотерапия

Проведение предсезонной АСИТ обоснованно широко распространено в России.

Метод применяется обычно до сезона полликации — с сентября по июнь или с октября по май. Цель — достичь максимально переносимой пациентом дозы перед началом пыления причинно-значимых растений.

АСИТ отменяется на время сезона и возобновляется заново с фазы насыщения вне сезона пыления на протяжении нескольких лет.



По данным одного исследования, через 8 лет после проведения предсезонной АСИТ у 61% моноенсиблизированных детей развилась новая сенсibilизация к круглогодичным аллергенам в сравнении со 100% в контрольной группе [55]. В этом исследовании положительные результаты после АСИТ при длительном наблюдении выявлены только у 39% детей.

### **Круглогодичная иммунотерапия**

В ряде исследований показана большая эффективность круглогодичной АСИТ по сравнению с предсезонной, особенно на 2-й и 3-й годы терапии, что можно объяснить большей кумулятивной дозой аллерговакцины при круглогодичном введении [63].

При проведении подкожной АСИТ и достижении максимально переносимой дозы (фаза насыщения) поддерживающие дозы вводятся 2 раза в неделю (с удлинением интервала до 1 мес.) на протяжении всего года. При этом методе иммунотерапии нет перерывов в инъекциях на протяжении всего курса лечения.

Клинические исследования и научные доказательства свидетельствуют, что длительная круглогодичная иммунотерапия обеспечивает большую защиту, чем предсезонная схема. Воз-

можно некоторое снижение доз у особенно чувствительных пациентов во время сезона с последующим их постепенным возрастанием до предыдущей максимальной дозы.

Круглогодичная или продолжительная АСИТ — наиболее рекомендуемый авторитетными международными сообществами метод проведения иммунотерапии [1, 56].

«Постоянная или круглогодичная АСИТ, являющаяся более распространенным типом иммунотерапии, требует большего согласия [врача и пациента], и это именно тот метод, который мы рекомендуем... Но ни в наших исследованиях, ни в повседневной практике мы не рекомендуем предсезонную схему». — Выделено автором [56].

Тем не менее, согласно стандартам ЕААСИ от 2006 г. [68], не рекомендуется начинать АСИТ в сезон повышенной экспозиции аллергена.

### **Ускоренная иммунотерапия**

Данный метод используется у пациентов с аллергией на яд при ужалении перепончатокрылых насекомых. В России АСИТ проводится в условиях стационара под наблюдением обученного персонала и начинается обычно осенью или зимой для десенситизации пациентов перед сезоном вылета насекомых [28, 42].

## **3.12.7. Особенности и техника проведения подкожной иммунотерапии**

АСИТ должна начинаться вне сезона пыления, но продолжаться круглогодично с понижением доз аллергенов в период повышенной экспозиции аллергена. Эффективность круглогодичной схемы выше, как уже отмечалось ранее, чем у предсезонной.

Схема иммунотерапии делится на фазу наращивания дозы или насыщения («buildup phase») и поддерживающую фазу («maintenance phase»). Самая высокая концентрация экстракта для иммунотерапии определяется как терапевтически эффективная

доза и называется поддерживающей концентрацией (дозой).

Важно, чтобы пациент регулярно получал инъекции согласно схеме. Данные пациента, срок годности и концентрация аллергена должны быть указаны на флаконах и коробке.

Схема иммунотерапии обычно начинается с постепенного увеличения концентрации аллергена из наиболее

разведенного флакона до флакона с поддерживающей концентрацией. Можно использовать схему АСИТ от производителя, прилагаемую к каждой коробке с экстрактами аллергенов, с последующим ее изменением в зависимости от индивидуальной переносимости, возраста пациента и природы аллергена (табл. 3.168).

Таблица 3.168. Примерная схема парентерального введения аллергенов при проведении иммунотерапии классическим методом [2]

Разведение аллергена	Количество единиц белкового азота в 1 мл	Доза, мл
1:100 000	0,1	0,1, 0,2, 0,4, 0,8
1:10 000	1,0	0,1, 0,2, 0,4, 0,8
1:1000	10,0	0,1, 0,2, 0,4, 0,8
1:100	100,0	0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0
1:10	1000,0	0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0

После первой дозы аллергена (0,1–0,2 мл) из наиболее разведенного флакона (обычно 1:100 000 от поддерживающей концентрации) при повторных посещениях и последующих инъекциях пациенту вводят увеличивающийся объем (0,2, 0,4 мл и т.д.) с дальнейшим переходом на дозу 0,1 мл из флакона с меньшим разведением. Инъекции продолжаются до достижения поддерживающей концентрации. В США АСИТ обычно начинается с разведения 1:1000.

У пациентов с повышенной чувствительностью, особенно у больных БА, возможно большее разведение аллергена во флаконе с начальной концентрацией (например, до 1:1 000 000).

Говоря о разведении аллергена, имеются в виду аллергены российского производства (например, НПО «Аллерген», Ставрополь), используемые как для диагностики (скарификационные и прик-тесты), так и для иммунотерапии. В некоторых случаях при применении аллергенов из стран Европы (например, Fostal, Франция) дополнительные раз-

ведения могут не требоваться: аллергены поставляются во флаконах, уже содержащих необходимую концентрацию препарата.

Наращивание дозы аллергена до поддерживающей фазы достигается инъекциями увеличивающейся дозы аллергена 1–3 раза в неделю. В некоторых случаях при отсутствии побочных реакций или легкой местной реакции (диаметром менее 3 см и быстро купирующаяся) доза может быть увеличена на 50% или даже удвоена, а интервал между инъекциями сокращен до 1–2 дней (последнее возможно в некоторых случаях на начальных дозах и при хорошей переносимости) [104].

При достижении поддерживающей дозы интервал между инъекциями может быть увеличен до 4 (ингаляционные аллергены) и 6–8 нед. (яд перепончатокрылых насекомых). У некоторых пациентов интервалы могут быть больше<sup>▲</sup>[1].

У пациентов с множественной сенсибилизацией возможно проведение АСИТ двумя гипосенсибилизирующи-

ми экстрактами. Инъекции каждого из них делают под кожу разных рук [54].

Улучшение клинической картины заболевания может наблюдаться через очень короткое время после достижения поддерживающих доз<sup>А</sup> [105, 106].

В течение всего периода АСИТ врач ведет дневник (см. разд. «Приложения»).

### Перед проведением инъекций

Перед проведением инъекций АСИТ необходимо [51, 52]:

- Спросить пациента, были ли реакции после предыдущих инъекций.
- Внимательно опросить и осмотреть пациента на предмет сопутствующих симптомов (заболевания).
- Сравнить имя и фамилию пациента, разведение аллергена с информацией, указанной на флаконе с экстрактом аллергена, проверить срок годности.
- Убедиться в доступности «противошокового набора» (эпинефрин, антигистаминные препаратов и ГКС) в случае возникновения у пациента реакции ГНТ.

Инъекции осуществляются с помощью одноразовых туберкулиновых шприцев емкостью 1 мл желательно с нераздельной иглой, в некоторых случаях возможно использование инсулиновых шприцев.

Забор аллергена проводится из индивидуального флакона с соответствующей маркировкой, избегая возникновения пузырьков воздуха, сгустков и т.д., согласно инструкциям производителя.

Вводимая доза должна точно соответствовать схеме АСИТ.

### Во время инъекции

- Необходимо обработать кожу наружной поверхности плеча спиртом.
- Перед инъекцией нужно осторожно и мягко встряхнуть флакон с экстрактом аллергена и набрать соответствующую дозу с помощью шприца.

● Препарат вводится подкожно с углом наклона около 40° в наружную поверхность плеча (на границе средней и нижней трети). Необходимо избегать в/к, в/м и в/в введения. Перед инъекцией дозы нужно мягко потянуть поршень на себя, чтобы убедиться, что игла не попала в сосуд. В случае пенетрации сосуда необходимо вынуть иглу и выбрать другую область для инъекции.

- Инъекции можно делать в любую руку, возможна их периодическая смена. При проведении АСИТ двумя экстрактами аллергенов, можно использовать для введения каждого из них разную руку.
- После каждой инъекции надо записать дату, час, место (если инъекции проводятся в разных клиниках), разведение и дозу аллергена, руку (правая, левая или обе) и побочные эффекты (местные или системные, тяжесть, симптомы, терапия).
- Необходимо попросить пациента остаться в лечебном учреждении под наблюдением лечащего врача не менее чем на 30 мин после каждой инъекции [52, 53].
- Через 30 мин нужно осмотреть место инъекции, после чего пациент может покинуть лечебное учреждение. Желательно инструктировать его избегать интенсивных физических нагрузок (например, бега) и посещения бани, сауны и т.д. в день инъекции. Такие занятия могут вызвать вазодилатацию с усилением абсорбции экстракта аллергена.

### Изменение дозы

Изменение дозы необходимо при переходе на новый флакон/разведение аллергена, при возникновении побочных реакций на АСИТ или у пациентов с длительным перерывом в лечении (между инъекциями)<sup>В</sup> [21].

Поскольку потенция экстракта в новом флаконе может быть выше, чем в использованном ранее, при применении нового флакона необходимо уменьшить на 30–50% следующую дозу аллергена с последующим постепенным ее повышением при дальнейших инъекциях [26].

#### Изменение дозы в фазу наращивания

- При перерыве более 8, но менее 20 дней нужно назначить такую же дозу, как и при последней инъекции.
- При перерыве более 20, но менее 40 дней нужно назначить  $\frac{1}{2}$  последней дозы, затем повторить введение  $\frac{1}{2}$  последней дозы в течение 1–5 дней и продолжить иммунотерапию согласно схеме.
- При перерыве между инъекциями более 40 дней необходимы индивидуальные рекомендации и подбор дозы.

#### Изменение дозы в поддерживающую фазу

- При перерыве более 36, но менее 75 дней нужно назначить  $\frac{1}{2}$  последней дозы, повторить введение  $\frac{1}{2}$  последней дозы в течение 1–5 дней, затем — полной дозы через 1 и 2 нед. и вернуться к плановой 4-недельной схеме.
- При перерыве более 75 дней рекомендации и подбор доз осуществляются индивидуально.

При возникновении реакций во время проведения иммунотерапии подбор доз требует индивидуального подхода с учетом анамнеза пациента, приверженности к терапии, наличия предыдущих реакций.

#### Изменение дозы в зависимости от возможных реакций

- Местные реакции менее 3 см в диаметре и длящиеся не более 24 ч не требуют изменения дозы.

- При распространенных местных реакциях можно повторить предыдущую дозу или вернуться к дозе, при которой реакция отсутствовала (выбор в большинстве случаев основывается на пожеланиях и удобстве для пациента); распространенные местные реакции не являются прогностическим фактором для появления системных реакций.

- Наличие в анамнезе любой системной реакции при проведении иммунотерапии требует внимательного подбора/изменения доз и решения вопроса о продолжении/отмене иммунотерапии<sup>о</sup> [21].

Проведение иммунотерапии во время периода повышенного контакта пациента с причинно-значимыми аллергенами (например, во время сезона поллинозиса) может увеличивать риск системной реакции. Желательно снижать дозу аллергена в этот период, особенно если у пациента отмечается выраженное обострение симптомов<sup>о</sup> [21, 108].

Инъекции должны быть отложены (особенно у детей) в случае инфекций респираторного тракта за последнюю неделю, обострения АТД, крапивницы, при острых респираторных симптомах со значимым функциональным изменением: снижение  $ОФВ_1 < 70\%$  от должного [1, 21].

Премедикация может снизить частоту возникновения системных реакций, вызванных АСИТ<sup>а</sup>. Для контроля симптомов при проведении АСИТ возможно применение антигистаминных препаратов и кромонов. ГКС и бронходилататоры должны использоваться только для терапии симптомов определенной выраженности, но не для профилактики, т.к. они могут подавлять легкие реакции, которые служат важными сигналами для изменения схемы иммунотерапии [109, 110].

## Побочные реакции

Побочные реакции при проведении подкожной АСИТ, как правило, наблюдаются во время начальной фазы насыщения (табл. 3.169).

Таблица 3.169. Побочные реакции иммунотерапии [16, 52]

<p><b>Местные</b> (развиваются в первые 30 мин после инъекции)</p>	<p><b>Слабая:</b> жжение, зуд, покраснение, волдырь, отек менее 3–5 см в диаметре в месте инъекции. Купируется в течение нескольких часов, максимально до 24–48 ч (отсроченные реакции). Лечение не прерывают, дозы не меняют. Возможно назначение антигистаминных препаратов и МГК для купирования</p> <p><b>Сильная:</b> более 5 см в диаметре. Доза аллергена меняется только в случае выраженного дискомфорта пациента. Возможно наложение жгута выше места инъекции или льда для снижения всасывания аллергена. Наблюдение за пациентом в течение 60 мин</p>
<p><b>Системные</b> (развиваются в первые 30 мин после инъекции, но возможны и позже)</p>	<p><b>Легкая и умеренная:</b> возбуждение, головная боль, ощущение общего дискомфорта, ограниченная крапивница, легкие проявления ринита или астмы. При рините, крапивнице необходимо назначить антигистаминные препараты (внутрь или в/м), наблюдение за пациентом в течение 60 мин</p> <p><b>Выраженная:</b> крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, АШ. Требуется наложения жгута и немедленного введения эпинефрина. Дальнейшая терапия, как при анафилактической реакции (см. разд. «Анафилаксия»)</p> <p>Во всех случаях системных реакций необходимо снижение дозы экстракта, при выраженных системных реакциях следует принять решение о продолжении/отмене иммунотерапии</p>

Факторы риска для появления тяжелых побочных реакций при проведении АСИТ (табл. 3.170)<sup>а</sup> [111, 112]:

● неконтролируемая БА;

- сердечно-сосудистые заболевания;
- лечение  $\beta$ -адреноблокаторами;
- ошибки в дозах аллергена.

Таблица 3.170. Факторы риска возникновения системных побочных реакций при проведении иммунотерапии [26, 37, 61]

<p><b>Связанные с окружающей средой</b></p>
<p>■ Повышенный контакт с аллергеном.</p>
<p><b>Связанные с пациентом</b></p>
<p>■ Системные реакции в анамнезе.</p>
<p>■ Высокий уровень сенсибилизации.</p>
<p>■ Инфекции респираторного тракта за последнюю неделю.</p>
<p>■ Сопутствующие заболевания, симптомы астмы за последнюю неделю.</p>
<p><b>Связанные с экстрактами аллергенов</b></p>
<p>■ Инъекции из нового флакона.</p>
<p>■ Ускоренный метод проведения АСИТ.</p>
<p><b>Связанные с врачом</b></p>
<p>■ Ошибки в дозах или технике проведения (например, в/в введение аллергена, безосновательное увеличение дозы, укорочение интервалов между инъекциями, отсутствие снижения дозы во время сезонного обострения).</p>
<p>■ Смена флакона.</p>
<p>■ Ошибки в клинической оценке.</p>

У пациентов с астмой во всех случаях до введения аллергена необходимо проводить пикфлоуметрию. АСИТ не должна продолжаться у таких пациентов до тех пор, пока не будет достигнут фармакологический контроль заболевания<sup>с</sup> [111].

Поскольку большинство системных реакций происходит в течение 30 мин

после инъекции, пациенты должны оставаться под наблюдением врача как минимум на этот период<sup>с</sup> [113].

Применение системных антигистаминных препаратов у пациентов с частыми побочными реакциями во время проведения АСИТ позволит снизить их частоту и тяжесть<sup>в</sup> [17] (табл. 3.171, рис. 3.51).

**Таблица 3.171.** Действия врача по снижению риска анафилактической и других побочных реакций при проведении иммунотерапии [1, 56]

1. АСИТ должна осуществляться только обученными специалистами (аллергологами).
2. Необходимо проводить измерение ПСВ у пациентов с астмой до инъекции аллергена. Если ПСВ значительно меньше, чем обычные базовые значения, нужно оценить клиническое состояние пациента. Не рекомендуется проводить инъекции при симптомах астмы [21].
3. Нужно изменить/снижать дозу аллергена или частоту инъекций, если были симптомы системной реакции, но АСИТ решено продолжить.
4. Должны использоваться правильные (адекватные) разведения экстракта аллергена, особенно у пациентов с высокой сенсибилизацией в анамнезе.
5. Необходимо рекомендовать пациентам оставаться в клинике не менее чем на 30 мин после инъекции. Удлинение времени ожидания необходимо для пациентов с высоким риском побочных реакций АСИТ (например, с высокой сенсибилизацией к аллергенам или предыдущими реакциями, особенно системными, на инъекции).
6. Нужно внимательно оценивать поздние реакции при проведении АСИТ у любого пациента (например, персистирующие распространенные местные реакции более 24 ч, системные реакции, происходящие более чем через 30 мин после инъекции).
7. Необходимо проверить правильность идентификации пациента и выполнения инъекций средним медицинским персоналом.
8. Снижение дозы обычно требуется при переходе на новый флакон/разведение аллергена или у пациентов с длительным перерывом в лечении (между инъекциями). В этом случае первая доза из нового флакона разделяется: введение  $\frac{1}{2}$  дозы осуществляется сразу, а второй половины — через 1–5 дней.
9. Обязательно наличие «противошокового» набора.

### Продолжительность иммунотерапии

Ответ на иммунотерапию должен проверяться регулярно. Вопрос о продолжении АСИТ обычно рассматривается через 5 лет от начала лечения, решение принимается совместно пациентом и врачом после оценки выгоды и риска, связанных с продолжением или отменой иммунотерапии [59].

Уменьшение симптомов заболевания и снижение потребности в терапии — важные критерии оценки эффективности АСИТ. Эффект от АСИТ

дозозависимый и соответствует полученной общей кумулятивной дозе, а не длительности лечения [40, 41].

У некоторых пациентов сохраняется длительная ремиссия заболевания после отмены АСИТ, у других — происходит рецидив<sup>в</sup> [28].

Иммунотерапия ингаляционными аллергенами обычно эффективна в течение первого года лечения, и клинические исследования подтверждают выраженное уменьшение симптомов у большинства пациентов в течение 3–5 лет терапии [65, 67–69].

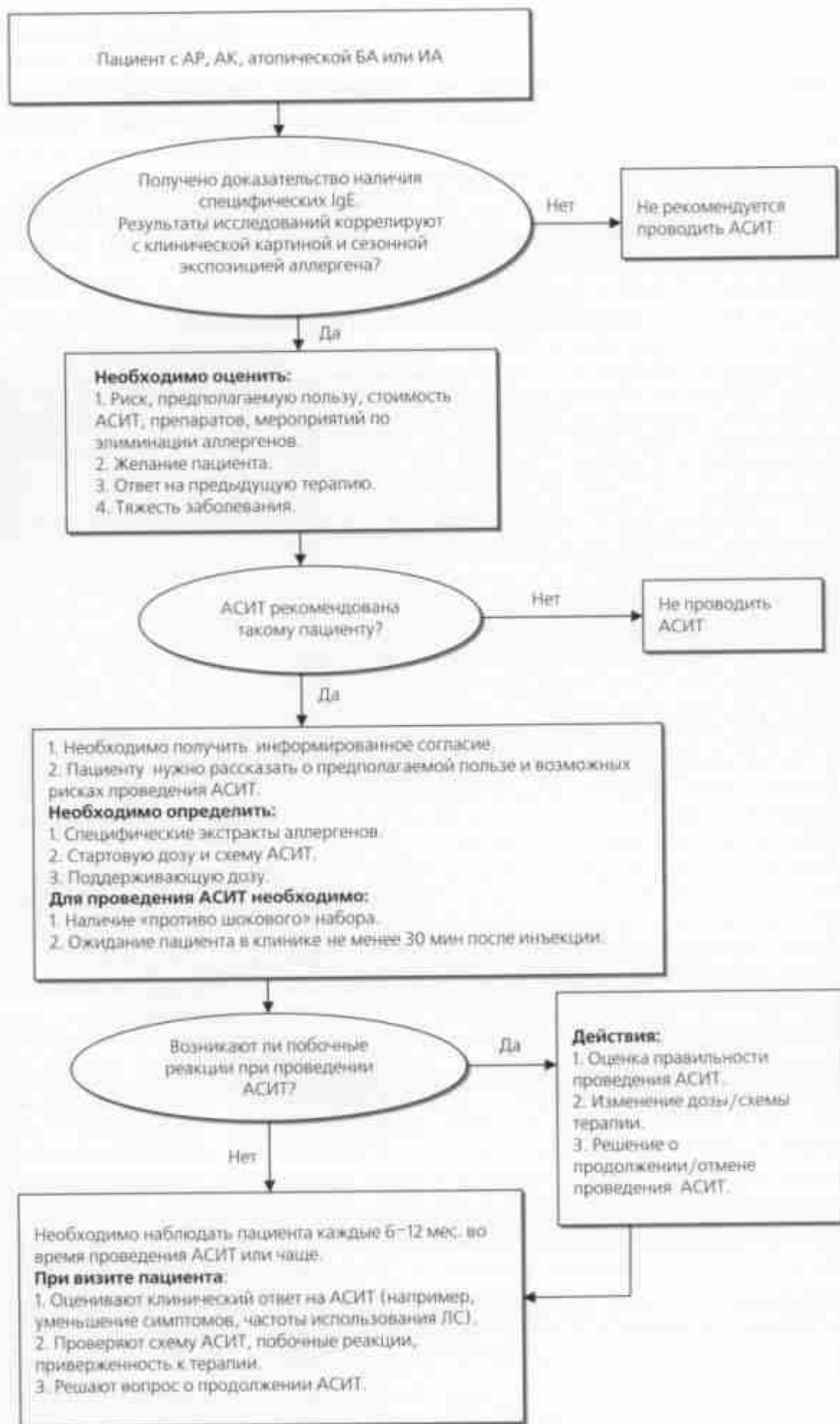


Рис. 3.51. Алгоритм проведения иммунотерапии подкожным методом [1]

Адекватных диагностических тестов, с помощью которых можно предположить выраженный эффект от АСИТ у одних пациентов и его отсутствие — у других, к настоящему времени не существует. В соответствии с международными рекомендациями курс АСИТ должен быть продолжен до тех пор, пока у пациента полностью не исчезнут симптомы заболевания или будет наблюдаться их выраженное уменьшение в течение 3–5 лет [22, 38, 57–59].

Если АСИТ отменяется и затем начинается снова через большой промежуток времени, необходимо повторное проведение фазы насыщения, при этом категорически не рекомендуется продолжение лечения поддерживающими дозами.

Проведение повторного кожного тестирования у пациентов, получающих иммунотерапию, для оценки эффекта АСИТ не рекомендовано<sup>A</sup> [1].

Возможные причины неэффективности иммунотерапии приведены в табл. 3.172.

### **Особенности проведения иммунотерапии у беременных, пожилых и у пациентов с аутоиммунными заболеваниями**

Не следует назначать АСИТ беременным. Тем не менее, если беременность возникла во время АСИТ, лечение следует продолжить<sup>C</sup>. Проведение АСИТ во время беременности должно проходить строго индивидуально; наращивание дозы должно быть медленнее, чем у других лиц [1].

Наличие сопутствующих заболеваний и постоянный прием некоторых ЛС могут увеличить риск от про-

ведения иммунотерапии у пожилых пациентов<sup>D</sup> [114].

В большинстве случаев проведение АСИТ допускается у лиц с иммунодефицитными состояниями или аутоиммунными заболеваниями. Несмотря на существовавшее ранее беспокойство по поводу безопасности иммунотерапии у данной группы лиц, в настоящее время отсутствуют доказательства того, что этот вид терапии может как-то навредить пациенту. Тем не менее потенциальные польза и риск иммунотерапии должны оцениваться в каждом конкретном случае<sup>D</sup> [1].

Сравнительная характеристика АСИТ и медикаментозного лечения респираторной аллергии приведена в табл. 3.173.

**Таблица 3.172. Возможные причины неэффективности иммунотерапии [51, 56]**

- Отсутствие приверженности пациента к терапии (например, у ребенка или его родителей).
- Нарушения в проведении АСИТ.
- Использование неправильно приготовленных экстрактов.
- Использование неактивных или с истекшим сроком годности экстрактов.
- Ошибки в дозах.
- Неадекватная элиминация аллергенов, возможный длительный и массивный контакт с аллергенами.
- Ошибки в диагнозе или определении причинно-значимых аллергенов.
- Возникновение новой сенсибилизации дополнительными аллергенами или воздействие дополнительных провоцирующих факторов.
- Индивидуальная неэффективность АСИТ.
- Возможные ложноотрицательные результаты лабораторных исследований.



Таблица 3.173. Сравнительная характеристика иммунотерапии и медикаментозного лечения респираторной аллергии [32, 61, 62]

Критерий	АСИТ	Фармакотерапия
Влияние на синтез IgE		++
Длительность эффекта	Длительный	Короткий
Локализация эффекта	Системный	Местный
Проведение	Врач-специалист	Пациент
Частота	Несколько раз в неделю/месц	Ежедневно
Продолжительность	5 лет	Всю жизнь (или длительно)
Побочные эффекты	Возможны	Возможны
Эффективность	90–95%	Эффективность требует пожизненного/длительного приема
Стоимость	Высокая (на 5 лет)	Средняя/высокая

### 3.12.8. Сублингвальная иммунотерапия

С момента внедрения в 1986 г. [118] сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ, подъязычный прием аллергена) становится достойной альтернативой подкожному методу иммунотерапии, в первую очередь из-за своей большей безопасности.

В настоящее время СЛИТ широко применяется в странах Европы и ограничено — в США. Число пациентов, получающих СЛИТ во всех странах мира, неуклонно растет.

Было доказано, что СЛИТ эффективна при рините и астме, вызванными аллергенами пыльцы березы, кипариса, злаковых трав, некоторыми другими видами пыльцы и клещами домашней пыли<sup>A</sup> [67]. Wilson и соавт. [20] в опубликованном метаанализе доказали эффективность и безопасность СЛИТ при рините.

Несмотря на официальное признание и широкое клиническое применение в Европе, до сих пор высказывается мнение, что многие аспекты СЛИТ не до конца ясны и нуждаются в подтверждении [119], особенно если сравнивать их с результатами, полученными ранее при использовании подкожной АСИТ.

Основные среди этих вопросов следующие: длительность эффекта (долгосрочная эффективность), способность вызывать превентивный эффект, возможные проблемы в связи с правильностью проведения лечения больными, точный механизм действия, степень или уровень клинической эффективности.

Эксперты ARIA-2001 («Аллергический ринит и его влияние на астму») оценили более 10 РКИ. СЛИТ рекомендовалась как метод с доказанной эффективностью и безопасностью для лечения аллергенами пыльцы и клещей домашней пыли взрослых с АР, с использованием больших доз аллергена — в 100 раз выше и более, чем при подкожном методе. В документе указано, что СЛИТ безопасна для детей, но ее эффективность изучена недостаточно [75].

В стандартах проведения АСИТ EAACI (2006) сказано, что эффективность СЛИТ у детей по-прежнему требует изучения [68].

В ARIA-2008 подчеркивается, что эффективность СЛИТ у детей при сезонном АР показана в ряде контроли-

руемых исследований (уровень доказательности Ia), а при круглогодичном АР — в единичных РКИ (уровень доказательности Ib) [74]. В данном документе СЛИТ рекомендуется для проведения у детей и взрослых как достойная альтернатива подкожному методу иммунотерапии.

В нескольких исследованиях у детей дошкольного возраста была обнаружена безопасность проведения СЛИТ [66, 71], но для определения долгосрочной эффективности как у взрослых, так и детей, уточнения показаний и определения положения метода в клинических рекомендациях указывается на необходимость проведения дополнительных РКИ. Другой спорный вопрос — это выбор оптимальной дозы для лечения. Эффективная доза для СЛИТ, предлагаемая в различных источниках, варьирует от 3–5 до 375 доз подкожной иммунотерапии, и нет никаких доказательств, что какая-то одна определенная доза эффективнее другой. Кроме того, по-прежнему неизвестно, пропорционален ли клинический результат примененной дозе, т.к. были получены и положительные, и неудовлетворительные результаты как при небольшой, так и при высокой дозе аллергена. Некоторые авторы полагают, что такая зависимость «доза-эффект» существует [122], но это лишь один из вопросов, которые предстоит выяснить в будущем [123].

Некоторые ведущие сообщества в руководящих документах пока не рекомендуют применять СЛИТ в рутинной практике для терапии астмы у взрослых и детей [117].

Было проведено несколько сравнительных исследований по оценке различий в эффективности и безопасности между сублингвальной и подкожной АСИТ. В одном из таких РКИ показано, что СЛИТ и подкожная АСИТ одинаково эффективны, хотя безопасность

и переносимость оказались выше при неинъекционном способе лечения [120]. Ранее в двойном слепом исследовании СЛИТ при аллергии к пыльце злаковых трав [121] были получены аналогичные результаты. Тем не менее данных этих исследований пока недостаточно для достоверной оценки таких различий.

Под эгидой Всемирной организации по аллергологии (World Allergy Organization, WAO) в ноябре 2009 г. вышел руководящий документ по сублингвальной иммунотерапии. СЛИТ рассматривается как альтернатива подкожной АСИТ и рекомендуется для лечения сенсибилизации к пыльце растений и клещам домашней пыли у взрослых и детей старше 5 лет с АР и/или БА (кроме случаев тяжелого и неконтролируемого заболевания) [126].

### Показания к проведению сублингвальной иммунотерапии

- Правильно отобранные пациенты с АР, АК и/или БА, вызванными пылью или клещами домашней пыли.
- Недостаточный контроль симптомов заболевания при проведении симптоматической терапии.
- У пациентов с системными реакциями при проведении подкожной АСИТ.
- Отсутствие приверженности к терапии или отказ от проведения инъекций.

За более чем 20 лет клинических испытаний (> 60 РКИ) и применения в клинической практике было зарегистрировано только 6 случаев анафилаксии (без летальных исходов) при проведении СЛИТ, некоторые из которых были связаны с использованием смесей нескольких неродственных нестандартизованных аллергенов. Хотя в другом исследовании не показано уве-

личения частоты побочных реакций у детей при терапии несколькими аллергенами [125].

Учитывая все вышесказанное, можно утверждать, что несмотря на полученные данные, подтверждающие эффективность и безопасность СЛИТ, доказательная база по этому виду иммунотерапии только формируется. Тем не менее после нескольких лет скептицизма последнее время наблюдается постепенное изменение общего мнения и СЛИТ становится, по крайней мере в Европе, общепринятым методом иммунотерапии [124].

СЛИТ может проводиться каплями или таблетками. Преимущества метода: неинвазивность и возможность самоконтроля пациента в ходе лечения (в большинстве случаев препарат принимается на дому).

На этапе поддерживающей иммунотерапии препарат в максимальной концентрации принимается пациентом в дозе 10 капель 1 раз в неделю. Доза аллергена при необходимости может быть уменьшена с последующим возвращением к максимально переносимой. Поддерживающая терапия проводится в течение 3–5 лет (табл. 3.174).

Таблица 3.174. Примерная схема проведения фазы насыщения (набора дозы) при сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии [2]

Номер флакона и цвет крышечки	Концентрация аллергена во флаконе, PNU/мл	Объем вводимого аллергена, капли	Дни приема
№1, желтый	1	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10
№2, зеленый	10	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20
№3, синий	100	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30
№4, сиреневый	1000	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40
№5, красный	10 000	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50

Пациентов необходимо инструктировать о методах терапии возможных побочных реакций, о незапланированных перерывах в лечении и ситуациях, когда СЛИТ следует приостановить и обратиться к врачу (например, орофарингеальная инфекция, острые заболевания ЖКТ, обострение астмы и др.). Нужно иметь в виду, что большинство побочных реакций (обычно это симпто-

мы орального аллергического синдрома, реже боль в животе, крапивница, приступ астмы и др.) появляется в начале иммунотерапии.

В России с 2003 г. зарегистрированы аллерговакцины в каплях для лечения методом СЛИТ («Севафарма», Чехия; рекомендованы для применения у детей с 3-летнего возраста, стандартизация в PNU) [76].

### 3.12.9. Иммунотерапия бактериальными аллергенами

В обзорных зарубежных публикациях последних лет бактериальная АСИТ считается бесперспективной, проведение новых исследований не

ождается, схем АСИТ бактериальными аллергенами не предложено, серийно препараты для лечения не выпускаются [1].

### 3.12.10. Особенности проведения иммунотерапии у детей

Проведение АСИТ у детей безопасно и высокоэффективно (особенно при раннем начале). Причем АСИТ у детей более эффективна, чем у взрослых [22]. Схема и дозы иммунотерапии для детей определяются так же, как описано выше.

#### Преимущества раннего начала иммунотерапии [22, 37–39]

- Случаи наиболее тяжелого течения астмы чаще возникают в раннем детском возрасте.
- Аллергический компонент астмы наиболее выражен у детей и подростков. Даже легкое течение астмы сопровождается десквамацией бронхиального эпителия, возможно, из-за аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов.
- АСИТ у детей с АР снижает риск развития астмы и расширения спектра сенсибилизации.
- Эластичные волокна бронхиального дерева разрушаются в случае длительно протекающей астмы.

Доказано, что подкожная иммунотерапия у моноенсибилизированных детей предотвращает расширение спектра причинно-значимых аллергенов [18] и снижает риск развития астмы у пациентов с ринитом<sup>АВ</sup> [19, 64, 65].

Врач должен объяснить родителям и ребенку характер течения заболевания, высокую эффективность иммунотерапии, ее безопасность и необходимость раннего начала.

Нет единого мнения и определенной информации в литературе по поводу минимально возможного возраста для начала АСИТ. Около 10% педиатров и аллергологов считают уместным начало иммунотерапии у детей 2–3 лет, 32–42% — в 5 лет и 38–48% — в 10 лет [36]. Тем не менее некоторые авторитетные медицинские сообщества, например

BSACI и EAACI, высказываются против проведения АСИТ у детей младше 5 лет [25, 26].

Некоторые исследования показали положительный эффект АСИТ у детей до 5 лет [115, 116]. Однако проведение иммунотерапии у детей в этой возрастной группе сопряжено с трудностями в выполнении инъекций длительное время, остается также беспокойство по поводу возможности врача и медицинской сестры быстро распознать симптомы системной реакции у маленьких пациентов. Также АСИТ ингаляционными аллергенами обычно не проводится у детей до 5 лет, т.к. сенсибилизация к пыльце редко развивается в грудном и раннем детском возрасте.

У детей до 5 лет с анафилактической реакцией на яд перепончатокрылых в анамнезе польза от иммунотерапии аллергенами яда может перевешивать риск и в некоторых случаях рекомендуется.

Накапливаются данные, в которых СЛИТ проводилась у детей в возрасте от 2 [72] и 3 лет [73]. Вероятно, в самом ближайшем будущем после появления достаточного количества масштабных РКИ для уточнения показаний, дозировок и определяющих долгосрочную эффективность СЛИТ будет признана как метод, приемлемый для лечения детей раннего возраста. Существенное в педиатрической практике преимущество СЛИТ — отсутствие инъекций, необходимости в частых визитах к врачу и высокий профиль безопасности.

Во всех случаях лечащий врач принимает решение о проведении АСИТ у ребенка только после оценки риска и потенциальной пользы от иммунотерапии<sup>А</sup> [1].

Пример дневника иммунотерапии и формы информированного согласия приведен в разд. «Приложения».

## Литература

1. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 120(3). — P. 25–85.
2. Аллергология. Клинические рекомендации / Под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
3. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров / Под ред. А. А. Баранова, Р. М. Хаитова. — М.: Союз педиатров России, 2008.
4. Eng P. A., Reinhold M. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children // *Allergy*. — 2002. — Vol. 57. — P. 306–312.
5. Till S. J., Francis J. N., Nouri-Aria K., Durham S. R. Mechanisms of immunotherapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113. — P. 1025–1035.
6. Frew A. J., Powell R. J., Corrigan C. J., Durham S. R. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 117. — P. 319–325.
7. Freeman J. Further observations of the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine // *Lancet*. — 1911. — Vol. 2. — P. 814–817.
8. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever // *Lancet*. — 1911. — Vol. 1. — P. 1572–1573.
9. Williams P. B., Ahlstedt S., Barnes J. H., Soderstrom L., Portnoy J. Are our impressions of allergy test performances correct? // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2003. — Vol. 91. — P. 26–33.
10. Polosa R., Al-Delaimy W. K., Russo C., Piccillo G., Sarva M. Greater risk of incident asthma cases in adults with allergic rhinitis and effect of allergen immunotherapy: a retrospective cohort study // *Respir. Res.* — 2005. — Vol. 6. — P. 153.
11. Golden D. B. Insect sting allergy and venom immunotherapy: a model and a mystery // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 115. — P. 439–448.
12. Grier T. J., LeFevre D. M., Duncan E. A., Esch R. E. Stability of standardized grass, dust mite, cat and short ragweed allergens after mixing with mold or cockroach extracts // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2007. — Vol. 99. — P. 151–160.
13. Mauro M., Russello M., Alesina R. et al. Safety and pharmacoeconomics of a cluster administration of mite immunotherapy compared to the traditional one // *Allerg. Immunol. (Paris)* — 2008. — Vol. 38. — P. 31–34.
14. Cox L. Accelerated immunotherapy schedules: review of efficacy and safety // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — Vol. 97. — P. 126–140.
15. Bodtger U., Poulsen L. K., Jacobi H. H., Malling H. J. The safety and efficacy of subcutaneous birch pollen immunotherapy—a one-year, randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Allergy*. — 2002. — Vol. 57. — P. 297–305.
16. Alvarez-Cuesta E., Bousquet J., Canonica G. W. et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy // *Allergy*. — 2006. — Vol. 61(Suppl. 82) — P. 1–20.
17. Nielsen L., Johnsen C., Mosbech H., Poulsen L., Malling H. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1996. — Vol. 97. — P. 1207–1213.
18. Des-Roches A., Paradis L., Menardo J. L. et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract: VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997. — Vol. 99. — P. 450–453.
19. Moller C., Dreborg S., Ferdousi H. A. et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study) // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 109. — P. 251–256.
20. Wilson D. R., Lima M. T., Durham S. R. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis // *Allergy*. — 2005. — Vol. 60. — P. 4–12.
21. Volcheck G. W. *Clinical Allergy: Diagnosis and Management*, Mayo Foundation for Medical Education and Research. — Abington: Humana Press, 2009.
22. Cantani A., Arcese G., Lucenti P., Gagliesi D., Bartolucci M. A three year prospective study of allergen immuno-

- therapy to inhalant allergens: evidence of safety and efficiency in 300 children with allergic asthma // *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* — 1997. — Vol. 7. — P. 90-97.
23. *Calvo M., Marin F., Grob K. et al.* Ten-year follow-up in pediatric patients with allergic bronchial asthma: evaluation of specific immunotherapy // *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* — 1994. — Vol. 4. — P. 126-131.
  24. *Johnstone D. E., Dutton A.* The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children — a 14-year study // *Pediatrics.* — 1968. — Vol. 42. — P. 793-802.
  25. BSACI Working Party. Position paper on allergen immunotherapy // *Clin. Exp. Allergy.* — 1993. — Vol. 23(Suppl. 3). — P. 1-44.
  26. *Malling H. J., Weeke B.* Immunotherapy Subcommittee of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Position paper: immunotherapy // *Allergy.* — 1993. — Vol. 48(Suppl. 14). — P. 9-35.
  27. *Bush R. K., Huftel M. A., Busse W. W.* Patient selection. In: *Allergen immunotherapy* / R. F. Lockey, S. C. Bukantz (eds.). — New York: Marcel Dekker, 1991. — P. 27.
  28. *Durham S. R., Till S. J.* Immunological changes associated with allergen immunotherapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1998. — Vol. 102. — P. 157-164.
  29. *Bahceciler N. N., Isik U., Barlan I. B., Basaran N.* Efficiency of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study // *Pediatr. Pulmonol.* — 2001. — Vol. 32. — P. 49-55.
  30. *Des Roches A., Paradis L., Menardo J. L. et al.* Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997. — Vol. 99. — P. 450-453.
  31. *Muller C., Dreborg S., Ferdousi H. A. et al.* Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study) // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 109. — P. 251-256.
  32. *Frew A. J.* Immunotherapy of allergic disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 111(2 Suppl.). — P. 712-719.
  33. *Mueller U. R.* The European experience in Hymenoptera venom allergy. In: *Monograph on insect allergy, 3rd edn.* / M. M. I. Levine, R. F. Lockey (eds.). — Milwaukee: AAAI, 1995. — P. 129-136.
  34. *Patriarca G., Nucera E., Pollastrini E. et al.* Sublingual desensitization: a new approach to latex allergy problem // *Anesth. Analg.* — 2002. — Vol. 95. — P. 956-960.
  35. *Patriarca G., Nucera E., Schiavino D. et al.* Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17. — P. 459-465.
  36. *Richelli C., Valletta E. A., Barbi G. B. et al.* Il pediatra di base e l'immunoterapia specifica: un'indagine conoscitiva // *Riv. Ital. Pediatr.* — 1991. — Vol. 17. — P. 685-690.
  37. *Businco L., Zannino L., Cantani A. et al.* Systemic reactions to specific immunotherapy in children with respiratory allergy: a prospective study // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 1995. — Vol. 6. — P. 44-47.
  38. *Cantani A., Businco E., Maglio A.* Alternaria allergy: a three-year controlled study in children treated with immunotherapy // *Allergol. Immunopathol.* — 1988. — Vol. 16. — P. 1-4.
  39. *Cantani A., Micera M.* A prospective study of asthma desensitization in 1,182 children, 592 asthmatic children and 590 nonatopic controls // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2005. — Vol. 9. — P. 325-329.
  40. *Creticos P. S.* Immunologic changes associated with immunotherapy // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 1992. — Vol. 12. — P. 13-37.
  41. *Haugaard L., Dahl R.* Immunotherapy in patients allergic to cat and dog dander // *Allergy.* — 1992. — Vol. 47. — P. 249-254.
  42. *Dreborg S.* Features of immunotherapy in pediatrics. In: *Allergen Immunotherapy. Up to date '90* / F. Bonifazi, L. Antonicelli (eds.). — Ancona: Il Lavoro Editoriale Edizioni, 1991. — P. 94-104.
  43. *Garcia B. E., Sanz M. L., Dieguez I., De las Marinas M. D., Oehling A.* Modifications in IgG subclasses in the course of immunotherapy with grass pollen // *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* — 1993. — Vol. 3. — P. 19-25.
  44. *Castracane J. M., Rocklin R. E.* Detection of human auto-anti-idiotypic antibodies (Ab2). Isolation and characterization of Ab2 in the serum of a ragweed immunotherapy-treated patient // *Int. Archs. Allergy Appl. Immunol.* — 1988. — Vol. 86. — P. 288-292.

45. Gurka G., Rocklin R. Immunologic responses during allergen-specific immunotherapy for respiratory allergy // *Ann. Allergy*. — 1988. — Vol. 61. — P. 239-243.
46. Nagata M., Shibasaki M., Sakamoto Y. et al. Specific immunotherapy reduces the antigen-dependent production of eosinophil chemotactic activity from mononuclear cells in patients with atopic asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1994. — Vol. 94. — P. 160-166.
47. Hakansson L., Heinrich Ch., Rak S., Venge P. Priming of eosinophil adhesion in patients with birch pollen allergy during pollen season: effect of immunotherapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997. — Vol. 99. — P. 551-562.
48. Varney V. A., Hamid Q. A., Gaga M. et al. Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late cutaneous responses // *J. Clin. Invest.* — 1993. — Vol. 92. — P. 644-651.
49. Jung C. M., Prinz J. C., Rieber E. P., Ring J. A reduction in allergen-induced FcεR2/CD23 expression on peripheral B cells correlates with successful hyposensitization in grass pollinosis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 95. — P. 77-87.
50. Durham S. R., Ying S., Varney V. A. et al. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1996. — Vol. 97. — P. 1356-1365.
51. Businco L., Corrias A., Fiocchi A., La Rosa M., Zannino L. L'immunoterapia in pediatria. Consensus conference // *Riv. Immunol. Allergol. Pediatr.* — 1988. — Vol. 2. — P. 109-121.
52. American Academy of Allergy and Immunology Board of Directors. Guidelines to minimize the risk from systemic reactions caused by immunotherapy with allergenic extracts. Position statement // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1994. — Vol. 93. — P. 811-812.
53. Hejjaoui A., Dhivert H., Michel F. B., Bousquet J. Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized extracts // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1992. — Vol. 89. — P. 925-933.
54. Murray A. B., Ferguson A. C., Morrison B. J. Non-allergic bronchial hyperreactivity in asthmatic children increases with age and decreases with mite immunotherapy // *Ann. Allergy*. — 1985. — Vol. 54. — P. 541-544.
55. Eng P. A., Reinhold M., Gnehm H. P. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children // *Allergy*. — 2002. — Vol. 57. — P. 306-312.
56. Cantani A. *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology*. — Berlin: Springer, 2008.
57. Cantani A., Arcese G., Di Rienzo A., Lucenti P. Immunotherapy for asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1998. — Vol. 80. — P. 213-214.
58. Cantani A., Businco E., Benincori N. et al. A three-year controlled study in children with pollinosis treated with immunotherapy // *Ann. Allergy*. — 1984. — Vol. 53. — P. 79-84.
59. Cantani A., Micera M. Significant decrease of IgE antibodies and significant increase of IgG antibodies after a three-year controlled study of specific immunotherapy to pollen allergens in children with allergic asthma // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2005. — Vol. 9. — P. 103-111.
60. Wahn U. Do asthmatic children benefit from specific immunotherapy? // *Clin. Exp. Allergy*. — 1999. — Vol. 29. — P. 143.
61. World Health Organization. WHO Position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases / J. Bousquet, R. F. Lockey et al. (eds) // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1998. — Vol. 102. — P. 558-562.
62. Boushey H. A. Experiences with monoclonal antibody therapy for allergic asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 108. — P. 77-83.
63. Bochenka-Marciniak M., Kupryś-Lipińska I., Tworek D., Kuna P. Perennial vs preseasonal immunotherapy in the treatment of rhinoconjunctivitis in subjects allergic to grass pollen // *Allergy*. — 2008. — Vol. 63. — Suppl. 88. — Abstr. 1458.
64. Parello-D'Ambrosio F., Gangemi S., Merendino R. A. et al. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A retrospective study // *Clin. Exp. Allergy*. — 2001. — Vol. 31. — P. 1295-1302.
65. Eng P. A., Reinhold M., Gnehm H. P. E. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children // *Allergy*. — 2002. — Vol. 57. — P. 306-312.
66. Agostinis F., Tellarini L., Canonica G. W., Falagiani P., Passalacqua G. Safety of sublingual immunotherapy

- with a monomeric allergoid in very young children // *Allergy*. — 2005. — Vol. 60. — P. 133.
67. *Di Rienzo V. et al.* Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study // *Clin. Exp. Allergy*. — 2003. — Vol. 33. — P. 206–210.
  68. Standards for practical allergen-specific immunotherapy // *Allergy*. — 2006. — Vol. 61(Suppl. 82). — P. 1–20.
  69. *Jacobsen L., Niggemann B., Dreborg S.* Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study // *Allergy*. — 2007. — Vol. 62. — P. 943–948.
  70. *Alvarez-Cuesta E., Derges-Gimeno P., Mancebo E. et al.* Sublingual immunotherapy with a standardized cat dander extract: evaluation of efficacy in double blind placebo controlled study // *Allergy*. — 2007. — Vol. 62. — P. 810–817.
  71. *Ozdemir C., Yazici D., Gocmen I. et al.* Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma // *Pediatric Allergy Immunol.* — 2007. — Vol. 18. — P. 508–515.
  72. *Passalacqua G., Musarra A., Pecora S. et al.* Quantitative assessment of the compliance with once-daily sublingual immunotherapy in children (EASY project: evaluation of a novel SLIT formulation during a year) // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2007. — Vol. 18. — P. 58–62.
  73. *Fiocchi A., Paino G., La Grutta S. et al.* Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children aged 3 to 7 years // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2005. — Vol. 95. — P. 254–258.
  74. *Bousquet J., Khaltaev N. et al.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update // *Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 63(Suppl. 86). — P. 8–160.
  75. *Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N. et al.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 1999 // *Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 108. — P. 147–334.
  76. *Трусова О. В., Гаўдук И. М.* Современные методики аллерген-специфической иммунотерапии у детей и пути совершенствования метода // *РАЖ*. — 2009. — № 9. — С. 58–66.
  77. *Till S. J., Durham S. R.* Immunological responses to allergen immunotherapy // *Clin. Allergy Immunol.* — 2004. — Vol. 18. — P. 85–104.
  78. *Till S. J., Francis J. N., Nouri-Aria K., Durham S. R.* Mechanisms of immunotherapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113. — P. 1025–1035.
  79. *Durham S. R., Ying S., Varney V. A. et al.* Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD41 T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1996. — Vol. 97. — P. 1356–1365.
  80. *Bellinghausen I., Metz G., Enk A. H. et al.* Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2-to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venomallergic subjects // *Eur. J. Immunol.* — 1997. — Vol. 27. — P. 1131–1139.
  81. *Blaser K., Akdis C. A.* Interleukin-10, T regulatory cells and specific allergy treatment // *Clin. Exp. Allergy*. — 2004. — Vol. 34. — P. 328–331.
  82. *Durham S. R., Varney V. A., Gaga M. et al.* Grass pollen immunotherapy decreases the number of mast cells in the skin // *Clin. Exp. Allergy*. — 1999. — Vol. 29. — P. 1490–1496.
  83. *Bousquet J., Braquemond P., Feinberg J. et al.* Specific IgE response before and after rush immunotherapy with a standardized allergen or allergoid in grass pollen allergy // *Ann. Allergy*. — 1986. — Vol. 56. — P. 456–459.
  84. *Creticos P., Adkinson N. F. Jr., Kagey-Sobotka A. et al.* Nasal challenge with ragweed pollen in hay fever patients: effect of immunotherapy // *J. Clin. Invest.* — 1985. — Vol. 76. — P. 2247–2253.
  85. *Ewan P. W., Deighton J., Wilson A. B., Lachmann P. J.* Venom-specific IgG antibodies in bee and wasp allergy: lack of correlation with protection from stings // *Clin. Exp. Allergy*. — 1993. — Vol. 23. — P. 647–660.
  86. *Djurup R., Malling H. J.* High IgG4 antibody level is associated with failure of immunotherapy with inhalant allergens // *Clin. Allergy*. — 1987. — Vol. 17. — P. 459–468.
  87. *Wachholz P. A., Soni N. K., Till S. J., Durham S. R.* Inhibition of allergen-IgE binding to B cells by IgG antibodies after grass pollen immunotherapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 112. — P. 915–922.
  88. *Werfel T., Breuer K., Rueff F. et al.* Usefulness of specific immunotherapy in



- patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study // *Allergy*. — 2006. — Vol. 61. — P. 202-205.
89. *Bucher X., Pichler W.J., Dahinden C.A., Helbling A.* Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut // *Allergy*. — 2004. — Vol. 59. — P. 1272-1276.
  90. *Hansen K.S., Khinchi M.S., Skov P.S., et al.* Food allergy to apple and specific immunotherapy with birch pollen // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2004. — Vol. 48. — P. 441-448.
  91. *Ross R.N., Nelson H.S., Finegold I.* Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis // *Clin. Ther.* — 2000. — Vol. 22. — P. 342-350.
  92. *Ross R.N., Nelson H.S., Finegold I.* Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies // *Clin. Ther.* — 2000. — Vol. 22. — P. 329-341.
  93. *Abramson M.J., Puy R.M., Weiner J.M.* Allergen immunotherapy for asthma // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2003, CD001186.
  94. *Malling H.J., Dreborg S., Weeke B.* Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. Clinical efficacy and side effects of immunotherapy with *Cladosporium herbarum* // *Allergy*. — 1986. — Vol. 41. — P. 507-519.
  95. *Haugaard L., Dahl R.* Immunotherapy in patients allergic to cat and dog dander. Clinical results // *Allergy*. — 1992. — Vol. 47. — P. 249-254.
  96. *Berg T.L., Johansson S.G.* Allergy diagnosis with the radioallergosorbent test: a comparison with the results of skin and provocation tests in an unselected group of children with asthma and hay fever // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1974. — Vol. 54. — P. 209-221.
  97. *van der Zee J.S., de Groot H., van Swieten P., Jansen H.M., Aalberse R.C.* Discrepancies between the skin test and IgE antibody assays: study of histamine release, complement activation in vitro, and occurrence of allergen-specific IgG // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1988. — Vol. 82. — P. 270-281.
  98. *Hedlin G., Graff-Lonnevig V., Heilborn H., et al.* Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. Effects of 3 years of treatment // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1991. — Vol. 87. — P. 955-964.
  99. *Olsen O.T., Larsen K.R., Jacobsen L., Svendsen U.G.* A 1-year, placebo-controlled, double-blind house-dust-mite immunotherapy study in asthmatic adults // *Allergy*. — 1997. — Vol. 52. — P. 853-859.
  100. *Ross R.N., Nelson H.S., Finegold I.* Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of Hymenoptera venom hypersensitivity: a metaanalysis // *Clin. Ther.* — 2000. — Vol. 22. — P. 351-358.
  101. *Leavengood D.C., Renard R.L., Martin B.G., Nelson H.S.* Cross allergenicity among grasses determined by tissue threshold changes // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1985. — Vol. 76. — P. 789-794.
  102. *Nelson H.S., Ikle D., Buchmeier A.* Studies of allergen extract stability: the effects of dilution and mixing // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1996. — Vol. 98. — P. 382-388.
  103. *Kordash T.R., Amend M.J., Williamson S.L., Jones J.K., Plunkett G.A.* Effect of mixing allergenic extracts containing *helminthosporium, D. farinae*, and cockroach with perennial ryegrass // *Ann. Allergy*. — 1993. — Vol. 71. — P. 240-246.
  104. *Tipton W.R., Nelson H.S.* Experience with daily immunotherapy in 59 adult allergic patients // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1982. — Vol. 69. — P. 194-199.
  105. *Horst M., Hejjaoui A., Horst V., Michel F.B., Bousquet J.* Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1990. — Vol. 85. — P. 460-472.
  106. *Varney V.A., Edwards J., Tabbah K., et al.* Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: a double-blind placebo-controlled trial // *Clin. Exp. Allergy*. — 1997. — Vol. 27. — P. 860-867.
  107. *Anderson M.C., Baer H.* Antigenic and allergenic changes during storage of a pollen extract // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1982. — Vol. 69. — P. 3-10.
  108. *Amin H.S., Liss G.M., Bernstein D.I.* Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 117. — P. 169-175.
  109. *Ohashi Y., Nakai Y., Murata K.* Effect of pretreatment with fexofenadine on the safety of immunotherapy in patients with allergic rhinitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2006. — Vol. 96. — P. 600-605.

110. *Portnoy J., Bagstad K., Kanarek H. et al.* Premedication reduces the incidence of systemic reactions during inhalant rush immunotherapy with mixtures of allergenic extracts // *Ann. Allergy*. — 1994. — Vol. 73. — P. 409–418.
111. *Lockey R. F., Nicoara-Kasti G. L., Theodoropoulos D. S., Bukantz S. C.* Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2001. — Vol. 87(Suppl. 1). — P. 47–55.
112. *Muller U. R., Haerberli G.* Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 115. — P. 606–610.
113. *Lockey R. F., Benedict L. M., Turkel-taub P. C., Bukantz S. C.* Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST) // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1987. — Vol. 79. — P. 660–677.
114. *Asero R.* Efficacy of injection immunotherapy with ragweed and birch pollen in elderly patients // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2004. — Vol. 135. — P. 332–335.
115. *Eng P. A., Borer-Reinhold M., Heijnen I. A. F. M., Gnehm H. P. E.* Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood // *Allergy*. — 2006. — Vol. 61. — P. 198–201.
116. *Jacobsen L.* Preventive aspects of immunotherapy: prevention for children at risk of developing asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2001. — Vol. 87(Suppl. 1). — P. 43–46.
117. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. — Edinburgh (Scotland), 2009. — Review.
118. *Scadding K., Brostoff J.* Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to dust mite // *Clin. Allergy*. — 1986. — Vol. 16. — P. 483–491.
119. *Nelson H. S.* Advances in upper airway disease and allergen immunotherapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 111. — P. 793–798.
120. *Khinchí M. S., Poulsen L. K., Carat F. et al.* Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen specific immunotherapy. A randomized placebo-controlled, double-blind, double-dummy study // *Allergy*. — 2004. — Vol. 59. — P. 33–44.
121. *Quirino T., Iemoli E., Siciliani E., Parmiani S.* Sublingual vs injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: A double-blind double-dummy study // *Clin. Exp. Allergy*. — 1996. — Vol. 26. — P. 1253–1261.
122. *Andre C., Perrin-Fayolle M., Grosclaude M. et al.* A double-blind placebo-controlled evaluation of SLIT with a standardized ragweed extract in patients with seasonal rhinitis // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2003. — Vol. 131. — P. 111–118.
123. *Passalacqua G., Guerra L. et al.* Успехи сублингуальной иммунотерапии // *Allergy Clin. Immunol. Int. (русское издание)*. — 2006. — Т. 1(1). — С. 9–13.
124. *Bousquet J.* Sublingual immunotherapy: From proven prevention to putative rapid relief of allergic symptoms // *Allergy*. — 2005. — Vol. 60. — P. 1–3.
125. *Agostinis F., Foglia C., Landi M. et al.* The safety of sublingual immunotherapy with one or multiple pollen allergens in children // *Allergy*. — 2008. — Vol. 63. — P. 1637–1639.
126. Sub-lingual immunotherapy. World Allergy Organization Position Paper 2009 // *WAO J.* — 2009. — P. 233–280.

Клиническая  
иммунология

---

# Первичные иммунодефицитные состояния

## Коды по МКБ-10:

- D80** Иммунодефициты с преимущественной недостаточностью антител.
- D80.0** Наследственная гипогаммаглобулинемия.
- D80.1** Несемейная гипогаммаглобулинемия.
- D80.2** Избирательный дефицит иммуноглобулина А (IgA).
- D80.3** Избирательный дефицит подклассов иммуноглобулина G (IgG).
- D80.4** Избирательный дефицит иммуноглобулина М (IgM).
- D80.5** Иммунодефицит с повышенным содержанием иммуноглобулина М (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.
- D81** Комбинированные иммунодефициты.
- D81.0** Тяжелый комбинированный иммунодефицит с ретикулярным дисгенезом.
- D81.1** Тяжелый комбинированный иммунодефицит с низким содержанием Т- и В-клеток.
- D81.2** Тяжелый комбинированный иммунодефицит с низким или нормальным содержанием В-клеток.
- D81.3** Дефицит аденозиндезаминазы.
- D81.4** Синдром Незелофа.
- D81.5** Дефицит пуриноклеозидфосфорилазы.
- D81.6** Дефицит молекул класса I главного комплекса гистосовместимости.
- D81.7** Дефицит молекул класса II главного комплекса гистосовместимости.
- D81.8** Другие комбинированные иммунодефициты.
- D81.9** Комбинированный иммунодефицит неуточненный.
- D82** Иммунодефициты, связанные с другими значительными дефектами.
- D82.0** Синдром Вискотта—Олдрича.
- D82.1** Синдром Ди Джорджи.
- D82.2** Иммунодефицит с карликовостью за счет коротких конечностей.
- D82.3** Иммунодефицит вследствие наследственного дефекта, вызванного вирусом Эпштейна—Барр.
- D82.8** Иммунодефицит, связанный с другими уточненными значительными дефектами.
- D82.9** Иммунодефицит, связанный со значительным дефектом, неуточненный.
- D83** Общий переменный иммунодефицит.
- 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.
- D84** Другие иммунодефициты.

- D84.0** Дефект функционального антигена-1 лимфоцитов (LFA-1).
- D84.1** Дефект в системе комплемента.
- D84.8** Другие уточненные иммунодефицитные нарушения.
- D84.9** Иммунодефицит неуточненный.
- D89** Другие нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках.
- D89.0** Поликлональная гипергаммаглобулинемия.
- D89.1** Криоглобулинемия.
- D89.2** Гипергаммаглобулинемия неуточненная.
- D89.8** Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках.
- D89.9** Нарушение, вовлекающее иммунный механизм, неуточненное.

Представленная информация является практическим гидом для клинического распознавания и диагностики иммунодефицитных состояний. Она основана на рекомендациях Американской академии аллергологии, астмы и иммунологии (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, AAAAI), Американской коллегии аллергологии, астмы и иммунологии (American College of Allergy, Asthma and Immunology, ACAAI) и Объединенного совета по аллергологии, астме и иммунологии США (US Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology, JCAAI).

В основном изложенные далее положения по диагностике и терапии первичных иммунодефицитов рассчитаны на клинических иммунологов, но данная информация будет полезна всем практикующим врачам.

### 4.1.1. Особенности

В иммунной системе человека выделяют два типа иммунитета: врожденный и приобретенный. Последний включает клеточное и гуморальное звенья. Главные различия между двумя типами иммунитета (табл. 4.1): эффекторные механизмы врожденного иммунитета активируются немедленно

после внедрения инфекционного агента, в результате чего развивается быстрый контроль репликации инфекционных патогенов; приобретенный (адаптивный, специфический) иммунитет вовлекается при неспособности первого уровня защиты противостоять инфекции.

Таблица 4.1. Сравнительная характеристика врожденного и приобретенного иммунитета [103–105]

Критерий	Врожденный иммунитет	Приобретенный иммунитет
Клеточные компоненты	Макрофаги, эозинофилы, НК-клетки, дендритные клетки, полиморфно-нуклеарные клетки (лейкоциты), IFN-продуцирующие клетки, $\gamma\delta$ Т-лимфоциты, CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты	Т- и В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты, CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоциты
Растворимые компоненты	Ферменты (лизосим, комплемент и др.), белки острой фазы, интерферон, коллектины, дефенсины, хемокины	Антитела, интерлейкины
Иммунная память	Нет	Есть

Критерий	Врожденный иммунитет	Приобретенный иммунитет
Физические барьеры	Кожа и слизистые оболочки	Нет
Распознавание	++	+
Распознавание «свой-чужой»	Есть	Есть
Специфичность	Нет	Есть
Скорость иммунного ответа	Быстрый	Медленный

В развитии гуморального и клеточного иммунного ответа участвуют Т- и В-лимфоциты, антитела и цитокины. При связывании поверхностных рецепторов лимфоцитов с антигеном начинается пролиферация антигенспецифических В- и Т-лимфоцитов.

Основные элементы иммунной системы полностью закладываются на 15-й неделе внутриутробного развития человека.

Первичные иммунодефициты (первичные иммунодефицитные состояния, ПИДС) — наследственные врожденные нарушения функции иммунной системы, которые предрасполагают к возникновению, частому рецидивированию и утяжелению инфекционных заболеваний (бактериальных, грибковых, вирусных, про-

тозойных), возможному развитию аутоиммунной патологии и онкологических заболеваний.

ПИДС имеют много сходных черт со вторичными иммунодефицитами, которые возникают при вирусных заболеваниях (например, при ВИЧ-инфекции), при приеме иммунодепрессантов после трансплантации органов, во время лечения аутоиммунных состояний или в связи с проведением химиотерапии по поводу онкологических заболеваний. Инфекции могут быть как причиной, так и результатом иммунодефицита [1].

К настоящему времени описано более 100 генетических нарушений, которые влияют на иммунную систему (основные формы иммунодефицитов перечислены в табл. 4.2).

Таблица 4.2. Классификация первичных иммунодефицитов [1]

Форма иммунодефицита	Генетический дефект	Заболевание
Гуморальный иммунодефицит	С известным генетическим дефектом	Х-сцепленная агаммаглобулинемия Аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия Аутосомно-рецессивный гипер-IgM-синдром Гипоагаммаглобулинемия с поздним началом Иммунодефицит, нестабильность центромер и синдром лицевых аномалий
	С неизвестным генетическим дефектом	Общий вариабельный иммунодефицит (CVID) Селективный IgA дефицит Дефицит субклассов IgG Дефицит специфических антител Транзиторная гипоагаммаглобулинемия в раннем детском возрасте Гипоагаммаглобулинемия неуточненная

Форма иммунодефицита	Генетический дефект	Заболевание
Клеточный иммунодефицит	С известным генетическим дефектом	Дефекты IL-12/IFN- $\gamma$ Хронический слизисто-кожный кандидоз
	С неизвестным генетическим дефектом	Идиопатическая CD4 T-лимфоцитопения Хронический слизисто-кожный кандидоз Клеточный иммунодефицит неуточненный
Комбинированный иммунодефицит	С известным генетическим дефектом	Тяжелый (SCID) X-сцепленный SCID Дефицит молекул HLA Синдром Вискотта—Олдрича Атаксия-телеангиэктазия Синдром Ди Джорди Гипер-IgM-синдром X-сцепленный лимфопролиферативный синдром Синдром папиллом, гипогаммаглобулинемии, инфекций и миелокахексии Дефекты NF- $\kappa$ B регуляции
	С неизвестным генетическим дефектом	SCID Комбинированный иммунодефицит
Дефекты фагоцитоза	С известным генетическим дефектом	X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь Аутосомно-рецессивная хроническая гранулематозная болезнь Синдром Чедиака—Хигаси Дефицит адгезии лимфоцитов Дефицит нейтрофилспецифических гранул Хроническая нейтропения (синдром Костмана)
	С неизвестным генетическим дефектом	Гипер-IgE-синдром
Дефекты комплемента	Дефицит компонентов комплемента C1, C1q, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9; фактора D, фактора H, фактора I, пропердина	

4.1

Первичные иммунодефициты встречаются у одного из 2000 новорожденных<sup>C</sup> [3] и характеризуются в зависимости от нарушений в определенном звене врожденного или приобретенного иммунитета<sup>D</sup> [4] (табл. 4.3, см. табл. 4.2):

- гуморальный иммунодефицит (возникает обычно в 5–7 мес. жизни, после снижения уровня материнских антител);
- клеточный иммунодефицит;
- комбинированный (вместе клеточный и гуморальный) иммунодефи-

цит (возникает обычно в 1–3 мес. жизни);

- дефекты комплемента (в любом возрасте);
- дефекты фагоцитоза (раннее начало).

Гуморальные иммунодефициты составляют около 50% всех ПИДС<sup>C</sup> [5], комбинированные — около 30%, дефекты фагоцитоза — около 18%, дефекты комплемента — 1–2% [1, 2].

В течение последнего десятилетия описаны механизмы развития многих форм ПИДС, тем не менее патогенез некоторых из них до конца неясен.

Таблица 4.3. Примеры типичных клинических проявлений первичных иммунодефицитов [1, 2]

Вид иммунодефицита	Заболевания	Проявления
Дефицит антител (гуморальный)	CVID, IGGSD, SAD, SIGAD и др.	Рецидивирующие синюпульмонарные инфекции
Клеточный дефицит	Дефекты IL-12/IFN- $\gamma$	Атипичная микобактериальная и сальмонеллезная инфекции
	Хронический кожно-слизистый кандидоз	Слизисто-кожный кандидоз и аутоиммунная эндокринопатия
	SCID	Нарушение роста и развития, диарея, оппортунистические инфекции, высыпания
Комбинированный иммунодефицит	Синдром Вискотта—Олдрича	Тромбоцитопения с кровотечениями и гематомами, экзема, рецидивирующие инфекции
	Атаксия-телеангиэктазия	Хроническое синюпульмонарное заболевание, мозжечковая атаксия, телеангиэктазия, онкологические заболевания
	Синдром Ди Джорджи	Гипокальциемия вследствие гипопаратиреоза, дефекты артериального ствола, пороки сердца, лицевой дизморфизм, инфекции
	Дефицит CD40 лиганда	Рецидивирующие тяжелые пиогенные инфекции (также оппортунистические)
Дефекты фагоцитоза	Хроническая гранулематозная болезнь	Тяжелые абсцедирующие инфекции внутренних органов, формирование гравулем
	Дефект адгезии лейкоцитов (LAD I/II)	Рецидивирующие тяжелые бактериальные инфекции, позднее отпадение пуповины, медленное заживление ран, отсутствие гноя
	Гипер-IgE-синдром	Хронический дерматит, рецидивирующие тяжелые инфекции легких, кожные инфекции, склонность к переломам костей, позднее прорезывание молочных зубов
Дефекты комплемента	Дефекты ранних компонентов классического пути	Аутоиммунные заболевания и бактериальные инфекции
	Дефекты поздних компонентов	Нейссерияльные инфекции
	Дефекты C3 и регуляторных компонентов	Рецидивирующие инфекции

Сокращения: CVID — общий переменный иммунодефицит, IGGSD — дефицит субклассов IgG; SAD — дефицит специфических антител; SCID — тяжелый комбинированный иммунодефицит; SIGAD — селективный дефицит IgA.

Многие ПИДС имеют характерные клинические особенности<sup>с</sup>. В зависимости от иммунного дефекта выявляются те или иные пора-

жения (см. табл. 4.3). Аутоиммунные и онкологические заболевания часто бывают следствием ПИДС<sup>с</sup> [1, 2].



Клиническим проявлением иммунодефицитов также служит повышенная восприимчивость к инфекциям, которые у таких пациентов протекают тяжело, рецидивируют, устойчивы к терапии и могут быть вызваны микроорганизмами низкой вирулентности<sup>C</sup> [6].

Тщательный сбор семейного анамнеза поможет предположить у больного X-сцепленный или аутосомно-рецессивный путь наследования заболевания<sup>C</sup> [8].

Важно узнать у матери, были ли ранее необъяснимые причины выкидышей, случаи ранней смерти, многоморфная сыпь во время неонатального периода, ранний кандидоз или тяжелые и рецидивирующие инфекции у ребенка.

Необходимо установить область инфекционного поражения, вид возбудителя и ответ на терапию<sup>D</sup>. Важно отличать инфекционные заболевания от других неинфекционных состояний, на-

пример от аллергии, или вирусный инфекционный процесс от бактериального. Необходимо исключать вторичные иммунодефициты, обусловленные приемом иммунодепрессантов или наличием других заболеваний и состояний, предрасполагающих к развитию инфекций (например, анатомических дефектов, аллергии, метаболических нарушений и др.)<sup>D</sup> [7].

Начальная оценка иммунодефицита проводится по алгоритму, представленному на рис. 4.1. Затем по необходимости назначаются скрининговые и дополнительные исследования [9, 10] (табл. 4.4). Для установления точного диагноза может понадобиться консультация врача-генетика, иммунолога<sup>D</sup>. Диагноз иммунодефицита всегда, когда есть возможность, должен подтверждаться на молекулярном генетическом уровне<sup>D</sup> [1]. Идентификация мутаций генов, ответственных за

4.1

Клиническая иммунология

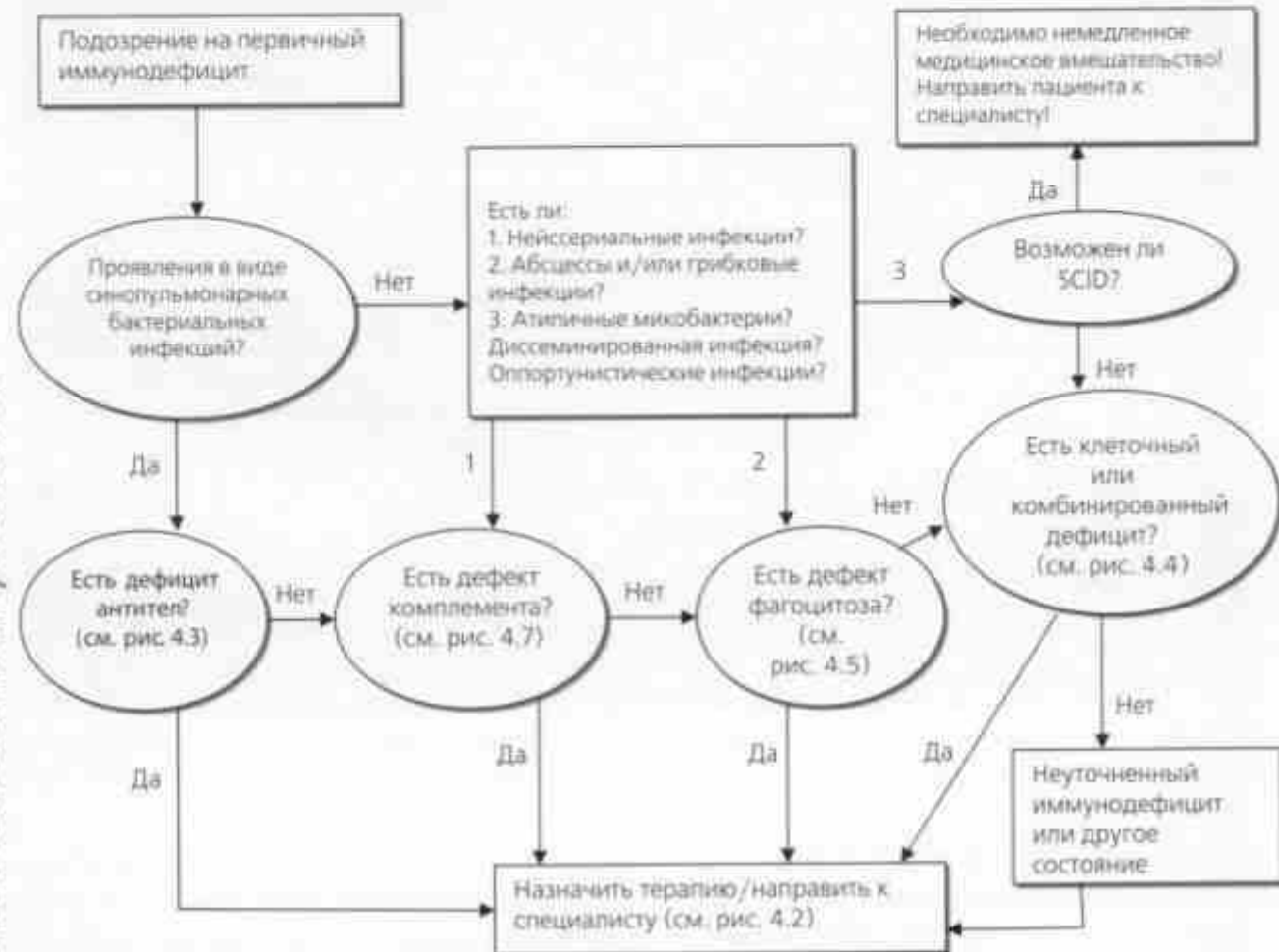


Рис. 4.1. Алгоритм диагностики первичного иммунодефицита [1]

развитие различных форм ПИДС, позволила определить спектр и тяжесть клинических проявлений, уточнить

клинические симптомы и лабораторные нарушения, связанные со специфическим геном.

Таблица 4.4. Лабораторные тесты для диагностики первичных иммунодефицитных состояний [1]

Звено иммунитета	Вид тестов	Вид исследования
Гуморальный иммунитет	Скрининговые	Уровень иммуноглобулинов крови; титры специфических антител
	Дополнительные	Проточная цитометрия для подсчета В-лимфоцитов; продукция иммуноглобулинов в ответ на митоген <i>in vitro</i> ; продукция иммуноглобулинов в ответ на анти-CD40 и цитокины <i>in vitro</i> ; ответ антител на иммунизацию $\varphi$ X174
Клеточный иммунитет	Скрининговые	Проточная цитометрия для подсчета Т-лимфоцитов и NK-клеток; кожные реакции ГЗТ
	Дополнительные	Пролиферативный ответ на митогены или антигены <i>in vitro</i> ; цитотоксичность NK-клеток; продукция цитокинов в ответ на стимуляцию митогеном или антигеном, экспрессия поверхностных маркеров после стимуляции митогеном
Фагоцитарное звено	Скрининговые	Общий анализ крови; окрашивание нейтрофилов, морфология
	Дополнительные	Проточная цитометрия с молекулами адгезии; хемотаксис; фагоцитоз; биопсия костного мозга
Функция комплемента	Скрининговые	CH <sub>50</sub> (гемолитическая активность классического пути комплемента); АН <sub>50</sub> (гемолитическая активность альтернативного пути комплемента)
	Дополнительные	Уровень или функционирование индивидуальных компонентов комплемента
Общие тесты	Дополнительные	Молекулярные методы, ПЦР, определение нуклеотидных последовательностей

При некоторых формах ПИДС не удается установить определенный иммунный дефект. Такие пациенты могут иметь или неуточненную форму иммунодефицита, или предрасположенность к инфекционным заболеваниям из-за других факторов и состояний.

Нужно учитывать и рассматривать возможность X-сцепленного заболевания у пациентов женского пола после исключения всех других причин [11].

После установления диагноза ПИДС важно незамедлительно назначить превентивную и/или заместительную тера-

пию<sup>С</sup> (табл. 4.5, рис. 4.2). Пациенты с ПИДС часто нуждаются в агрессивной и длительной антимикробной терапии<sup>С</sup> [1, 2].

Заместительная терапия иммуноглобулином показана всем пациентам с выраженным нарушением продукции антител<sup>В</sup> [1].

Назначение антибиотиков (амокциллин, триметоприм/сульфаметоксазол, азитромицин) может потребоваться как дополнение к заместительной терапии иммуноглобулином для профилактики инфекционных процессов у пациентов с гуморальным иммунодефицитом<sup>С</sup> [12].

## Клиническая иммунология

Таблица 4.5. Варианты терапевтического вмешательства при первичных иммунодефицитах и их осложнениях [1, 2, 5]

Вид заболевания	В/в Ig	Трансплантация костного мозга	Генная терапия	Показания к другим видам терапии
<b>Гуморальный иммунодефицит</b>				
XLA, ARA, AICDA, UNG, CVID, SAD	Да	Нет	Нет	Не применять живые вакцины: при всех. Антибиотики: при всех. Иммуномодуляторы: CVID, SIGAD, IGGSD.
IGGSD, SIGAD, THI	?	Нет	Нет	Сplenэктомия: CVID. Химиотерапия: CVID. Пневмококковая вакцина: SAD
<b>Клеточный иммунодефицит</b>				
IFN- $\gamma$ RA/B	Нет	Да	Нет	Не применять живые вакцины: при всех. Антибиотики: при всех. IFN- $\gamma$ : IFN- $\gamma$ R, IL-12R.
IL-12B, AIRE, NK (CD16), ICID4L, CMCC	?	Нет	Нет	Антимикробактериальные ЛС: IFN- $\gamma$ R, IL-12R. Иммуномодуляторы: AIRE, ICID4L, IL-2; ICID4L. Противогрибковые ЛС: AIRE, ICID4L, CMCC. Противовирусные ЛС: NK (CD16), ICID4
<b>Комбинированный иммунодефицит</b>				
SCID (IL-2RG, ADA)	Да	Да	Да	Не применять живые вакцины: при всех. Антибиотики: при всех.
SCID (JAK3, IL-2RA, RAG1/2, CD45, MHC I/II, CD3, ZAP70)	Да	Да	Нет	Избегать переливания CMV-положительной крови или клеток: при всех. Пневмоцистная профилактика: при всех SCID, TNFSF5. Сplenэктомия: WAS.
WAS, A-T, NBS, DGS, TNFSF5, XLP, GS, NEMO, WHIM	Да	Да	Нет	Противовоспалительные ЛС: WAS. G-CSF: WHIM, TNFSF5. GM-CSF: WHIM. Химиотерапия: XLP, GS. Трансплантация тимуса: DGS

**Вид заболевания**      **В/в Ig**      **Трансплантация костного мозга**      **Генная терапия**

**Показания к другим видам терапии**

Дефекты фагоцитоза	Нет	Да	?	Не применять живые вакцины: при всех. Антибиотики: при всех. IFN-γ; CGD. Противогрибковые ЛС: CGD, LAD I, HIES. G-CSF; нейтропени. Химиотерапия: CHS
CGD	Нет	Да	?	
CHS, LAD I типа, нейтропени	Нет	Да	Нет	
LAD II типа	Нет	Нет	Нет	
HIES	?	Нет	Нет	
Дефекты комплемента				
C1q, C1r, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, факторы D, H и I, пропердин	Нет	Нет	Нет	Антибиотики: при всех. Пневмококковая вакцина: C1a, C1r, C2, C3, C4. Менингококковая вакцина: C5, C6, C7, C8, C9. Иммунomodуляторы: C1a, C2, C4

Сокращения: А-Т — атаксия-телеангиэктазия; АСДА — иммунодефицит, связанный с мутацией генов цитидиндезаминазы, индулируемой ее активацией; АРА — аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия; CGD — хроническая гранулематозная болезнь; CHS — синдром Чедвика—Хатгаса; CMCC — хронический слизисто-кожный кандидоз; CMV — цитомегаловирус; CVID — общий вариабельный иммунодефицит; DGS — синдром Ди Джорджи; GS — синдром Грисцелли; HIES — синдром гипериммуноглобулинемии E; ICD4L — идиопатическая CD4-лимфоцитопения; IFN-γRA/B — иммунодефицит, связанный с интерфероном-γRA/B; IGGSD — дефицит субклассов IgG; LAD I/II — дефект адгезии лейкоцитов I и II типов; NBS — синдром хромосомных поломок Наймген; NEMO — иммунодефицит, связанный с ядерным фактором транскрипции κB; SAD — дефицит специфических антигенов; SCID — тяжелой комбинированной иммунодефицит; SIGAD — селективный дефицит IgA, THI — транскрипторная гипогаммаглобулинемия раннего детского возраста; TNFSF5 — иммунодефицит, связанный с фактором некроза опухоли суперсемейства 5; UNG — иммунодефицит, связанный с мутацией генов урицилгуанозилдлинксилазы; WAS — синдром Вискотта—Олдрича; WHIM — синдром палладом, гипогаммаглобулинемия, иммунодефицит и миеломахолия; XLA — X-сцепленная агаммаглобулинемия; XLP — X-сцепленный лимфопролиферативный синдром.

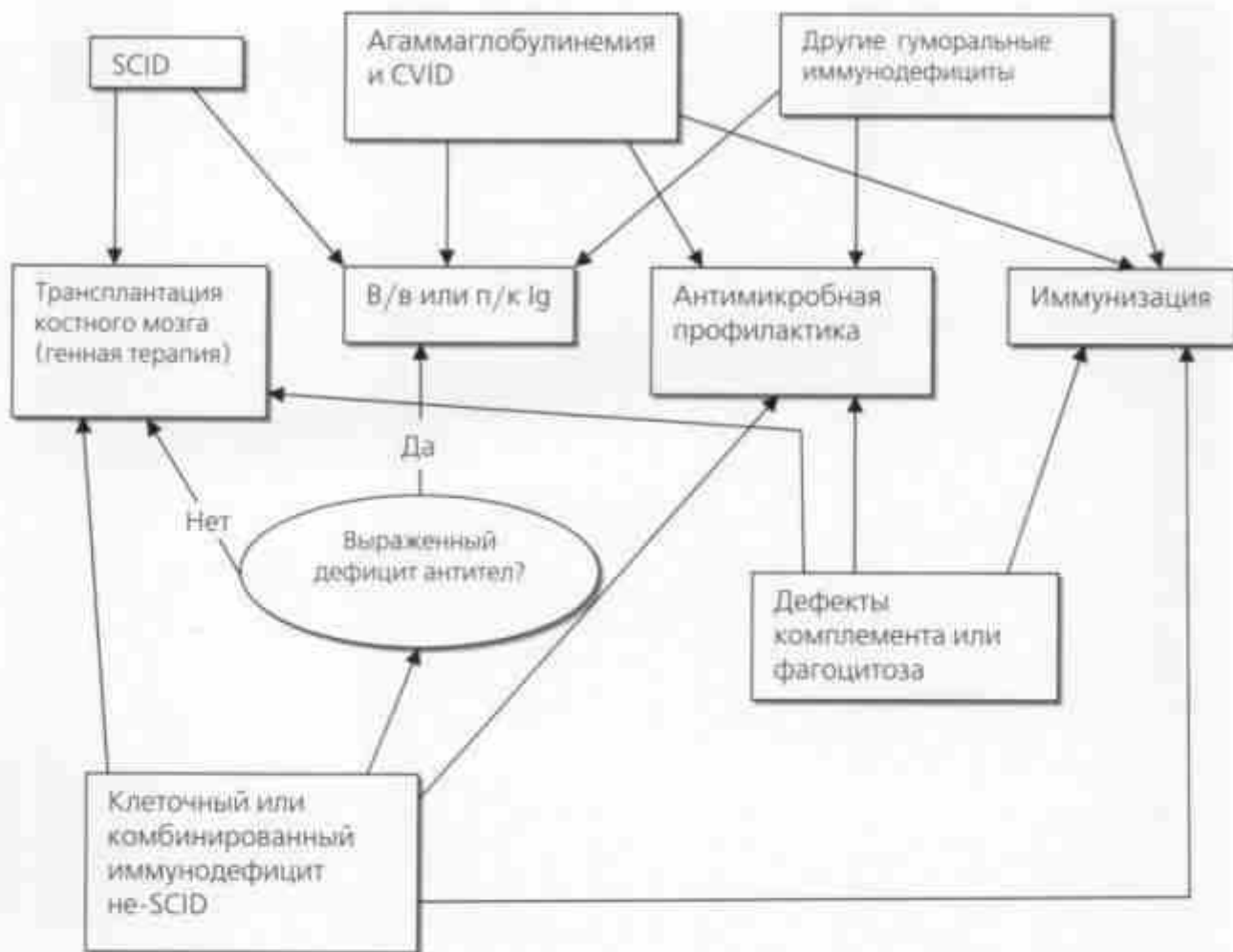


Рис. 4.2. Алгоритм выбора терапии при первичных иммунодефицитах [1]

Терапия более легких форм дефицита антител может начинаться с профилактики антибиотиками<sup>С</sup>. Заместительная терапия иммуноглобулином может рассматриваться у таких пациентов при неэффективности или непереносимости других видов лечения<sup>Р</sup> [1, 2].

Заместительная терапия препаратами в/в иммуноглобулина начинается с момента установления диагноза и осуществляется 1 раз в 3 нед. пожизненно. В начале лечения проводится терапия насыщения — 1–1,5 г/кг массы тела больного в месяц, поддерживающая доза составляет 0,3–0,5 г/кг 1 раз в 3–4 нед. Доза иммуноглобулина 0,3–0,5 г/кг вводится одновременно со скоростью 20 капель в минуту. Цель заместительной терапии — достижение претрансфузионного уровня IgG в сыворотке крови больного

более 500 мг/дл [2]. Не рекомендуется использование криоконсервированной плазмы из-за опасности инфицирования вирусами гепатитов и другими вирусными инфекциями.

При гемоцитопениях показано применение ростовых факторов (нейпоген, граноцит), при аутоиммунных цитопениях — ГКС, иммунодепрессантов (азатиоприн, циклоспорин А), возможна спленэктомия.

При многих формах ПИДС (клеточные и комбинированные иммунодефициты, дефекты фагоцитоза) требуется трансплантация костного мозга (ТКМ) от HLA-идентичного донора [13–15].

Необходимость хирургического вмешательства в предотвращении и терапии инфекционных процессов при ПИДС не доказана<sup>С</sup> [1].

Запрещается проведение вакцинации живыми вакцинами у пациентов с ПИДС<sup>с</sup> [16]. У таких пациентов

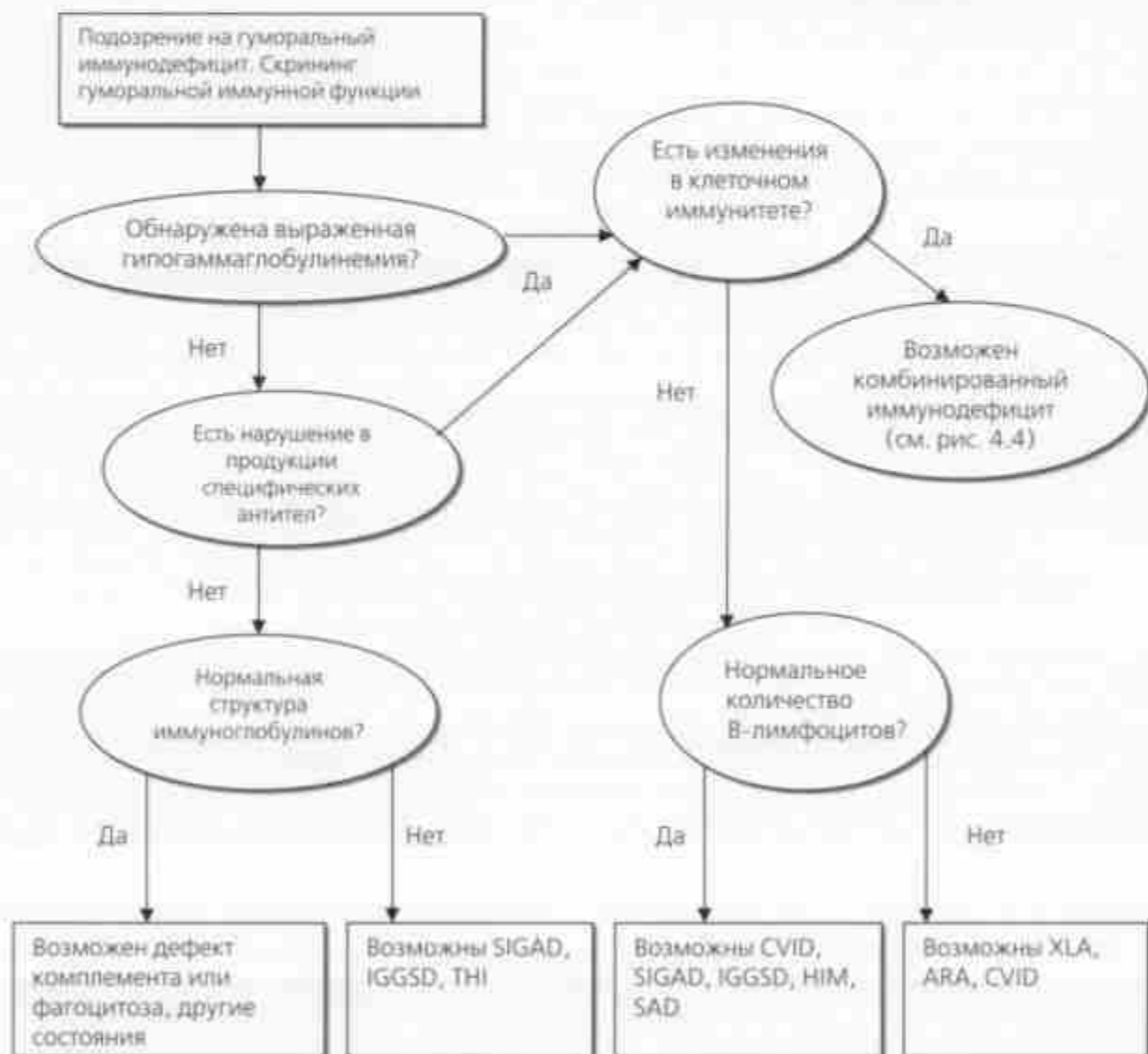
возможно использование инактивированных или субъединичных вакцин<sup>с</sup> [17].

## 4.1.2. Гуморальные иммунодефициты

Клиническими проявлениями гуморального ПИДС являются рецидивирующие бактериальные инфекции верхнего и нижнего респираторного тракта.

X-сцепленные и аутосомно-рецессивные агаммаглобулинемии связаны с

выраженным снижением числа В-лимфоцитов. X-сцепленная агаммаглобулинемия — частая форма гуморальных ПИДС. При общем вариабельном иммунодефиците (CVID) результаты лабораторных исследований показывают



**Рис. 4.3.** Алгоритм диагностики гуморального иммунодефицита [1].

ARA — аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия; CVID — тяжелый комбинированный иммунодефицит; HIM — гипер-IgM-синдром; IGGSD — дефицит субклассов IgG; SAD — дефицит специфических антител; SIGAD — селективный дефицит IgA; THI — транзиторная гипогаммаглобулинемия раннего детского возраста; XLA — X-сцепленная агаммаглобулинемия.

снижение одного или нескольких классов иммуноглобулинов, специфического реагирования антител и В-лимфоцитов. Более мягко протекающие гуморальные ПИДС, такие как IgA-дефицит, дефицит субклассов IgG, дефицит специфических антител или

транзиторная гипогаммаглобулинемия раннего детского возраста, связаны со снижением уровня различных иммуноглобулинов или их субклассов в крови, иногда сопровождаются нарушением синтеза специфических антител [1–5] (рис. 4.3, табл. 4.6–4.10).

**Таблица 4.6. Заболевания, связанные с изменением уровня IgA в сыворотке крови [108]**

**Повышение уровня IgA**

СПИД, анафилактоидная пурпура, хронические инфекции, цирроз печени, IgA-миелома, СКВ, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Вискотта—Олдрича

**Снижение уровня IgA**

Острая лимфоцитарная лимфома, агаммаглобулинемия, атаксия-телеангиэктазия, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, дисгаммаглобулинемия III типа, цирроз печени, наследственная телеангиэктазия, IgG-миелома, СКВ, лимфоидная аплазия, макроглобулинемия, нефротический синдром, селективный дефицит IgA, болезнь Стилла

**Таблица 4.7. Заболевания, связанные с изменением уровня IgM в сыворотке крови [108]**

**Повышение уровня IgM**

Дисгаммаглобулинемия I типа, цирроз печени, гепатит, гипер-IgM-иммунодефицит, инфекционный мононуклеоз, СКВ, макроглобулинемия, ревматоидный артрит, трипаносомоз

**Снижение уровня IgM**

Агаммаглобулинемия, хронический лимфолейкоз, дисгаммаглобулинемия II типа, болезнь тяжелых цепей, гепатома, IgA-миелома, IgG-миелома, лимфоидная аплазия

**Таблица 4.8. Заболевания, связанные с изменением уровня IgG в сыворотке крови [108]**

**Повышение уровня IgG**

Цирроз печени, гепатит, IgG-миелома, СКВ, ревматоидный артрит

**Снижение уровня IgG**

Агаммаглобулинемия, хронический лимфолейкоз, дисгаммаглобулинемия I типа, IgA-миелома, болезнь тяжелых цепей, макроглобулинемия, нефротический синдром

**Таблица 4.9. Заболевания, связанные с повышением уровня IgD и всех иммуноглобулинов [108]**

**Повышение уровня IgD**

Хронические инфекции, IgD-миелома

**Повышение уровней всех иммуноглобулинов**

СПИД, хронический активный гепатит, хронические бактериальные инфекции, хроническая гранулематозная болезнь, муковисцидоз, синдром Дауна, гиперглобулинемическая пурпура, инфекционный гепатит, кишечные паразитарные заболевания (увеличивается преимущественно IgE), интравенозное введение ЛС, СКВ, региональный энтерит, ревматическая лихорадка, ревматоидный артрит, язвенный колит

Таблица 4.10. Возможные причины гипогаммаглобулинемии [2]

Генетические синдромы и заболевания
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Атаксия-телеангиэктазия.</li> <li>■ SCID.</li> <li>■ Гипер-IgM-синдром.</li> <li>■ Дефицит транскобаламина II с гипогаммаглобулинемией.</li> <li>■ X-сцепленные лимфопролиферативные заболевания (связанные с вирусом Эпштейна—Барр).</li> <li>■ Хромосомные аномалии.</li> <li>■ Прочие.</li> </ul>
Инфекционные заболевания
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ВИЧ-инфекция.</li> <li>■ Врожденная краснуха.</li> <li>■ Врожденная цитомегаловирусная инфекция.</li> <li>■ Врожденная инфекция, вызванная <i>Toxoplasma gondii</i>.</li> <li>■ Эпштейна—Барр вирусная инфекция.</li> </ul>
Онкологические заболевания
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Хронический лимфобластный лейкоз.</li> <li>■ Иммунодефицит с тимомой.</li> <li>■ Неходжкинская лимфома.</li> <li>■ В-клеточная пролиферация.</li> </ul>
Прием ЛС
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Каптоприл.</li> <li>■ ГКС.</li> <li>■ Фенклофенак.</li> <li>■ Соли золота.</li> <li>■ Противомаларийные препараты.</li> <li>■ Карбамазепин.</li> <li>■ Сульфасалазин.</li> <li>■ Фенитоин.</li> <li>■ Пеницилламин.</li> </ul>
Системные заболевания
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Иммунодефицит, связанный с гиперкатаболизмом иммуноглобулинов.</li> <li>■ Иммунодефицит, связанный с выраженной потерей иммуноглобулинов (нефроз, тяжелые ожоги, лимфангиэктазия, тяжелая диарея).</li> </ul>

При агаммаглобулинемии или CVID часто используется совместное назначение иммуноглобулина с профилактикой антибактериальными препаратами (см. табл. 4.5, рис. 4.2). При легких формах гуморальных ПИДС используется антибактериальная профилактика с добавлением по необходимости иммуноглобулина.

### Х-сцепленная агаммаглобулинемия (XLA)

**Клинические особенности:** у многих пациентов мужского пола с XLA возникают рецидивирующие бактериальные инфекции (чаще вызываемые

*S. pneumoniae* и *H. influenzae* [18], например отит, синусит, пневмония) в первые 2–5 лет жизни<sup>с</sup>.

**Физикальное обследование:** возможно отсутствие лимфоузлов и миндалин [18]<sup>с</sup>.

**Лабораторные исследования:**

- Агаммаглобулинемия (уровень IgG < 2 г/л, IgA, IgM < 0,2 г/л) и низкий уровень (< 2%) или отсутствие В-лимфоцитов<sup>с</sup> [19].
- Отсутствие ВТК-протеина (Bruton-тирозинкиназа) в моноцитах или тромбоцитах, мутация в ВТК, отсутствие ВТК мРНК при анализе ней-



трофилов или моноцитов с помощью проточной цитометрии или вестерн-блоттинга<sup>С</sup> [2].

- Снижение уровня CD19<sup>+</sup> В-лимфоцитов у родственников мужского пола по материнской линии менее 2%.

**Терапия:**

- Антимикробные ЛС часто требуются в дополнение к терапии в/в иммуноглобулином<sup>С</sup> [1].
- Для терапии хронического энтеровирусного менингоэнцефалита при ХЛА возможно применение высоких доз в/в иммуноглобулина с противовирусным препаратом плеканорил<sup>С</sup> [20].
- Трансплантация легких<sup>С</sup> [21].

#### **Иммунодефициты, связанные с мутацией генов цитидиндеаминазы и урацилнуклеозидгликозилазы (AICDA и UNG)**

**Клинические особенности:** бактериальные синопульмонарные инфекции, желудочно-кишечные инфекции и лимфоидная гиперплазия<sup>С</sup> [1, 2].

**Лабораторные исследования:** возможно снижение уровня IgG, IgA и IgE и повышение уровня IgM; нарушение выработки специфических антител<sup>С</sup> [22].

**Терапия:** в/в заместительная терапия иммуноглобулином рекомендована для всех пациентов с AICDA или UNG<sup>С</sup> [22].

#### **Гипогаммаглобулинемия с поздним началом, связанная с мутацией гена Т-клеточного костимулятора**

**Клинические особенности:** рецидивирующие бактериальные инфекции респираторного тракта и гастроинтестинальные инфекции<sup>С</sup> [1, 2].

**Лабораторные исследования:** возможны пангипогаммаглобулинемия

и нарушение выработки специфических антител; снижение уровня В-лимфоцитов<sup>С</sup> [23].

**Терапия:** заместительная терапия гамма-глобулином и антибактериальная профилактика<sup>С</sup> [23].

#### **Синдром иммунодефицита, лицевого дизморфизма и хромосомных поломок (ICF)**

**Клинические особенности:** лицевой дизморфизм, инфекции респираторного тракта<sup>С</sup> [1, 2].

**Лабораторные исследования:**

- Возможны гипогаммаглобулинемия и незначительные дефекты функции Т-клеток<sup>С</sup> [24].
- Характерные изменения хромосом 1, 9 и 16<sup>С</sup>. Мутация 3b гена ДНК метилтрансферазы [25].

**Терапия:** заместительная терапия гамма-глобулином рекомендована пациентам с ICF и гипогаммаглобулинемией<sup>С</sup> [24].

#### **Общий вариабельный иммунодефицит (CVID)**

**Клинические особенности:** рецидивирующие инфекции верхнего и/или нижнего респираторного тракта, в т.ч. вызываемые атипичными бактериями<sup>С</sup>, у пациентов как мужского, так и женского пола старше 2 лет. Также возможно развитие заболеваний ЖКТ<sup>С</sup>, аутоиммунных (у 20% пациентов, чаще аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура и аутоиммунная гемолитическая анемия), доброкачественных и злокачественных лимфопролиферативных заболеваний<sup>С</sup> [26].

**Лабораторные исследования:**

- Гипогаммаглобулинемия<sup>С</sup>. Снижение IgG, а также в большинстве случаев IgA и IgM на 2 SD (стандартных отклонения) ниже нормы при исключении других причин агаммаглобулинемии [12, 27].

- Нарушение продукции специфических антител<sup>С</sup>. Отсутствие изогемагглютининов и/или слабый ответ на вакцинацию [2].
- Нарушение Т-клеточного ответа [26].
- Содержание В-лимфоцитов в периферической крови может быть в норме или снижено.

**Терапия:** заместительная терапия гамма-глобулином и антимикробная профилактика<sup>В</sup>. Развитие аутоиммунных, лимфопролиферативных и других заболеваний при CVID является показанием для наблюдения и лечения у соответствующих специалистов<sup>С</sup> [1–3].

### Селективный дефицит IgA

**Клинические особенности:** рецидивирующие респираторные и желудочно-кишечные инфекции, атопические, аутоиммунные и онкологические заболевания<sup>С</sup> [28, 29]. В некоторых случаях возможно отсутствие клинических проявлений заболевания. Иногда наблюдается трансформация заболевания в CVID.

**Лабораторные исследования:** снижение уровня IgA < 0,07 г/л при нормальных показателях IgG и IgM у пациентов старше 4 лет в отсутствие других причин гипогаммаглобулинемии<sup>С</sup> [1, 2].

**Терапия:** агрессивная антимикробная терапия и профилактика<sup>С</sup>. Агрессивная терапия атопических заболеваний<sup>С</sup> [30]. Эффект от заместительной терапии в/в иммуноглобулином у пациентов с IgA-дефицитом наблюдается редко<sup>С</sup> [30].

### Дефицит субклассов IgG

**Клинические особенности:** рецидивирующие синопульмонарные бактериальные инфекции<sup>С</sup> [1–3].

**Лабораторные исследования:** низкий уровень одного или более субклассов IgG у пациентов с нормальными

ми показателями IgG и IgM; уровень IgA также может снижаться<sup>С</sup> [31, 32]. У некоторых пациентов отмечается нарушение продукции специфических антител<sup>С</sup> [1–3].

**Терапия:** антибактериальная профилактика, терапия аллергических заболеваний и применение гамма-глобулина у некоторых пациентов<sup>С</sup> [33].

### Дефицит специфических антител

**Клинические особенности:** рецидивирующие инфекции верхнего и/или нижнего респираторного тракта у пациентов старше 2 лет<sup>С</sup> [1–5].

**Лабораторные исследования:** нормальный уровень IgG, IgA, IgM, субклассов IgG. Характерно нарушение иммунного ответа IgG-антител на полисахаридные вакцины<sup>С</sup> [34].

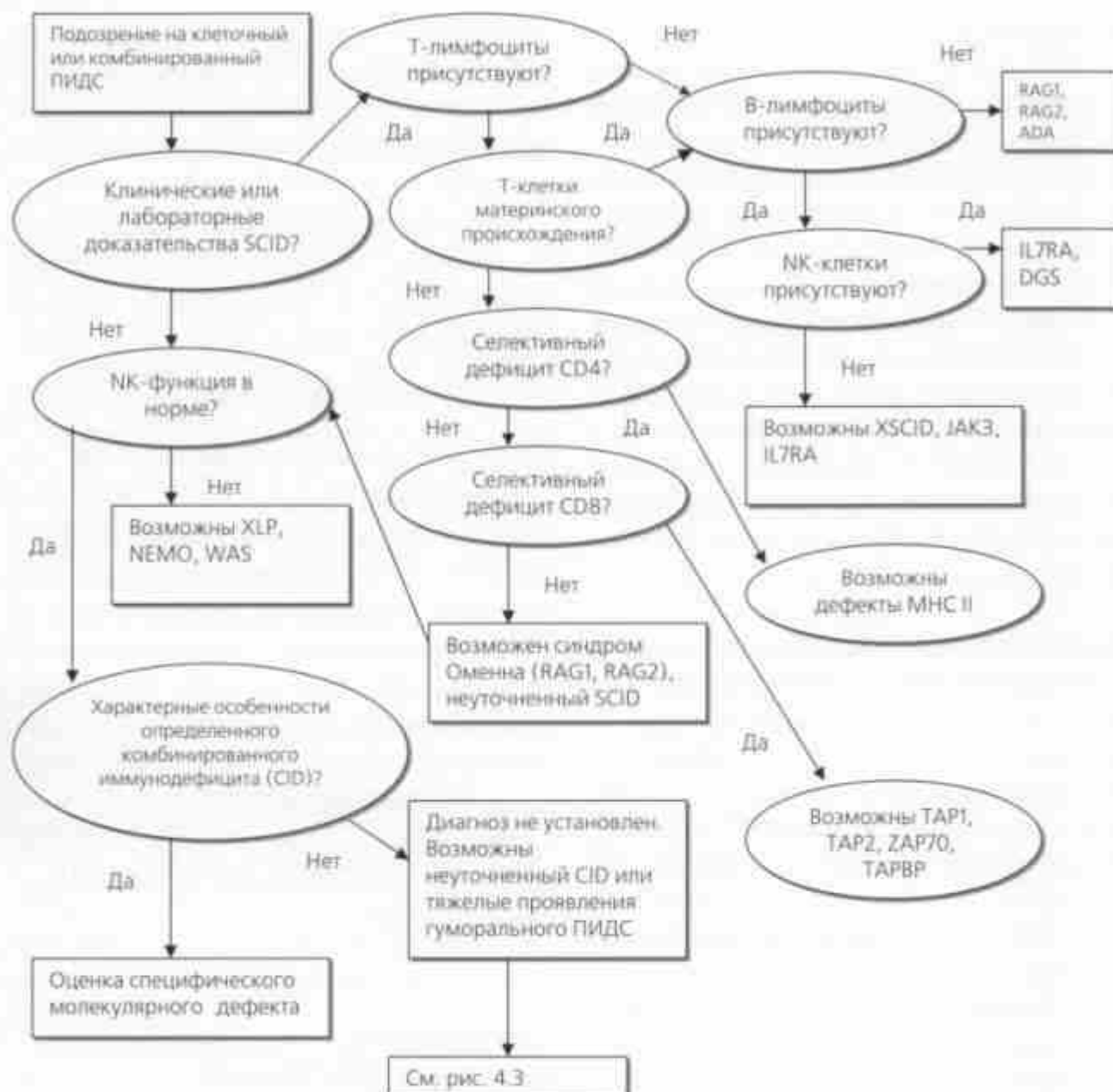
**Терапия:** дополнительная иммунизация конъюгированной пневмококковой вакциной<sup>С</sup> [35].

### Транзиторная гипогаммаглобулинемия в раннем детском возрасте

**Клинические особенности:** рецидивирующие бактериальные синопульмонарные инфекции, частые острые респираторные вирусные инфекции в раннем детском возрасте<sup>С</sup> [4, 5].

**Лабораторные исследования:** уровень иммуноглобулинов ниже нормальных значений при сохранении продукции специфических антител и клеточного иммунного ответа<sup>С</sup> [36].

**Терапия:** превентивная антибиотикотерапия, иногда случаях — заместительная терапия гамма-глобулином<sup>С</sup> [37].



**Рис. 4.4.** Алгоритм диагностики клеточных и комбинированных иммунодефицитов [1]; NEMO — иммунодефицит, связанный с ядерным фактором транскрипции  $\kappa$ B; WAS — синдром Вискотта—Олдрича; XLP — X-сцепленный лимфопролиферативный синдром

### 4.1.3. Клеточные иммунодефициты

Селективные дефекты клеточного звена иммунитета часто связаны с рецидивирующими инфекциями, вызываемыми внутриклеточными микроорганизмами (например, микобактерией или сальмонеллой). Большинство нарушений, определяемых на молекулярном уровне, включает дефекты  $IFN-\gamma/IL-12$ . При клеточных дефицитах, связанных с дисфункцией NK-клеток, могут наблюдаться тяжелые рецидивирующие герпетические инфекции (см. рис. 4.4).

Терапия таких нарушений включает противoinфекционную профилактику, применение цитокинов (например,  $IFN-\gamma$ ) и/или ТКМ.

#### Дефекты $IFN-\gamma/IL-12$

Клинические особенности: инфекции, вызываемые бациллой Кальметта—Герена или другими мало патогенными микобактериями, тяжелые герпесвирусные инфекции<sup>c</sup> [1, 2, 5].

**Лабораторные исследования:** стандартные скрининговые тесты клеточного и гуморального звеньев иммунитета обычно в пределах нормы [38]. Возможно увеличение уровня IFN- $\gamma$  в сыворотке крови, измеренного с помощью ELISA<sup>с</sup> [1].

**Терапия:**

- У пациентов с нетуберкулезным микобактериальным заболеванием возможен положительный эффект от подкожной терапии IFN- $\gamma$ <sup>с</sup> [39].
- ТКМ<sup>с</sup> [40].

#### **Хронический слизисто-кожный кандидоз, связанный с мутацией аутоиммунного регулятора**

**Клинические особенности:** аутоиммунный тиреоидит, хронический кандидоз, актодермальная дистрофия<sup>с</sup> [1, 5].

**Лабораторные исследования:** обследование на предмет мутации аутоиммунного регулятора (AIRE)<sup>с</sup> [41].

**Терапия:** иммуносупрессивная терапия<sup>с</sup> [42].

#### **Хронический слизисто-кожный кандидоз**

**Клинические особенности:** изолированная рецидивирующая кандидозная инфекция ногтей, кожи, слизистых оболочек<sup>с</sup> [45].

**Лабораторные исследования:** дефект в кожном или Т-клеточном ответе *in vitro* на *Candida*, снижение ко-

личества и нарушение функции НК-клеток<sup>с</sup> [46].

**Терапия:** противогрибковые препараты<sup>с</sup> [45].

#### **Дефект в цитотоксичности НК-клеток из-за мутации в CD16 (Fc $\gamma$ RIII)**

**Клинические особенности:** тяжелая и рецидивирующая герпесвирусная инфекция<sup>с</sup> [43].

**Лабораторные исследования:** скрининг по поводу мутаций гена Fc $\gamma$ RIII с помощью проточной цитометрии с анти-CD16 клоном B73.1<sup>с</sup> [43, 44].

**Терапия:** специфическая противогерпетическая химиопрофилактика<sup>с</sup> [1, 5].

#### **Идиопатическая CD4-лимфоцитопения**

**Клинические особенности:** СПИД-подобные оппортунистические инфекции (пневмоцистная пневмония, криптококкоз, слизисто-кожный кандидоз, опоясывающий лишай и др.)<sup>с</sup> [47, 48].

**Лабораторные исследования:** снижение CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов менее 300 клеток/мкл с подтвержденным отсутствием ВИЧ-инфекции или другой ретровирусной инфекции с помощью серологических и молекулярных методов диагностики<sup>с</sup> [49].

У пациентов с предполагаемым диагнозом идиопатической CD4-лимфоцитопении необходимо измерение активности аденозиндеаминазы<sup>с</sup>.

**Терапия:** антимикробная профилактика и применение цитокинов (IL-2)<sup>с</sup> [50].

### **4.1.4. Комбинированные иммунодефициты**

У пациентов с комбинированными ПИДС наблюдается полный дефект специфического иммунитета (клеточного и гуморального звеньев) и появ-

ляется наиболее сильная подверженность воздействию широкого спектра патогенных микроорганизмов, включая оппортунистические (см. рис. 4.4).

Такие дети часто страдают хронической диарей и нарушением роста и развития.

Лабораторные находки включают пангипогаμμαглобулинемию, лимфопению и алимфоцитоз. Диагноз SCID требует неотложных мер и раннего медицинского вмешательства, т.к. у этих детей в любое время может начаться тяжелое инфекционное заболевание. Начальная терапия включает противоиные и противомикробные препараты, а также введение гаммаглобулина. ТКМ должна быть выполнена как можно раньше.

Наиболее известные комбинированные иммунодефициты: синдром Вискотта—Олдрича, синдром Ди Джорджи, атаксия-телеангиэктазия, гипер-IgM-синдром и X-сцепленное лимфопролиферативное заболевание.

### Тяжелый комбинированный иммунодефицит (SCID)

**Клинические особенности:** рецидивирующие, персистирующие и тяжелые бактериальные, вирусные или грибковые инфекции, нарушение развития и роста, диарея, высыпания, развивающиеся в первые несколько месяцев жизни<sup>С</sup> [1, 2, 5].

SCID является состоянием с показаниями к неотложному медицинскому вмешательству, т.к. у этих пациентов существует высокая вероятность развития угрожающих жизни инфекций<sup>С</sup> [51].

X-сцепленный вариант SCID проявляется только у пациентов мужского пола.

**Физикальное обследование:** отсутствие лимфоидной ткани и тимуса при рентгенологическом исследовании<sup>С</sup> [52].

**Лабораторные исследования:**

- Лейкопения и/или лимфопения.
- Пангипогаμμαглобулинемия.

- Снижение либо отсутствие одной или более главных субпопуляций лимфоцитов, отсутствие или выраженное снижение пролиферации Т-клеток в ответ на митогены и антигены<sup>С</sup> [53].
- У многих пациентов отмечается приживление трансплacentарно приобретенных материнских Т-лимфоцитов [54].
- Возможно выявление мутации генов *JAK3*, *RAG1*, *RAG2*, *IL-7Ra*, *ADA* или общей гамма-цепи цитокинов.

**Терапия:**

- ТКМ или генная терапия<sup>С</sup> [55].
- Заместительная терапия гаммаглобулином<sup>С</sup> [1].
- Длительная антимикробная профилактика (в т.ч. профилактика против *Pneumocystis carinii*)<sup>С</sup>.

Дети с SCID могут умереть в течение первых 2 лет жизни при отсутствии адекватной терапии, ТКМ и пребывания в условиях строгого стерильного режима.

### Синдром Вискотта—Олдрича (WAS)

**Клинические особенности:** экзема, петехии, гематомы, кровотечения, рецидивирующие и тяжелые инфекции, в т.ч. и оппортунистические, аутоиммунные заболевания, В-клеточная лимфома, связанная с Эпштейна—Барр вирусной инфекцией<sup>С</sup> [56].

**Лабораторные исследования:**

- Врожденная тромбоцитопения и уменьшение размера тромбоцитов<sup>С</sup> [57].
- Дисгаммаглобулинемия, нарушение продукции специфических антител<sup>С</sup> [56, 57].
- Снижение уровня Т-лимфоцитов, уменьшение активности NK-клеток<sup>С</sup> [57, 58].
- Молекулярная диагностика: мутация белка WAS<sup>С</sup>. Отсутствие WAS-протеина в лимфоцитах [59, 60].

**Терапия:** единственный метод терапии для излечения пациентов с WAS — ТКМ<sup>С</sup>. Пятилетняя выживаемость

пациентов после трансплантации составляет 87% [61]. Перед ТКМ возможно проведение заместительной терапии гамма-глобулином, антибиотикотерапии, спленэктомии<sup>С</sup> [1].

### **Атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар) и связанные заболевания (синдром Ниймеген, NBS)**

**Клинические особенности:** замедление роста, телеангиэктазии на конъюнктиве (в возрасте от 3 до 5 лет), мозжечковая атаксия, нарушение походки, рецидивирующие инфекции респираторного тракта<sup>С</sup> [62]. При NBS дополнительно можно наблюдать микроцефалию, когнитивные нарушения, «птичье» лицо [63].

#### **Лабораторные исследования:**

- Сниженный, нормальный или повышенный уровень иммуноглобулинов; возможны дефицит субклассов IgG, нарушение продукции специфических антител и изменения в популяции лимфоцитов<sup>С</sup> [62, 64].
- Повышение уровня онкопротеинов,  $\alpha$ -фетопротеина [62, 65].
- Выявление хромосомных транслокаций и других цитогенетических нарушений<sup>С</sup>. Ломкость хромосом при цитогенетическом исследовании [65].
- У пациентов с NBS имеется мутация гена *NBS1*.

Пациенты с атаксией-телеангиэктазией подвержены повышенному воздействию ионизирующего излучения и ЛС из группы «радиомиметиков», находятся в группе высокого риска по возникновению рака<sup>С</sup> [1].

#### **Терапия:**

- Показана антибиотикопрофилактика и заместительная терапия гамма-глобулином<sup>С</sup> [1, 2].
- При появлении неврологических, онкологических и других осложнений атаксии-телеангиэктазии пациенты должны наблюдаться у соответствующих специалистов.

### **Синдром Ди Джорджи**

**Клинические особенности:** дисплазия тимуса (гипо- или аплазия), дефекты артериального ствола (тетрада Фалло, стеноз дуги аорты, общий артериальный ствол, аномальное отхождение подключичной артерии), пороки сердца, гипопаратиреоз (вследствие этого — гипокальциемия продолжительностью более 3 нед.)<sup>С</sup> [67, 68].

#### **Лабораторные исследования:**

- Лимфопения за счет снижения уровня Т-лимфоцитов (выраженность лимфопении зависит от степени гипоплазии тимуса)<sup>С</sup> [69].
- Уровень иммуноглобулинов и продукция специфических антител не нарушены [70].
- Делеция хромосомы 22q11.2 [2].

**Терапия:** трансплантация эпителиальной ткани тимуса<sup>С</sup>, противомикробная и противовирусная терапия [68].

### **X-сцепленный синдром гипериммуноглобулинемии М, связанный с мутациями генов CD40, CD40L**

**Клинические особенности:** рецидивирующие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, оппортунистические инфекции (в т.ч. вызываемые *Pneumocystis carinii* и *Cryptosporidium*), профузная диарея, нейтропения<sup>С</sup> у пациентов мужского пола [71].

#### **Лабораторные исследования:**

- Выраженные дефициты гуморального и клеточного звеньев иммунитета<sup>С</sup> [1, 5].
- Снижение сывороточного IgG  $\geq 200$  мг/дл при нормальном или повышенном уровне IgM. Иногда — снижение уровня IgA [71, 72].
- Отсутствие антигенспецифических IgG-антител при нормальном или повышенном количестве В-лимфоцитов.

- Нормальное количество и пролиферация Т-клеток в ответ на митогенные стимулы.
  - Отсутствие экспрессии *CD40L* на поверхности активированных Т-клеток, определяемое с помощью моноклональных антител, методов проточной цитометрии<sup>С</sup> [73].
- Терапия: при нейтропении — G-CSF, ТКМ<sup>С</sup> [71, 74].

#### **X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (XLP)**

**Клинические особенности:** фульминантные формы инфекционного мононуклеоза, лимфома, дисгаммаглобулинемия, апластическая анемия, лимфогистиоцитоз<sup>С</sup> [75].

**Лабораторные исследования:**

- Различные иммунные нарушения в зависимости от выраженности вирусной инфекции Эпштейна—Барр<sup>С</sup>. Чаще всего: гипогаммаглобулинемия, нарушение продукции специфических антител, уменьшение цитотоксичности NK-клеток и др. [75].
- Мутация генов *SH2D1A/SAP/DSHP*.

**Терапия:** в/в иммуноглобулин применяется у пациентов с XLP, гаммаглобулинемией или дисгаммаглобулинемией и инфекциями<sup>С</sup> [75]. ТКМ может привести к излечению XLP [76]. У пациентов с XLP и лимфопролиферативным заболеванием может потребоваться химиотерапия (ГКС, циклоспорин, метотрексат) в дополнение к ТКМ<sup>С</sup>. В отдельных исследованиях показана некоторая эффективность высоких доз ацикловира при инфекционном мононуклеозе.

#### **Синдром папиллом, гипогаммаглобулинемии, иммунодефицита и миелокахекии (WHIM)**

**Клинические особенности:** папилломы, гипогаммаглобулинемия, иммунодефицит и миелокахекия<sup>С</sup> [1].

**Лабораторные исследования:** нейтропения и различные изменения, связанные с депрессией гуморального и клеточного иммунитета<sup>С</sup>. Возможны мутации гена *CXCR4* рецептора хемокинов [77].

**Терапия:** заместительная терапия в/в иммуноглобулином может снизить частоту рецидивирования бактериальных инфекций респираторного тракта<sup>С</sup> [78]. При нейтропении — применение G- и GM-CSF<sup>С</sup> [78].

#### **Дефекты регуляции NK-кВ, связанные с мутациями гена *IKBKG***

**Клинические особенности:** эктодермальная дисплазия, тяжелые вирусные, бактериальные инфекции, в т.ч. вызываемые атипичными микобактериями<sup>С</sup> [79].

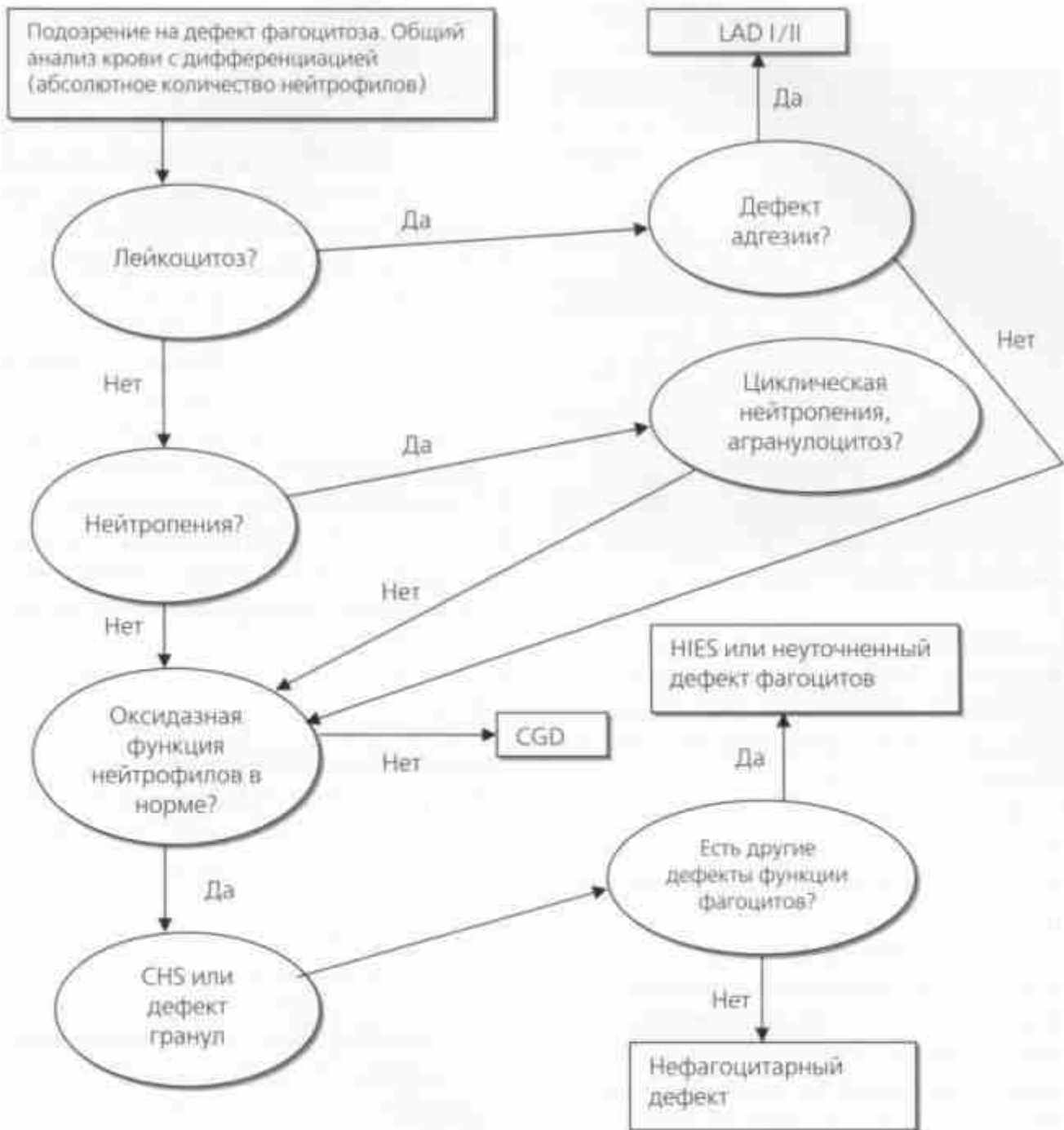
**Лабораторные исследования:** дисгаммаглобулинемия и изменение клеточного иммунного ответа<sup>С</sup> [80]. Мутация гена *IKBKG*, кодирующего  $\gamma$ -цепь I $\kappa$ B-киназы.

**Терапия:** агрессивное антимикобактериальное лечение<sup>С</sup>; заместительная терапия гамма-глобулином<sup>С</sup>; антимикробная и противовирусная профилактика<sup>С</sup>; ТКМ при отсутствии микобактериальной инфекции<sup>С</sup> [80, 81].

### **4.1.5. Дефекты фагоцитоза**

Фагоциты (табл. 4.11) выполняют основные функции неспецифической

иммунной защиты; представляют антигены Т- и В-лимфоцитам. Макро-



**Рис. 4.5.** Алгоритм диагностики дефектов фагоцитоза [1]: CGD — хроническая гранулематозная болезнь; CHS — синдром Чедиака—Хигаси; NIES — синдром гипериммуноглобулинемии E; LAD I/II — дефект адгезии лейкоцитов I и II типов

фаги и нейтрофилы происходят из миелоидных клеток костного мозга. Клетки нейтрофильного ряда покидают костный мозг на последних стадиях дифференцировки, а моноциты

и образующиеся из них макрофаги проходят в костном мозге стадии монобласта и промоноцита и, дозревая до стадии моноцита, поступают в кровоток [109].



Таблица 4.11. Фагоцитирующие клетки [106]

Циркулирующие фагоциты	
Гранулоциты	Нейтрофилы (полиморфно-нуклеарные клетки)
	Эозинофилы
	Базофилы
Мононуклеары	Моноциты
Мононуклеарные фагоциты	
Макрофаги	Макрофаги тканей
	Альвеолярные макрофаги
	Серозные макрофаги
	Макрофаги селезенки и лимфоузлов
	Мезангиальные макрофаги
Клетки Купфера	
Астроглиальные клетки	

Дефекты фагоцитоза могут проявляться тяжелой бактериальной и грибковой инфекцией респираторного тракта, кожи, внутренних органов и гингивостоматитом.

Лабораторные результаты могут показать нейтропению, нормальное количество нейтрофилов или нейтрофилию (рис. 4.5).

Терапия обычно включает агрессивное антибактериальное и противогрибковое лечение и применение цитокинов (например, IFN- $\gamma$  при хронической гранулематозной болезни). При хронической гранулематозной болезни и дефекте адгезии лейкоцитов I и II типов также возможна ТКМ.

### Хроническая гранулематозная болезнь

**Клинические особенности:** формирование гранулем, абсцессов, задержка физического развития, бактериальные и грибковые инфекции (чаще с первого года жизни)<sup>C</sup> [82]. У 18% пациентов развивается сепсис.

X-сцепленная форма (около 70% случаев) дебютирует раньше и протекает более тяжело, чем аутосомно-рецессивные формы.

### Лабораторные исследования:

- Измерение оксидазной активности фагоцитов (снижение продукции перекисных радикалов) с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) и люминолзависимой хемилюминесценции<sup>C</sup> [83].
- Мутации генов *gp91*, *p22*, *p47* или *p67 phox*.

### Терапия:

- Антимикробные препараты и IFN- $\gamma$  снижают частоту рецидивирования инфекций у пациентов с хронической гранулематозной болезнью<sup>A</sup> [84, 85].
- Трансфузии гранулоцитов<sup>C</sup> [86].
- Агрессивное хирургическое вмешательство при абсцессах с отсутствием эффекта от медикаментозной терапии<sup>C</sup> [87].
- ТКМ может привести к излечению<sup>C</sup> [87].

### Синдром Чедиака—Хигаси

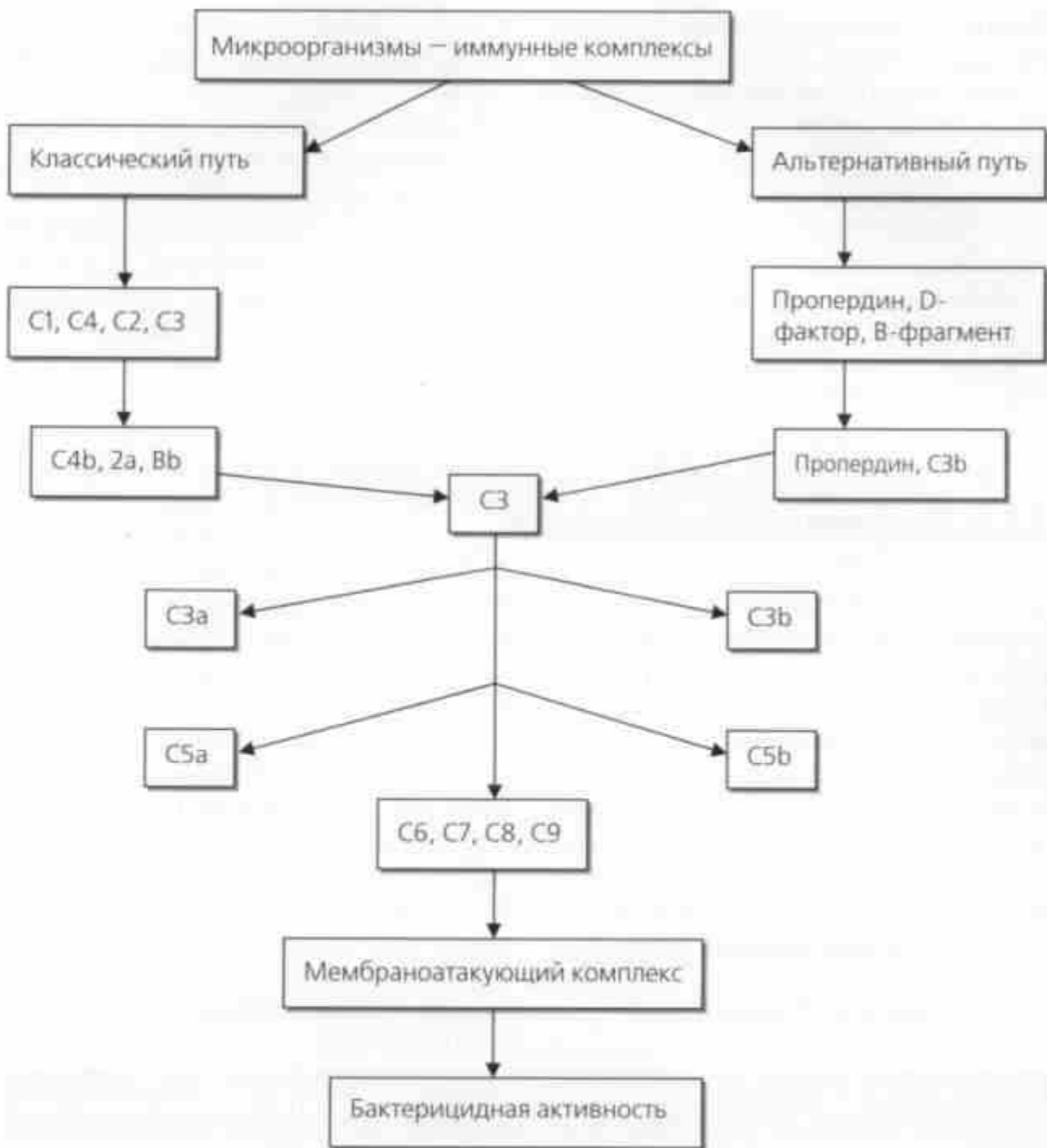
**Клинические особенности:** неврологические симптомы, частичный окулокутанный альбинизм<sup>C</sup> [88]. У пациентов, не погибших от инфекции, возможно развитие лимфопролиферативного заболевания в так называемую фазу акселерации<sup>C</sup>.

**Лабораторные исследования:** нейтрофилы с гигантскими азурофильными гранулами<sup>C</sup> [88].

**Терапия:** в фазу акселерации применяются высокие дозы ГКС и химиотерапия<sup>C</sup> [89]. ТКМ может привести к излечению таких пациентов даже в фазе акселерации<sup>C</sup> [1].

### Дефект адгезии лейкоцитов I и II типов (LAD I/II)

**Клинические особенности:** медленное заживление ран, абсцессы, бактериальные и грибковые инфекции респираторного тракта<sup>C</sup>. При LAD I возможно позднее отпадение пуповины<sup>C</sup>. При LAD II отмечают лицевой дизморфизм, задержку умственного и физического развития [90].



4.1

Рис. 4.6. Пути активации системы комплемента [107]

#### Лабораторные исследования:

- Значительная нейтрофилия<sup>с</sup> [90, 91].
- Снижение или отсутствие экспрессии CD18 в нейтрофилах [90, 91].
- Мутация гена *b2* интегрина, отсутствие мРНК *b2* интегрина в лейкоцитах (при LAD I). Отсутствие санированных Lewis X белков (CD15s) характерно для LAD II.

**Терапия:** агрессивная противомикробная терапия. ТКМ может

привести к излечению при LAD I<sup>с</sup> [92].

#### Дефицит специфических гранул

**Клинические особенности:** рецидивирующие бактериальные инфекции кожи и респираторного тракта<sup>с</sup> [93].

**Лабораторные исследования:** микроскопическое исследование окрашенных нейтрофилов<sup>с</sup> [93].

**Терапия:** поддерживающая<sup>с</sup> [1].

### Синдром гипериммуноглобулинемии Е (синдром Иова)

Клинические особенности: рецидивирующие инфекции кожи и респираторного тракта, аномалии развития скелета, хронический дерматит<sup>С</sup>. Наиболее частые возбудители: *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* [94].

Лабораторные исследования:

- Повышение уровня общего IgE, стафилококксвязывающих IgE в сыворотке крови<sup>С</sup> [95].

- Эозинофилия в содержимом абсцессов и периферической крови<sup>С</sup> [95].

Терапия: лечение осложнений. Эффективность применения в/в иммуноглобулина или IFN-γ при синдроме гипериммуноглобулинемии Е остается противоречивой<sup>С</sup>. ТКМ не приводит к излечению при данном виде иммунодефицита<sup>С</sup> [96].

## 4.1.6. Дефекты комплемента

Система естественного иммунитета состоит из клеточного фагоцитарного звена и гуморальных факторов, основным из которых является комплемент. Белки системы комплемента представлены в крови фракцией β-глобулинов, которые вырабатываются макрофагами и клетками печени. В норме компоненты комплемента неактивны. Активация комплемента приводит к лизису клеток, на поверхности которых происходит каскад реакций комплемента [109] (рис. 4.6).

Дефекты комплемента — самый редкий вид иммунодефицитов, составляющий около 1% от всех ПИДС [97]. Обычно дефекты компонентов классического или альтернативного пути комплемента приводят к развитию системного аутоиммунного заболевания (например, СКВ) или рецидивирующих бактериальных инфекций респираторного тракта, как и при гуморальных ПИДС [98, 99] (см. табл. 4.12). Тотальные дефициты белков комплемента редки<sup>С</sup> [1, 5].

Таблица 4.12. Клинические проявления при дефиците компонентов комплемента [1, 5]

Компонент комплемента	СКВ-подобное аутоиммунное заболевание	Бактериальные инфекции
C1, C2, C4	Да	Широкий спектр
C3	Нет	Широкий спектр, тяжелые
C5, C6, C7	Да	Нейссерия
C8, C9	Нет	Нейссерия
Пропердин	Да	Нейссерия
Фактор D	Нет	Широкий спектр

Часто гипокомплементемия может быть вызвана активацией компонентов комплемента при независимых аутоиммунных заболеваниях или инфекциях<sup>С</sup> [97].

Дефицит C3-компонента обуславливает высокую подверженность бактериальным инфекциям<sup>С</sup> [100]. Дефицит

конечных компонентов комплемента может быть связан с рецидивирующим нейссерийным менингитом<sup>С</sup> [101]. У пациентов с дефицитом фактора I возможны рецидивирующие инфекции или крапивница<sup>С</sup> [101].

Лабораторные исследования: измерение уровня отдельных компо-

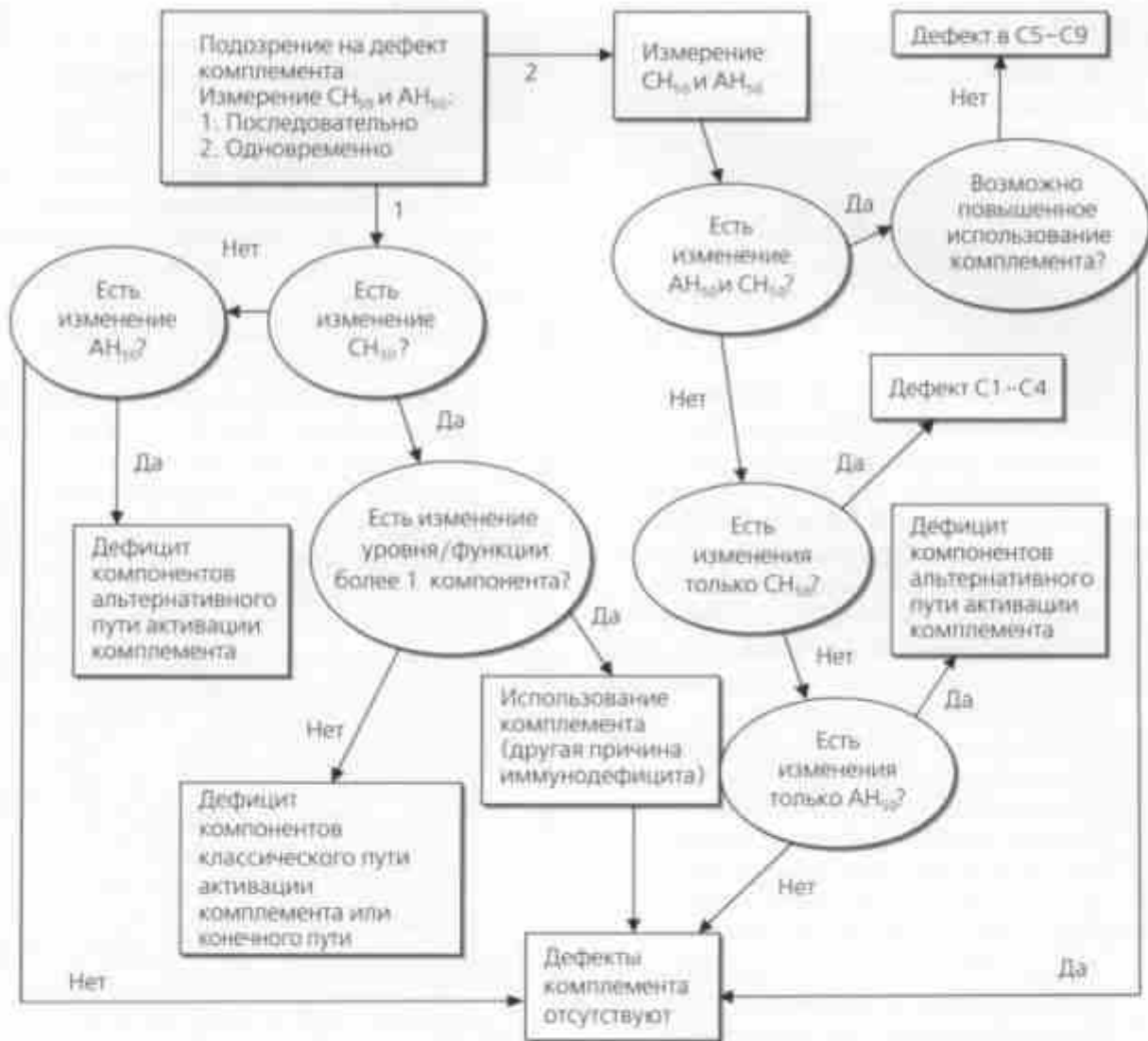


Рис. 4.7. Алгоритм диагностики дефектов комплемента [1]

нентов комплемента в крови и определение  $CH_{30}$  и  $AN_{30}$  [97] (рис. 4.7).

**Терапия:** специфическая терапия при дефектах комплемента отсутствует. Применяется антибактериальная профилактика при рецидивирующих инфекциях<sup>с</sup> [101]. При присоединении аутоиммунного заболевания показано проведение противовоспалительной терапии<sup>с</sup> [1, 5].

При дефиците ингибитора C1-эстеразы возникает НАО (см. разд. «Ангioneвротический отек») [102]. Заболевание обычно начинается в возрасте от 2 до 8 лет и характеризуется рецидивирующими отеками подкожной жировой клетчатки и подслизистой основы любой локализации.

Приступы отека могут появляться спонтанно и провоцироваться травмой, психическим напряжением, переутомлением, менструацией. Опасны отеки гортани, которые при отсутствии терапевтического вмешательства могут привести к смерти пациента.

При НАО отсутствует крапивница, зуд, а также эффект от антигистаминных препаратов и ГКС у большинства пациентов, что позволяет дифференцировать его от других форм отека Квинке.

Для терапии НАО применяются препараты даназола, свежемороженая плазма. Накапливается опыт применения высокоэффективного препарата C1-ингибитора.

## Литература

1. *Bonilla F. A., Bernstein et al.* Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2005. — Vol. 94. — P. 1–63.
2. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров / Под ред. А. А. Баранова, Р. М. Хаитова. — М.: Союз педиатров России, 2008.
3. *Stray-Pedersen A., Abrahamsen T. G., Froland S. S.* Primary immunodeficiency diseases in Norway // *J. Clin. Immunol.* 2000. — Vol. 20. — P. 477–485.
4. *Chapel H., Geha R., Rosen F.* Primary immunodeficiency diseases: an update // *Clin. Exp. Immunol.* — 2003. — P. 9–15.
5. *Stiehm E. R., Ochs H. D., Winkelstein J. A.* Immunodeficiency disorders: general considerations. In: *Immunologic Disorders in Infants & Children*, 5th edn. / E. R. Stiehm, H. D. Ochs, J. A. Winkelstein (eds.). — London: Elsevier Saunders, 2004. — P. 289–355.
6. *Buckley R. H.* Primary cellular immunodeficiencies // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 109. — P. 747–757.
7. *Dayar-Pastore F., McClain K. L., Shearer W. T.* Secondary immunodeficiencies due to proliferative and histiocytic disorders. In: *Immunologic Disorders in Infants & Children*, 5th edn. / E. R. Stiehm, H. D. Ochs, J. A. Winkelstein (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2004.
8. *Paul M. E., Shearer W. T.* Approach to the evaluation of the immunodeficient patient. In: *Clinical Immunology: Principles and Practice*, 2nd edn. / R. R. Rich, T. A. Fleisher et al. (eds.). — London: Mosby International, 2001. — P. 33.1–33.11.
9. *Fleisher T. A.* Evaluation of the potentially immunodeficient patient // *Adv. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 41. — P. 1–30.
10. *Carneiro-Sampaio M. M., Grumach A. S., Manissadjian A.* Laboratory screening for the diagnosis of children with primary immunodeficiencies // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* — 1991. — Vol. 1. — P. 195–200.
11. *Takada H., Kanegane H., Nomura A. et al.* Female agammaglobulinemia due to the Bruton tyrosine kinase deficiency caused by extremely skewed X-chromosome inactivation // *Blood.* — 2004. — Vol. 103. — P. 185–187.
12. International Union of Immunological Societies. Primary immunodeficiency diseases: report of an IUIS Scientific Committee // *Clin. Exp. Immunol.* — 1999. — Vol. 118(Suppl. 1). — P. 1–28.
13. *Amrolia P., Gaspar H. B., Hassan A. et al.* Nonmyeloablative stem cell transplantation for congenital immunodeficiencies // *Blood.* — 2000. — Vol. 96. — P. 1239–1246.
14. *Buckley R. H.* A historical review of bone marrow transplantation for immunodeficiencies // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113. — P. 793–800.
15. *Horwitz M. E., Barrett A. J., Brown M. R. et al.* Treatment of chronic granulomatous disease with nonmyeloablative conditioning and a T-cell-depleted hematopoietic allograft // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 881–888.
16. *Jouanguy E., Altare F., Lamhamedi S. et al.* Interferon-gammareceptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guerin infection // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 1956–1961.
17. *Atkinson W. L., Pickering L. K., Schwartz B. et al.* General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP) // *MMWR Recomm. Rep.* — 2002. — Vol. 51. — P. 1–35.
18. *Conley M., Rohrer J., Minegishi Y.* X-linked agammaglobulinemia // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2000. — Vol. 19. — P. 183–204.
19. *Conley M. E., Nortarangelo L. D., Etzioni A.* Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies // *Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 93. — P. 100–107.
20. *Schmugge M., Lauener R., Bossart W. et al.* Chronic enteroviral meningo-encephalitis in X-linked agammaglobulinemia: favourable response to anti-enteroviral treatment // *Eur. J. Pediatr.* — 1999. — Vol. 158. — P. 1010–1011.
21. *Morales P., Hernandez D., Vicente R. et al.* Lung transplantation in patients with X-linked agammaglobulinemia // *Transplant. Proc.* — 2003. — Vol. 35. — P. 1942–1943.
22. *Revy P., Muto T., Levy Y. et al.* Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the Hyper-IgM syndrome (HIGM2) // *Cell.* — 2000. — Vol. 102. — P. 565–575.

23. *Grimbacher B., Hutloff A., Schlesi-  
sler M. et al.* Homozygous loss of ICOS  
is associated with adult-onset common  
variable immunodeficiency // *Nat. Im-  
munol.* — 2003. — Vol. 4. — P. 261–268.
24. *Brown D. C., Grace E., Sumner A. T.  
et al.* ICF syndrome (immunodefi-  
ciency, centromeric instability and facial  
anomalies): investigation of heterochro-  
matin abnormalities and review of clinical  
outcome // *Hum. Genet.* — 1995. —  
Vol. 96. — P. 411–416.
25. *De Ravel T. J., Deckers E., Alliet  
P. L. et al.* The ICF syndrome: new case  
and update // *Genet. Couns.* — 2001. —  
Vol. 12. — P. 379–385.
26. *Cunningham-Rundles C., Bodian C.*  
Common variable immunodeficiency:  
clinical and immunological features of  
248 patients // *Clin. Immunol.* — 1999. —  
Vol. 92. — P. 34–48.
27. *Farrar J., Rohrer J., Conley M.* Neutro-  
penia in X-linked agammaglobulinemia //  
*Clin. Immunol. Immunopathol.* — 1996. —  
Vol. 81. — P. 271–276.
28. *Edwards E., Razvi S., Cunningham-  
Rundles C.* IgA deficiency: clinical  
correlates and responses to pneumococcal  
vaccine // *Clin. Immunol.* — 2004. —  
Vol. 111. — P. 93–97.
29. *Alaswad B., Brosnan P.* The association  
of celiac disease, diabetes mellitus type 1,  
hypothyroidism, chronic liver disease,  
and selective IgA deficiency // *Clin. Pedi-  
atr. (Phil.)* — 2000. — Vol. 39. — P. 229–231.
30. *Hammarstrom L., Vorechovsky I.,  
Webster D.* Selective IgA deficiency  
(SIgAD) and common variable immuno-  
deficiency (CVID) // *Clin. Exp. Immu-  
nol.* — 2000. — Vol. 120. — P. 225–231.
31. *Maguire G. A., Kumararatne D. S.,  
Joyce H. J.* Are there any clinical indica-  
tions for measuring IgG subclasses? //  
*Ann. Clin. Biochem.* — 2002. — Vol. 39. —  
P. 374–377.
32. *French M. A., Denis K. A.,  
Dawkins R., Peter J. B.* Severity of  
infections in IgA deficiency: correlation  
with decreased serum antibodies to pneu-  
mococcal polysaccharides and decreased  
serum IgG2 and/or IgG4 // *Clin. Exp.  
Immunol.* — 1995. — Vol. 100. — P. 47–53.
33. *Barlan I. B., Geha R. S., Schneider  
L. C.* Therapy for patients with recurrent  
infections and low serum IgG3 levels //  
*J. Allergy Clin. Immunol.* — 1993. —  
Vol. 92. — P. 353–355.
34. *Sorensen R. U., Moore C.* Immunology  
in the pediatrician's office // *Pediatr. Clin.  
N. Am.* — 1994. — Vol. 41. — P. 691–714.
35. *Sorensen R. U., Leiva L. E., Giangros-  
so P. A. et al.* Response to a heptavalent  
conjugate *Streptococcus pneumoniae*  
vaccine in children with recurrent infec-  
tions who are unresponsive to the  
polysaccharide vaccine // *Pediatr. Infect.  
Dis. J.* — 1998. — Vol. 17. — P. 685–691.
36. *Yates A. B., Shaw S. G., Moffitt J. E.*  
Spontaneous resolution of profound  
hypogammaglobulinemia // *South Med.  
J.* — 2001. — Vol. 94. — P. 1215–1216.
37. *Dalal I., Reid B., Nisbet-Brown E.,  
Roifman C.* The outcome of patients  
with hypogammaglobulinemia in infancy  
and early childhood // *J. Pediatr.* —  
1998. — Vol. 133. — P. 144–146.
38. *Casanova J. L., Abel L.* Genetic dissec-  
tion of immunity to mycobacteria: the  
human model // *Annu. Rev. Immunol.* —  
2002. — Vol. 20. — P. 581–620.
39. *Holland S. M.* Immunotherapy of  
mycobacterial infections // *Semin. Respir.  
Infect.* — 2001. — Vol. 16. — P. 47–59.
40. *Reuter U., Roesler J., Thiede C. et al.*  
Correction of complete interferon-gamma  
receptor 1 deficiency by bone marrow  
transplantation // *Blood.* — 2002. —  
Vol. 100. — P. 4234–4235.
41. *Vogel A., Strassburg C. P.,  
Obermayer-Straub P. et al.* The genetic  
background of autoimmune polyen-  
docrinopathy-candidiasis-ectodermal  
dystrophy and its autoimmune disease  
components // *J. Mol. Med.* — 2002. —  
Vol. 80. — P. 201–211.
42. *Ward L., Paquette J., Seidman E. et al.*  
Severe autoimmune polyendocrinopathy-  
candidiasis-ectodermal dystrophy in  
an adolescent girl with a novel AIRE  
mutation: response to immunosuppressive  
therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* —  
1999. — Vol. 84. — P. 844–852.
43. *De Vries E., Koene H. R., Vossen J. M.  
et al.* Identification of an unusual Fcγ  
receptor IIIa (CD16) on natural killer cells  
in a patient with recurrent infections //  
*Blood.* — 1996. — Vol. 88. — P. 3022–3027.
44. *Jawahar S., Moody C., Chan M. et al.*  
Natural killer (NK) cell deficiency associ-  
ated with an epitope-deficient Fc receptor  
type IIIA (CD16-II) // *Clin. Exp. Immu-  
nol.* — 1996. — Vol. 103. — P. 408–413.
45. *Herrod H. G.* Chronic mucocutaneous  
candidiasis in childhood and complica-  
tions of non-Candida infection: a report  
of the Pediatric Immunodeficiency Col-  
laborative Study Group // *J. Pediatr.* —  
1990. — Vol. 116. — P. 377–382.
46. *Lilic D., Calvert J. E., Cant A. J. et al.*  
Chronic mucocutaneous candidiasis, II:

- class and subclass of specific antibody responses in vivo and in vitro // *Clin. Exp. Immunol.* — 1996. — Vol. 105. — P. 213-219.
47. *Sinicco A., Maiello A., Raiteri R. et al.* Pneumocystis carinii in a patient with pulmonary sarcoidosis and idiopathic CD4-T-lymphocytopenia // *Thorax.* — 1996. — Vol. 51. — P. 446-447. — Discussion 8-9.
48. *Menon B. S., Shuaib I. L., Zamari M. et al.* Idiopathic CD4-T-lymphocytopenia in a child with disseminated cryptococcosis // *Ann. Trop. Paediatr.* — 1998. — Vol. 18. — P. 45-48.
49. *Smith D. K., Neal J. J., Holmberg S. D.* The Centers for Disease Control Idiopathic CD4-T-lymphocytopenia Task Force. Unexplained opportunistic infections and CD4-T-lymphocytopenia without HIV infection: an investigation of cases in the United States // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 373-379.
50. *Cunningham-Rundles C., Murray H. W., Smith J. P.* Treatment of idiopathic CD4 T lymphocytopenia with IL-2 // *Clin. Exp. Immunol.* — 1999. — Vol. 116. — P. 322-325.
51. *Rosen F. S.* Severe combined immunodeficiency: a pediatric emergency // *J. Pediatr.* — 1997. — Vol. 130. — P. 345-346.
52. *Pahwa R. N., Pahwa S. G., Good R. A.* T-lymphocyte differentiation in severe combined immunodeficiency: defects of the thymus // *Clin. Immunol. Immunopathol.* — 1978. — Vol. 11. — P. 437-444.
53. *Stephan J. L., Vlekova V., Le Deist F. et al.* Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients // *J. Pediatr.* — 1993. — Vol. 123. — P. 564-572.
54. *Muller S. M., Ege M., Pottharst A. et al.* Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients // *Blood.* — 2001. — Vol. 98. — P. 1847-1851.
55. *Cavazzana-Calvo M., Hacein-Bey S., de Saint Basile G. et al.* Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease // *Science.* — 2000. — Vol. 288. — P. 669-672.
56. *Sullivan K. E., Mullen C. A., Blaese R. M., Winkelstein J. A.* A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome // *J. Pediatr.* — 1994. — Vol. 125. — P. 876-885.
57. *Ochs H. D., Slichter S. J., Harker L. A. et al.* The Wiskott-Aldrich Syndrome: studies of lymphocytes, granulocytes and platelets // *Blood.* — 1980. — Vol. 55. — P. 243-252.
58. *Orange J. S., Ramesh N., Remold-O'Donnell E. et al.* Wiskott-Aldrich syndrome protein is required for NK cell cytotoxicity and colocalizes with actin to NK cell-activating immunologic synapses // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* — 2002. — Vol. 99. — P. 11351-11356.
59. *Parolini O., Resselmann G., Haas O. A. et al.* X-linked Wiskott-Aldrich syndrome in a girl // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 291-295.
60. *Remold-O'Donnell E., Cooley J., Shcherbina A. et al.* Variable expression of WASP in B cell lines of Wiskott-Aldrich syndrome patients // *J. Immunol.* — 1997. — Vol. 158. — P. 4021-4025.
61. *Filipovich A. H., Stone J. V., To-many S. C. et al.* Impact of donor type on outcome of bone marrow transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the International Bone Marrow Transplant Registry and the National Marrow Donor Program // *Blood.* — 2001. — Vol. 97. — P. 1598-1603.
62. *Cabana M. D., Crawford T. O., Winkelstein J. A. et al.* Consequences of the delayed diagnosis of ataxia-telangiectasia // *Pediatrics.* — 1998. — Vol. 102. — P. 98-100.
63. *van der Burgt I., Chrzanowska K. H., Smeets D., Weemaes C.* Nijmegen breakage syndrome // *J. Med. Genet.* — 1996. — Vol. 33. — P. 153-156.
64. *Oxelius V. A., Berkel A. I., Hansson L. A.* IgG2 deficiency in ataxia telangiectasia // *N. Engl. J. Med.* — 1982. — Vol. 28. — P. 515-517.
65. *Stumm M., Neubauer S., Keindorff S. et al.* High frequency of spontaneous translocations revealed by FISH in cells from patients with the cancer-prone syndromes ataxia telangiectasia and Nijmegen breakage syndrome // *Cytogenet. Cell Genet.* — 2001. — Vol. 92. — P. 186-191.
66. *Sugimoto T., Sawada T., Tozawa M. et al.* Plasma levels of carcinoembryonic antigen in patients with ataxia telangiectasia // *J. Pediatr.* — 1978. — Vol. 92. — P. 436-439.
67. *Bartsch O., Nemeckova M., Kocarek E. et al.* DiGeorge/velocardiofacial syndrome: FISH studies of chromosomes 22q11 and 10p14, and clinical reports on the proximal 22q11 deletion // *Am. J. Med. Genet.* — 2003. — Vol. 117A. — P. 1-5.
68. *Perez E., Sullivan K. E.* Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge and

- velocardiofacial syndromes) // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2002. — Vol. 14. — P. 678–683.
69. *Chinen J., Rosenblatt H. M., Smith E. O. et al.* Long-term assessment of T-cell populations in DiGeorge syndrome // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 111. — P. 573–579.
70. *Jawad A. F., McDonald-McGinn D. M., Zackai E., Sullivan K. E.* Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) // *J. Pediatr.* — 2001. — Vol. 139. — P. 715–723.
71. *Levy J., Espanol-Boren T., Thomas C. et al.* Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome // *J. Pediatr.* — 1997. — Vol. 131. — P. 47–54.
72. *Ameratunga R., Lederman H. M., Sullivan K. E. et al.* Defective antigen-induced lymphocyte proliferation in the X-linked hyper-IgM syndrome // *J. Pediatr.* — 1997. — Vol. 131. — P. 147–150.
73. *Seyama K., Osborne W. R., Ochs H. D.* CD40 ligand mutants responsible for X-linked hyper-IgM syndrome associate with wild type CD40 ligand // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274. — P. 11310–11320.
74. *Tomizawa D., Imai K., Ito S. et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for seven children with X-linked hyper-IgM syndrome: a single center experience // *Am. J. Hematol.* — 2004. — Vol. 76. — P. 33–39.
75. *Schuster V., Kreth H. W.* X-linked lymphoproliferative disease is caused by deficiency of a novel SH2 domain-containing signal transduction adaptor protein // *Immunol. Rev.* — 2000. — Vol. 178. — P. 21–28.
76. *Gross T. G., Filipovich A. H., Conley M. E. et al.* Cure of X-linked lymphoproliferative disease (XLP) with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): report from the XLP registry // *Bone Marrow Transplant.* — 1996. — Vol. 17. — P. 741–744.
77. *Wetzler M., Talpaz M., Kleinerman E. S. et al.* A new familial immunodeficiency disorder characterized by severe neutropenia, a defective marrow release mechanism, and hypogammaglobulinemia // *Am. J. Med.* — 1990. — Vol. 89. — P. 663–672.
78. *Hord J. D., Whitlock J. A., Gay J. C., Lukens J. N.* Clinical features of myelokathexis and treatment with hematopoietic cytokines: a case report of two patients and review of the literature // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 1997. — Vol. 19. — P. 443–448.
79. *Wisniewski S. A., Kobiela A., Trzeciak W. H., Kobiela K.* Recent advances in understanding of the molecular basis of anhidrotic ectodermal dysplasia: discovery of a ligand, ectodysplasin A and its two receptors // *J. Appl. Genet.* — 2002. — Vol. 43. — P. 97–107.
80. *Zonana J., Elder M. E., Schneider L. C. et al.* A novel X-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentia pigmenti and due to mutations in IKK-gamma (NEMO) // *Am. J. Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 67. — P. 1555–1562.
81. *Doffinger R., Smahi A., Bessia C. et al.* X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling // *Nat. Genet.* — 2001. — Vol. 27. — P. 277–285.
82. *Rosenzweig S. D., Holland S. M.* Phagocyte immunodeficiencies and their infections // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113. — P. 620–626.
83. *Vowells S. J., Sekhsaria S., Malech H. L. et al.* Flow cytometric analysis of the granulocyte respiratory burst: a comparison study of fluorescent probes // *J. Immunol. Methods.* — 1995. — Vol. 178. — P. 89–97.
84. *Ahlin A., Larfars G., Elinder G. et al.* Gamma interferon treatment of patients with chronic granulomatous disease is associated with augmented production of nitric oxide by polymorphonuclear neutrophils // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* — 1999. — Vol. 6. — P. 420–424.
85. *Mouy R., Fischer A., Vilmer E. et al.* Incidence, severity, and prevention of infections in chronic granulomatous disease // *J. Pediatr.* — 1989. — Vol. 114. — P. 555–560.
86. *Bielorai B., Toren A., Wolach B. et al.* Successful treatment of invasive aspergillosis in chronic granulomatous disease by granulocyte transfusions followed by peripheral blood stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplant.* — 2000. — Vol. 26. — P. 1025–1028.
87. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 509–516.
88. *Introne W., Boissy R. E., Gahl W. A.* Clinical, molecular, and cell biological aspects of Chediak-Higashi syndrome //



- Mol. Genet. Metab. — 1999. — Vol. 68. — P. 283-303.
89. *Aslan Y., Erduran E., Gedik Y. et al.* The role of high dose methylprednisolone and splenectomy in the accelerated phase of Chediak-Higashi syndrome // *Acta Haematol.* — 1996. — Vol. 96. — P. 105-107.
90. *Etzioni A., Tonetti M.* Leukocyte adhesion deficiency II — from A to almost Z // *Immunol. Rev.* — 2000. — Vol. 178. — P. 138-147.
91. *Etzioni A., Sturla L., Antonellis A. et al.* Leukocyte adhesion deficiency (LAD) type II/carbohydrate deficient glycoprotein (CDG) IIc founder effect and genotype/phenotype correlation // *Am. J. Med. Genet.* — 2002. — Vol. 110. — P. 131-135.
92. *Mancias C., Infante A.J., Kamani N.R.* Matched unrelated donor bone marrow transplantation in leukocyte adhesion deficiency // *Bone Marrow Transplant.* — 1999. — Vol. 24. — P. 1261-1263.
93. *Lekstrom-Himes J.A., Dorman S.E., Kopar P. et al.* Neutrophil-specific granule deficiency results from a novel mutation with loss of function of the transcription factor CCAAT/enhancer binding protein epsilon // *J. Exp. Med.* — 1999. — Vol. 189. — P. 1847-1852.
94. *Grimbacher B., Holland S.M., Galzin J.I. et al.* Hyper-IgE syndrome with recurrent infections — an autosomal dominant multisystem disorder // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 692-702.
95. *Schopfer K., Baerlocher K., Price P. et al.* Staphylococcal IgE antibodies, hyperimmunoglobulinemia E and Staphylococcus aureus infections // *N. Engl. J. Med.* — 1979. — Vol. 300. — P. 835-838.
96. *Gennery A.R., Flood T.J., Abinun M., Cant A.J.* Bone marrow transplantation does not correct the hyper IgE syndrome // *Bone Marrow Transplant.* — 2000. — Vol. 25. — P. 1303-1305.
97. *Wen L., Atkinson J.P., Giclas P.C.* Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113. — P. 585-593.
98. *Sturfelt G., Sjöholm A.G.* Complement components, complement activation, and acute phase response in systemic lupus erythematosus // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* — 1984. — Vol. 75. — P. 75-83.
99. *Lamprecht P., Schmitt W.H., Gross W.L.* Mixed cryoglobulinaemia, glomerulonephritis, and ANCA: essential cryoglobulinaemic vasculitis or ANCA-associated vasculitis? // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1998. — Vol. 13. — P. 213-221.
100. *Barrington R., Zhang M., Fischer M., Carroll M.C.* The role of complement in inflammation and adaptive immunity // *Immunol. Rev.* — 2001. — Vol. 180. — P. 5-15.
101. *Frank M.M.* Complement deficiencies // *Pediatr. Clin. N. Am.* — 2000. — Vol. 47. — P. 1339-1354.
102. *Powell R.J., Du Toit G.L. et al.* BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema // *Clin. Exp. Allergy.* — 2007. — Vol. 37. — P. 631-650.
103. *Goodman J.W.* The immune response. In: *Basic and clinical immunology*, 7th edn. / D.P. Stites, A.I. Terr (eds.). — East Norwalk: Appleton & Lange, 1991. — P. 34-44.
104. *Delves P.J., Roitt I.M.* Advances in immunology: the immune system (part I, II) // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 37-49, 108-117.
105. *Staros E.B.* Innate immunity: New approaches to understanding its clinical significance. New approaches to understanding its clinical significance // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2005. — Vol. 123. — P. 305-312.
106. *Mills J.* Mechanisms of immunity to infection. In: *Medical immunology*, 9th edn. / D.P. Stites, A.I. Terr, T.G. Parslow (eds.). — Stamford: Appleton & Lange, 1997. — P. 678-683.
107. *Winkelstein J.A., Fries L.F.* The complement system. In: *Allergy: principles and practice*, 5th edn. / E. Middleton Jr., C.E. Reed et al. (eds.). — St. Louis: C.V. Mosby, 1998. — P. 58-71.
108. *Weeke B., Poulsen L.K.* Diagnostic tests for allergy. In: *Allergy* / S.T. Holgate, M.K. Church (eds.). — London: Gower Medical Publishing, 1993. — P. 11-14.
109. *Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г.* Иммунология. — М., 2000. — С. 432.

# Приложения

---

# Сводная таблица перекрестных реакций

Аллергены	Перекрестно реагирующие аллергены
<b>Бытовые аллергены</b>	
Клещи домашней пыли ( <i>D. pteronyssinus</i> , <i>D. farinae</i> )	Складские клещи, ракообразные, <b>между собой*</b>
Складские клещи (например, <i>Acarus siro</i> )	Клещи домашней пыли
<b>Латексный аллерген</b>	
Латекс	Злаковые травы, полынь, амброзия, косточковые, банан, киви, манго, дыня, папайя, авокадо, сырой (свежий) картофель, сырые (свежие) помидоры, арахис, сладкий каштан
<b>Аллергены животных</b>	
Кошка, эпителий	Свинина
Перья птиц	Яйцо
<b>Пыльца</b>	
Береза	Бук, дуб, ольха, ясень, орешник, каштан, олива, рапс, злаковые травы, семечковые, косточковые, банан, киви, личи, манго, анельсин, сырая морковь, сырой картофель, сельдерей, соя, сырые помидоры, анис, карри, красный перец, перец, тмин, кориандр, лесной орех
Дуб	Береза
Ольха	Береза, орешник
Ясень	Береза, сирень, олива
Сирень	Ясень, олива
Орешник	Береза, ольха, лесной орех
Каштан	Береза
Олива	Береза, ясень, сирень, злаковые травы, полынь, подсолнечник
Тополь	Ива
Ива	Тополь
Рапс	Береза, злаковые травы
Злаковые травы (рожь, тимофеевка, овсяница, ежа, др.)	Береза, олива, рапс, полынь, подсолнечник, семечковые, косточковые, киви, дыня, сельдерей, лук, мука, рис, <b>латекс, между собой*</b>
Полынь	Береза, олива, злаковые травы, амброзия, ромашка аптечная, ромашка садовая, подсолнечник, семечковые, косточковые, киви, манго, горох, сырая морковь, сельдерей, сырые помидоры, анис, карри, укроп, красный перец, перец, тмин, кориандр, арахис, лесной орех, <b>латекс</b>
Амброзия	Полынь, ромашка аптечная, семечковые, дыня, сельдерей, <b>латекс</b>
Ромашка аптечная	Полынь, амброзия
Ромашка садовая/маргаритка	Полынь, подсолнечник
Подсолнечник	Олива, злаковые травы, полынь, ромашка садовая
<b>Пища</b>	
Косточковые (например, слива, персик)	Береза, злаковые травы, полынь, амброзия, косточковые, сырой картофель, сельдерей, аспирин, амидопирин

<b>Аллергены</b>	<b>Перекрестно реагирующие аллергены</b>
Семечковые (например, яблоко, груша)	<i>Береза, злаковые травы, полынь, семечковые, арахис, латекс</i>
Банан	<i>Береза, киви, дыня, авокадо, латекс</i>
Киви	<i>Береза, злаковые травы, полынь, банан, авокадо, лесной орех, мука, кунжут, мак, латекс</i>
Личи	<i>Береза</i>
Манго	<i>Береза, полынь, сырая морковь, сельдерей, латекс</i>
Дыня	<i>Злаковые травы, амброзия, банан, огурец, сельдерей, латекс</i>
Апельсин	<i>Береза</i>
Папайя	<b>Латекс</b>
Авокадо	<i>Банан, киви, латекс</i>
Горох	<i>Полынь, арахис</i>
Огурец	<i>Дыня, сырая морковь, сельдерей</i>
Сырая (свежая) морковь	<i>Береза, полынь, манго, дыня, огурец, сельдерей</i>
Сырой (свежий) картофель	<i>Береза, семечковые, латекс</i>
Сельдерей (в т.ч. в специях)	<i>Береза, злаковые травы, полынь, амброзия, семечковые, манго, дыня, огурец, сырая морковь, карри, красный перец, перец, тмин, кориандр</i>
Соя	<i>Береза, арахис</i>
Сырой помидор	<i>Береза, злаковые травы, полынь, семечковые, сельдерей, арахис, латекс</i>
Лук	<i>Злаковые травы</i>
Анис	<i>Береза, полынь</i>
Карри (смесь специй)	<i>Береза, полынь, сельдерей</i>
Укроп	<i>Полынь</i>
Красный перец	<i>Береза, полынь, сельдерей</i>
Перец	<i>Береза, полынь, сельдерей</i>
Тмин	<i>Береза, полынь, сельдерей</i>
Кориандр	<i>Береза, полынь, сельдерей</i>
Арахис	<i>Полынь, косточковые, горох, соя, сырой помидор, латекс</i>
Орех лесной	<i>Береза, орешник, полынь, киви, мука, кунжут, мак</i>
Сладкий каштан	<b>Латекс</b>
Мука (рожь/пшеница/овес)	<i>Злаковые травы, киви, лесной орех, рис, кунжут, мак</i>
Рис	<i>Злаковые травы, мука</i>
Кунжут	<i>Киви, лесной орех, мука</i>
Мак	<i>Киви, лесной орех, мука</i>
Ракообразные	<i>Клещи домашней пыли</i>
Свинина	<b>Эпителий кошки</b>
Желатин животный	<b>Заменители плазмы</b>
Яйцо	<b>Перья птиц</b>
Молоко	<b>Сыр, кобылье и овечье молоко, конский волос</b>
<b>Грибковые аллергены</b>	
<i>Alternaria, Cladosporium, Aspergillus, Penicillium</i>	<i>Сыры с плесенью, квас, квашеная капуста</i>

<b>Аллергены</b>	<b>Перекрестно реагирующие аллергены</b>
<b>Инсектные аллергены</b>	
Яд перепончатокрылых насекомых	Между ядами осы, шершня, пчелы
<b>Лекарственные средства</b>	
Пенициллин	Антибиотики пенициллинового ряда (например, ампициллин)
Новокаин	Местные анестетики (например, анестезин, лидокаин)
Левомецетин	Антибиотики группы левомецетина (например, синтомицин)
Тетрациклин	Антибиотики группы тетрациклина (например, рондомицин)
Стрептомицин	Антибиотики группы аминогликозидов (например, неоминин)
Эритромицин	Антибиотики группы макролидов (например, рузид, сумамед)
Аспирин, анальгин	НПВС (например, ибупрофен, вольтарен)
Сульфаниламиды	Группа сульфаниламидных препаратов (например, стрептоцид)
Эуфиллин	Производные этилендиамина (например, супрастин, этамбутол)

*Примечание.* Курсивом отмечены редко реагирующие между собой аллергены, полужирным — очень часто.

\* Аллергены из первой колонки могут перекрестно реагировать между собой.

# Календарь пыления средней полосы России

Растения	Месяц							
	Март	Апрель	Май	Июнь	Июль	Август	Сентябрь	Октябрь
<b>Деревья</b>								
Ольха	++	+++	+	+				
Орешник	+	++	+					
Береза	+	++++	+++	+	+			
Ива		+++	++	+				
Тополь	+	+++	+++	+				
Вяз		+++	+					
Ясень		+++	+					
Клен		+++	++	+				
Дуб	+	+++	+					
Ель		+	+++	++	+			
Сосна		+	+++	++	++	+		
Липа				+	+			
<b>Злаковые (луговые) травы</b>								
Овсяница, ежа, мятлик, райграс, ежа сборная, тимо- феевка			+	++++	++++	++	+	
<b>Сорные травы</b>								
Крапива			+	+++	+++	+++	+	
Щавель			+	+	++	+		
Подорожник			+	+	+	+		
Маревые			+	+	++	++		
Полынь					+++	++	+	
Амброзия						+	+	
<b>Споры грибов</b>								
<i>Cladosporium</i>	+	+	++	+++	+++	+++	+	+
<i>Alternaria</i>	+	+	+	+	+	++	+	

## Количество пыльцевых зерен:

«+» — низкое;

«++» — среднее;

«+++» — высокое;

«++++» — очень высокое.

# Тест по контролю над астмой (Asthma Control Test, АСТ) для взрослых и детей старше 12 лет

Права принадлежат QualityMetric Incorporated, 2002 (www.astmatest.ru).

## Как пройти тест по контролю над астмой!

В каждом вопросе выберите ответ, который вам подходит, обведите соответствующую ему цифру и впишите ее в квадратик справа. Всего в тесте пять вопросов. Постарайтесь честно отвечать на вопросы. Это поможет вам и вашему лечащему врачу подробно обсудить, как вы справляетесь с астмой.

Чтобы подсчитать результат теста по контролю над астмой, сложите все цифры, соответствующие вашим ответам. Обязательно обсудите результаты с вашим врачом.

## Что означает итоговый балл!

**Результат 25 баллов (полный контроль):** вы полностью контролировали астму за последние 4 нед. У вас не было симптомов астмы и связанных с ней ограничений. Проконсультируйтесь с врачом, если ситуация изменится.

**Результат 20–24 баллов (частичный контроль):** вы хорошо контролировали астму, но не полностью. Ваш врач может помочь вам добиться полного контроля.

**Результат менее 20 баллов (отсутствие контроля):** вам не удалось контролировать астму. Ваш врач может посоветовать вам, какие меры нужно принять, чтобы добиться улучшения контроля над вашим заболеванием.

1. Как часто за последние 4 нед. астма мешала вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?

Все время — 1 балл.

Очень часто — 2 балла.

Иногда — 3 балла.

Редко — 4 балла.

Никогда — 5 баллов.

2. Как часто за последние 4 нед. вы отмечали у себя затрудненное дыхание?

Чаще, чем раз в сутки — 1 балл.

1 раз в сутки — 2 балла.

От 3 до 6 раз в неделю — 3 балла.

1 или 2 раза в неделю — 4 балла.

Ни разу — 5 баллов.

3. Как часто за последние 4 нед. вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы (свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, чувства стеснения или боли в груди)?

4 ночи в неделю или чаще — 1 балл.

2–3 ночи в неделю — 2 балла.

1 раз в неделю — 3 балла.

1 или 2 раза — 4 балла.

Ни разу — 5 баллов.

4. Как часто за последние 4 нед. вы использовали быстродействующий ингалятор (например, Вентолин, Беротек, Бородуал, Атровент, Сальбутамол, Саламол, Сальбен, Астмопент) или небулайзер (аэрозольный аппарат) с лекарством (например, Беротек, Бородуал, Вентолин Небулы)?

3 раза в сутки или чаще — 1 балл.

1 или 2 раза в сутки — 2 балла.

2 или 3 раза в неделю — 3 балла.

1 раз в неделю или реже — 4 балла.

Ни разу — 5 баллов.

5. Как бы вы оценили, насколько вам удавалось контролировать астму за последние 4 нед.?

Совсем не удавалось — 1 балл.

Плохо удавалось — 2 балла.

В некоторой степени удавалось — 3 балла.

Хорошо удавалось — 4 балла.

Полностью удавалось — 5 баллов.



# Тест по контролю над астмой у детей (Children Asthma Control Test) в возрасте от 4 до 11 лет

Права принадлежат компаниям QualityMetric Incorporated, GlaxoSmithKline (www.astmatest.ru).

## Как пройти тест по контролю над астмой у детей?

Попросите своего ребенка ответить на первые четыре вопроса (с 1-го по 4-й). Если ребенку трудно самостоятельно прочитать или понять вопрос, вы можете ему помочь, но ответ ребенок должен выбрать сам. На оставшиеся три вопроса (с 5-го по 7-й) ответьте самостоятельно; при этом ответы ребенка не должны влиять на ваши ответы. Помните, что в этом тесте нет «правильных» или «неправильных» ответов.

Для того чтобы подсчитать итоговый балл, просуммируйте все полученные баллы.

Принесите тест на прием к врачу и обсудите с ним итоговый балл теста.

## Что означает итоговый балл?

### Результат 19 баллов или менее:

- Если ваш ребенок набрал 19 баллов или менее, это может означать, что его астма контролируется недостаточно эффективно.
- Обсудите результаты теста с лечащим врачом вашего ребенка. Спросите, не стоит ли внести изменения в план лечения астмы у ребенка.
- Спросите у лечащего врача вашего ребенка о препаратах для ежедневного применения, рассчитанных на длительный курс лечения, которые позволяют контролировать воспаление и сужение дыхательных путей — две главные причины появления симптомов астмы. Многим детям необходимо ежедневно принимать

лекарства от воспаления и сужения дыхательных путей для наиболее эффективного контроля над астмой.

### Результат 20 баллов или более:

- Если ваш ребенок набрал 20 баллов или более, возможно, его астму удастся эффективно контролировать. Однако при оценке контроля астмы лечащий врач вашего ребенка может принимать во внимание и другие факторы. Поэтому следует поговорить с врачом о том, как чувствует себя ваш ребенок в связи с астмой.
- Астма непредсказуема. Может казаться, что симптомы астмы у ребенка легкие или что их совсем нет, однако они могут ярко проявиться в любой момент.
- Регулярно проходите с ребенком тест по контролю над астмой у детей вне зависимости от того, как он себя чувствует. Продолжайте регулярно показывать ребенка врачу, чтобы быть уверенным в том, что астма лечится максимально эффективно.

## Попросите своего ребенка ответить на следующие вопросы.

1. Как у тебя дела с астмой сегодня?  
Очень плохо — 0 баллов.  
Плохо — 1 балл.  
Хорошо — 2 балла.  
Очень хорошо — 3 балла.
2. Как сильно астма мешает тебе бегать, заниматься физкультурой или играть в спортивные игры?  
Очень мешает, я совсем не могу делать то, что мне хочется, — 0 баллов.

Мешает, и это меня расстраивает — 1 балл.

Немного мешает — 2 балла.

Не мешает — 3 балла.

**3. Кашляешь ли ты из-за астмы?**

Да, все время — 0 баллов.

Да, часто — 1 балл.

Да, иногда — 2 балла.

Нет, никогда — 3 балла.

**4. Просыпаешься ли ты по ночам из-за астмы?**

Да, все время — 0 баллов.

Да, часто — 1 балл.

Да, иногда — 2 балла.

Нет, никогда — 3 балла.

**На следующие вопросы ответьте самостоятельно, без участия ребенка.**

**5. Как часто за последние 4 нед. ваш ребенок испытывал какие-либо симптомы астмы в дневное время?**

Ни разу — 5 баллов.

1-3 дня — 4 балла.

4-10 дней — 3 балла.

11-18 дней — 2 балла.

19-24 дня — 1 балл.

Каждый день — 0 баллов.

**6. Как часто за последние 4 нед. у вашего ребенка было свистящее дыхание из-за астмы в дневное время?**

Ни разу — 5 баллов.

1-3 дня — 4 балла.

4-10 дней — 3 балла.

11-18 дней — 2 балла.

19-24 дня — 1 балл.

Каждый день — 0 баллов.

**7. Как часто за последние 4 нед. ваш ребенок просыпался по ночам из-за астмы?**

Ни разу — 5 баллов.

1-3 дня — 4 балла.

4-10 дней — 3 балла.

11-18 дней — 2 балла.

19-24 дня — 1 балл.

Каждый день — 0 баллов.

# Рекомендации по самоконтролю астмы для пациентов

1. Регулярно оценивайте контроль заболевания с помощью **теста по контролю над астмой** (спросите у врача или смотрите в Интернете: [www.asthmacontrol.com](http://www.asthmacontrol.com), [www.astmatest.ru](http://www.astmatest.ru)).

2. Также простым и эффективным методом самоконтроля астмы является **пикфлоуметрия** (определение пиковой скорости выдоха — ПСВ), которая показана всем больным бронхиальной астмой вне зависимости от степени тяжести и выраженности симптомов заболевания. Пикфлоуметрия поможет вам распознать ранние признаки ухудшения течения астмы, выявить факторы обострения, избежать тяжелого обострения. Пикфлоуметрия поможет врачу правильно скорректировать терапию, подобрать наиболее эффективный препарат, оценить контроль заболевания.

3. **Правила проведения пикфлоуметрии.** Пикфлоуметрию проводят с помощью пикфлоуметра 2 раза в день длительно, следя таким образом за состоянием своих бронхов.

- Измерение проводится в положении стоя; утром — сразу после пробуждения, вечером — перед сном.
- Измерение всегда проводится перед приемом ингаляционных препаратов (по возможности не менее чем через 3–4 ч после приема бронходилататора, например сальбутамола).
- Желательно проводить измерение в одни и те же часы.

4. **Техника проведения пикфлоуметрии:**

- Сделайте глубокий вдох.
- Обхватите мундштук прибора губами и сделайте максимально быстрый и сильный выдох через рот. Выдыха-

емый воздух оказывает давление на клапан прибора, который перемещает вдоль шкалы стрелку-указатель. Стрелка покажет ПСВ, обычно в литрах в минуту.

- В одном исследовании делают три попытки, каждый раз возвращая стрелку на нулевую отметку.
- Из трех полученных результатов выбирают наибольший (наилучший). Ориентиром для сравнения очередного полученного результата является ваш лучший показатель ПСВ, который определяется в процессе лечения. Фиксируйте результаты в виде графика и предъявляйте их при очередном визите к врачу.

5. **Основные признаки недостаточного контроля над астмой:**

- Менее 25–24 баллов по результатам теста по контролю над астмой.
- Колебания ПСВ в течение дня — более чем в 20%-м диапазоне.
- Если ваша потребность в препаратах «скорой помощи» (например, сальбутамола) в течение длительного времени превышает 4 ингаляции в сутки.

В этих ситуациях вам следует повторно обсудить план лечения со своим лечащим врачом или действовать в соответствии с вашим индивидуальным планом лечения.

6. **Основные признаки начинающегося обострения астмы:**

- Снижение показателей пикфлоуметрии более чем на 20% от ваших лучших результатов, особенно постепенное прогрессирующее снижение значений ПСВ.
- Прогрессирующее увеличение потребности в бронходилататорах короткого действия (сальбутамола и др.)

или снижение их эффективности. Отсутствие прироста ПСВ на 15–20% после ингаляции бронходилататора короткого действия (измерение проводят до и через 15 мин после ингаляции препарата).

- Появление или учащение приступов удушья, длительное затрудненное дыхание, нарастающее чувство заложенности в груди, появление ночных симптомов астмы, усиливающийся кашель.

- Прогрессирующее снижение переносимости физической нагрузки.

В таких случаях вам следует как можно быстрее обратиться к своему лечащему врачу. Если у вас на руках есть индивидуальный план лечения, действуйте в соответствии с данными в нем рекомендациями.

**7.** Регулярно (не реже 1 раза в 3 мес., если не рекомендовано иное) наблюдайтесь у аллерголога и/или пульмонолога.

# Шкала SCORAD для оценки тяжести клинических проявлений атопического дерматита

Методика оценки проявлений и степени тяжести атопического дерматита (АтД) по шкале SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) включает комплексную оценку трех информационных блоков: распространенность кожных поражений (А), их выраженность или интенсивность (В) и субъективные симптомы (С).

## Параметр А

Распространенность кожного процесса оценивается по площади пораженной кожи (%), которую рассчитывают по правилу «девятки» (см. рисунок): голова и шея — по 9%, передняя и задняя поверхность туловища — по 18%, верхние конечности — по 9%, нижние конечности — по 18%, область промежности и половые органы — по 1%. Числа, указанные в скобках, предназначены для расчета распространенности кожного поражения у детей до 2 лет. Для оценки также можно использовать правило «ладони» (площадь ладонной поверхности кисти принимают равной 1% всей поверхности кожи).

Необходимо полностью осмотреть кожу пациента и на рисунке-трафарете нанести контуры зон поражения. Затем каждой зоне дается оценка в баллах и суммируется: сумма баллов по передней поверхности + сумма баллов по задней поверхности. Общая сумма округляется с точностью до 5 баллов и может составить от 0 (отсутствие кожных поражений) до 96 (для детей до 2 лет) и 100 баллов (для детей старше 2 лет и взрослых) при тотальном (максимальном) поражении кожи.

## Параметр В

Для определения интенсивности клинических проявлений подсчитывают выраженность 6 признаков (эритема, отек/папулы, корки/мокнутые, экскориации, лихенизация, сухость кожи). Степень выраженности (интенсивность) каждого симптома оценивается по 4-балльной шкале: 0 — симптом отсутствует, 1 — слабо выражен, 2 — выражен умеренно, 3 — выражен резко.

Оценка симптомов проводится на участке кожи, где они максимально выражены. На рисунок-трафарет (см. рисунок) выносятся оценка интенсивности каждого симптома в баллах, баллы суммируются. Общая сумма баллов может быть от 0 (кожные проявления отсутствуют) до 18 (максимальная интенсивность всех 6 симптомов). Один и тот же участок пораженной кожи можно использовать для оценки выраженности любого количества симптомов. Сухость кожи оценивается визуально и пальпаторно на непораженных участках кожи, т.е. вне участков с острыми проявлениями АтД и лихенизацией.

## Параметр С

Субъективные симптомы — зуд кожных покровов и нарушение сна оценивают только у детей старше 7 лет. Необходимо подробно объяснить ребенку и/или его родителям принцип оценки: нужно указать точку в пределах 10-см линейки, соответствующую, по их мнению, степени выраженности зуда и нарушений сна, усредненную за последние 3 дня. Каждый субъективный симптом оценивается в диапазоне от 0 до 10 баллов; баллы суммируются.

### SCORAD European task force on atopic dermatitis

Фамилия       Имя       Лечебное учреждение:   
 Дата рождения          
 Дата обследования              Ф.И.О. врача:




**A. Распространенность** укажите площадь поражения

**B. Интенсивность**

Критерий	Выраженность	Способ расчета
Эритема		Выраженность признака
Отек/папулезные элементы		0 — отсутствует
Корки/мокутулы		1 — слабая
Экскориации		2 — умеренная
Лихенизация		3 — сильная
Сухость кожи*		* Сухость кожи оценивается для участка с наибольшей площадью поражения и учитывается в расчете индекса.

**C. Субъективные симптомы**  
зуд + нарушение сна

**C. Субъективная оценка СИМПТОМОВ**  
 $A/5 + 7B/2$

**SCORAD**  
 $A/5 + 7B/2$

Визуальная аналоговая шкала (средний показатель за последние 3 дня и/или ночи)

Зуд (от 0 до 10)

Нарушение сна (от 0 до 10)

Сумма баллов субъективных симптомов может колебаться от 0 до 20.

#### Как рассчитывается индекс SCORAD!

Общую оценку индекса рассчитывают по формуле:  $A/5 + 7B/2 + C$ , где **A** — сумма баллов распространенности поражения кожи, **B** — сумма баллов интенсивности проявлений симптомов АТД, **C** — сумма баллов субъективных симптомов (зуд, нарушение сна).

Модифицированный индекс SCORAD ( $A/5 + 7B/2$ ) используется у детей младше 7 лет либо при неспособно-

сти пациента и/или его родителей провести оценку субъективных симптомов.

Общая сумма баллов по шкале SCORAD может составлять от 0 (клинические проявления поражения кожи отсутствуют) до 103 (максимально выраженные проявления АТД). Легкая форма течения АТД по SCORAD — менее 20 баллов, среднетяжелая — 20–40 баллов, тяжелая форма — более 40 баллов. Необходимо учитывать различия в расчете индекса у детей в возрасте до 2 или старше 2 лет.



# Лист информированного согласия на проведение кожного аллергологического тестирования

Ф. И. О.: \_\_\_\_\_

Дата рождения: \_\_\_\_\_

*Уважаемый пациент,*

Пожалуйста, заполните эту форму перед проведением кожного тестирования. Если вы ответите ДА на любой из следующих вопросов, пожалуйста, кратко опишите подробности в разделе «Комментарии».

- 1a.** У вас были/есть аллергические реакции, о которых вы знаете? ДА/НЕТ  
**1b.** У вас когда-либо была тяжелая аллергическая реакция, потребовавшая госпитализации или вызова скорой медицинской помощи? ДА/НЕТ  
**1c.** Был ли у вас хотя бы раз в жизни анафилактический шок? ДА/НЕТ  
**1d.** Были ли у вас реакции при употреблении орехов, морепродуктов, на укусы насекомых? ДА/НЕТ

Комментарии: \_\_\_\_\_

- 2.** Страдаете ли вы крапивницей (волдыри на коже, сопровождающиеся зудом) или уртикарным дермографизмом (волдырь появляется, если, слегка надавив, провести пальцем или тупым предметом по коже)? ДА/НЕТ

Комментарии: \_\_\_\_\_

- 3.** Вы пользуетесь ингаляторами? ДА/НЕТ. Если ДА, вы взяли его с собой? ДА/НЕТ  
**4.** Вы пользуетесь препаратами одной из перечисленных групп:  
 ■  $\beta$ -блокаторы (атенолол и др.).  
 ■ Ингибиторы АПФ (каптоприл и др.).  
 ■ Ингибиторы моноаминоксидазы (антидепрессанты).  
 ■ ДА/НЕТ/НЕ ЗНАЮ

Перечислите ниже все препараты, которыми вы пользуетесь в настоящее время (постоянно, в течение последнего времени) \_\_\_\_\_

- 5.** Пациенткам женского пола. Вы можете быть беременны в данный момент? ДА/НЕТ  
**6.** Принимали ли вы антигистаминные препараты (Супрастин, Тавегил, Кларитин, Телфаст, Эриус, Ломилан и др.) или кетотифен в течение 5 дней либо пользовались местно кремами (какими?) на коже в области предплечий? ДА/НЕТ

**Пожалуйста, внимательно прочитайте следующее положение и подпишитесь внизу.**

Я понимаю, что существует риск тяжелой аллергической реакции или потенциально опасного для жизни анафилактического шока во время или после проведения кожного тестирования.

Я должен оставаться в клинике не менее 30 мин после окончания тестирования, но реакция, в т.ч. и анафилактический шок, может произойти через 12 ч и более после кожного тестирования.

Пожалуйста, подпишитесь ниже, что вы предупреждены о возможном риске и готовы пройти кожное тестирование.

Подпись \_\_\_\_\_ Ф. И. О. \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_



# Лист информированного согласия на проведение курса аллергенспецифической иммунотерапии

Вы обратились в аллергологический кабинет лечебно-диагностического центра для лечения по поводу аллергического заболевания. Вам предлагается проведение аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) причинно-значимыми аллергенами. Для успешного лечения вам необходимо ознакомиться с правилами поведения во время АСИТ.

АСИТ — основной метод лечения аллергических заболеваний. Суть метода заключается в снижении чувствительности организма путем введения постепенно возрастающих доз аллергенов. Лечение проводится амбулаторно под обязательным контролем лечащего врача.

## Правила поведения во время АСИТ

1. Перед очередной инъекцией аллергена обязательно обратитесь к лечащему врачу для осмотра.
2. Оставайтесь в отделении не менее 30–40 мин после инъекции аллергена.
3. При любом изменении в состоянии здоровья (покраснение, отек и зуд в месте инъекции, затруднение носового дыхания, зуд в полости носа, чиханье, кашель, затруднение дыхания, чувство жара, недомогания, позывы на мочеиспускание и дефекацию) немедленно обратитесь к врачу или медицинской сестре.
4. Информировуйте лечащего врача в случае обострения любого хронического заболевания.

Важно помнить, что бесконтрольное лечение и несоблюдение правил поведения во время АСИТ могут привести к тяжелым аллергическим реакциям, самой тяжелой из которых является анафилактический шок.

Я (подлинная подпись) \_\_\_\_\_ подтверждаю, что прочитал(а) информационный лист пациента, имел(а) возможность обсудить интересующие меня вопросы с лечащим врачом, и обязуюсь выполнять правила поведения во время лечения.

Фамилия пациента \_\_\_\_\_ Подпись \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_

Фамилия врача \_\_\_\_\_ Подпись \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_

Фамилия медсестры \_\_\_\_\_ Подпись \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_

# Постоянно обновляемые медицинские электронные базы данных и источники доказательной информации в Интернете

Организация/ресурс	Адрес в Интернете
<b>Профессиональные организации</b>	
Американская академия аллергологии, астмы и иммунологии	<a href="http://www.aaaai.org">www.aaaai.org</a>
Американская академия педиатров	<a href="http://www.aap.org">www.aap.org</a>
Американская ассоциация иммунологов	<a href="http://www.aaai.org">www.aaai.org</a>
Американская коллегия аллергологов, астмологов и иммунологов	<a href="http://www.aaaai.org">www.aaaai.org</a>
Американская коллегия пульмонологов	<a href="http://www.chestnet.org">www.chestnet.org</a>
Американская врачебная коллегия	<a href="http://www.aacponline.org">www.aacponline.org</a>
Американская коллегия ревматологов	<a href="http://www.rheumatology.org">www.rheumatology.org</a>
Американская медицинская ассоциация	<a href="http://www.ama-assn.org">www.ama-assn.org</a>
Американское торакальное сообщество	<a href="http://www.thoracic.org">www.thoracic.org</a>
Сообщество клинических иммунологов	<a href="http://www.clinimmsoe.org">www.clinimmsoe.org</a>
Сообщество по изучению эозинофилов	<a href="http://www.eosinophil-society.org">www.eosinophil-society.org</a>
Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии	<a href="http://www.eaaci.net">www.eaaci.net</a>
Международная ассоциация астмологов	<a href="http://www.interasma.org">www.interasma.org</a>
Всемирная аллергологическая организация	<a href="http://www.worldallergy.org">www.worldallergy.org</a>
Британское сообщество по аллергологии и клинической иммунологии	<a href="http://www.bsaci.org/bsaci">www.bsaci.org/bsaci</a>
<b>Государственные учреждения</b>	
Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США	<a href="http://www.fda.gov">www.fda.gov</a>
Глобальная инициатива по астме	<a href="http://www.ginasthma.com">www.ginasthma.com</a>
Национальный институт аллергии и инфекционных болезней США	<a href="http://www.niaid.nih.gov">www.niaid.nih.gov</a>
Национальный институт по заболеваниям сердца, легких и крови США	<a href="http://www.nhlbi.nih.gov">www.nhlbi.nih.gov</a>
Национальные институты здоровья США	<a href="http://www.nih.gov">www.nih.gov</a>
Всемирная организация здравоохранения	<a href="http://www.who.org">www.who.org</a>
<b>Поддерживающие организации</b>	
Сообщество по аллергии и астме	<a href="http://www.aanma.org">www.aanma.org</a>
Американское содружество по эозинофильным заболеваниям	<a href="http://www.apfed.org">www.apfed.org</a>
Американская ассоциация по латексной аллергии	<a href="http://www.latexallergyresources.org">www.latexallergyresources.org</a>
Американская ассоциация по заболеваниям легких	<a href="http://www.lungusa.org">www.lungusa.org</a>
Европейская федерация аллергологии и заболеваний дыхательных путей	<a href="http://www.efanet.org">www.efanet.org</a>
Сообщество по пищевой аллергии и анафилаксии	<a href="http://www.foodallergy.org">www.foodallergy.org</a>
Организация по первичным иммунодефицитам	<a href="http://www.primaryimmune.org">www.primaryimmune.org</a>
Сообщество по мастоцитозу	<a href="http://www.tmsforacure.org">www.tmsforacure.org</a>

<b>Организация/ресурс</b>	<b>Адрес в Интернете</b>
<b>Медицинские и научные ресурсы</b>	
Сообщения о неблагоприятных реакциях на лекарства	<a href="http://www.fda.gov/medwatch">www.fda.gov/medwatch</a>
Центр по терапии астмы и аллергических заболеваний	<a href="http://www.aaaai.org/aadmc">www.aaaai.org/aadmc</a>
Клинические рекомендации по астме	<a href="http://www.nhlbi.nih.gov/about/naepp/index.htm">www.nhlbi.nih.gov/about/naepp/index.htm</a>
NLM Literature Searches (Pubmed, медицинская база данных)	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=PubMed">www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=PubMed</a>
Базы данных по аллергенам	<a href="http://www.allergome.org">www.allergome.org</a> <a href="http://www.allergen.org/Allergen.aspx">www.allergen.org/Allergen.aspx</a>
Научное сообщество	<a href="http://www.cos.com">www.cos.com</a>
Национальный центр информации по биотехнологии	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov">www.ncbi.nlm.nih.gov</a>
База данных по перекрестным реакциям антител	<a href="http://www.keithbalhjat.com/abexr">www.keithbalhjat.com/abexr</a>
База данных Ассоциации генетиков	<a href="http://geneticassociationdb.nih.gov">geneticassociationdb.nih.gov</a>
BMJ Best Practice	<a href="http://bestpractice.bmj.com/best-practice/marketing/free-trial.html?id=AB0002">bestpractice.bmj.com/best-practice/marketing/free-trial.html?id=AB0002</a>
Дискуссионный клуб Русского медицинского сервера	<a href="http://www.rusmedserv.com">www.rusmedserv.com</a>
Clinical practice Guidelines (клинические рекомендации)	<a href="http://www.guidelines.gov">www.guidelines.gov</a>
MD Consult	<a href="http://www.mdconsult.com">www.mdconsult.com</a>
Обзоры медицинских исследований, основанные на принципах ДМ (OVID)	<a href="http://www.ovid.com/products/chmcal">www.ovid.com/products/chmcal</a>
eMedicine	<a href="http://emedicine.medscape.com/allergy_immunology">emedicine.medscape.com/allergy_immunology</a>
Medscape (медицинский ресурс, основанный на принципах ДМ)	<a href="http://www.medscape.com/Home/Topics/homepages.html">www.medscape.com/Home/Topics/homepages.html</a>
Medical Matrix (медицинский ресурс, основанный на принципах ДМ)	<a href="http://www.medmatrix.org/">www.medmatrix.org/</a>
Harrison's Online (медицинский ресурс, основанный на принципах ДМ)	<a href="http://www.harrisonsonline.com">www.harrisonsonline.com</a>
Clinical Evidence (база данных)	<a href="http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp">clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp</a>
Scientific American Medicine (база данных)	<a href="http://www.samed.com">www.samed.com</a>
UpToDate (база данных)	<a href="http://www.uptodate.com">www.uptodate.com</a>
Кокрановская библиотека	<a href="http://www.cochrane.org/">www.cochrane.org/</a>
Пыльцевой мониторинг	<a href="http://www.allergology.ru/monitoring.aspx">www.allergology.ru/monitoring.aspx</a>

## Об авторе

**Павел Владимирович Колхир** — врач аллерголог-иммунолог, канд. мед. наук. Закончил ММА им. И. М. Сеченова и ординатуру Института иммунологии ФМБА России г. Москвы. Опубликовано 12 печатных работ. Неоднократное участие в телевизионных программах. В настоящее время работает в Научно-клиническом консультативном центре аллергологии и иммунологии г. Москвы.

Области научных интересов: доказательная медицина, пищевая аллергия, бронхиальная астма, аллергенспецифическая иммунотерапия, крапивница, хронический зуд, герпесвирусные инфекции.

Буду рад любым замечаниям, предложениям, сотрудничеству.

E-mail: [arthate@yandex.ru](mailto:arthate@yandex.ru)

[www.allergya.ru](http://www.allergya.ru) — информация для врачей и пациентов об аллергии и заболеваниях иммунной системы, основанная на принципах доказательной медицины.

Выражаю огромную благодарность отцу, Владимиру Карловичу Колхиру, который взял на себя нелегкий труд конструктивной критической оценки книги и чья бодрость духа, вера и неугасаемый оптимизм поддерживали меня все это время.

Также благодарю д-ра Яна Мак-Колла (Ian McColl) за разрешение публикации принадлежащих ему фотографий (рис. 3.18–3.21, 3.23, 3.30, а, 3.37, 3.39, 3.46) с сайта: [www.globalskinatlas.com](http://www.globalskinatlas.com).

*Научно-практическое издание*

**Колхир Павел Владимирович**

# **ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ АЛЛЕРГОЛОГИЯ-ИММУНОЛОГИЯ**

Главный редактор, канд. мед. наук *Д. Д. Проценко*  
Выпускающий редактор *Ю. А. Захарова*  
Редактор *Е. Б. Родина*  
Корректор *Т. Е. Белоусова*

Производство *Д. Р. Сысоев*

Подписано в печать 20.08.2010.  
Формат: 70 × 100<sup>1/16</sup>. Объем: 33 физ. л. / 17 авт. л.  
Бумага мелованная. Печать офсетная.  
Гарнитура типа медиевальная. Тираж 1500 экз. Заказ № 6929

Сан.-эпид. заключение  
№ 77.99.60.953.Д.008765.07.07 от 25.07.2007 г.

## **практическая медицина**

Тел: +7(495) 324-93-29 (редакция), +7(916)320-01-55 (производство),  
+7 (495)648-34-22 (реализация)  
e-mail: medprint@mail.ru, tezey@obook.su, medrel@mail.ru

заказать с доставкой можно на сайте  
**www.medprint.ru**

Отпечатано в типографии:

**SPAUDA**  
Пр. Лайкавас 60,  
LT-05120 Вильнюс, Литва  
www.spauda.com

ISBN 5-96811-169-6



9 785988 111696

В книге обобщен мировой опыт по диагностике и терапии аллергических заболеваний (астма, крапивница, атопический дерматит, риноконъюнктивит, анафилаксия, пищевая и лекарственная аллергия и др.) и первичных иммунодефицитов у детей и взрослых. Материал представлен наглядно, при помощи многочисленных таблиц и алгоритмов.

- Соответствие предлагаемых рекомендаций принципам «evidence-based medicine» — медицины, основанной на доказательствах, т.е. на результатах качественных научных исследований.
- Подробное описание структуры, функции и классификации аллергенов, а также перекрестных реакций между ними.
- Виды и техника проведения аллергенспецифической иммунотерапии.
- Существующие в мировой клинической практике методы аллергологической и иммунологической диагностики.

Для врачей аллергологов-иммунологов, врачей общей практики, педиатров.

интернет-магазин  
**OZON.RU**



45010932

