

Н. А. Скепьян

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

дифференциальный
диагноз, лечение



Н. А. Скепьян

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

дифференциальный
диагноз, лечение



Минск «БЕЛАРУСЬ» 2000

OCR
SH
GROUP™



КНИГИ ПО МЕДИЦИНЕ

allmed.pro

ALLMED.PRO/BOOKS

allmed.pro/books

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Общие вопросы аллергологии.....	9
Аллергены	9
Иммунологический гомеостаз и типы аллергических реакций	20
Характеристика отдельных показателей гуморального звена иммунитета	20
Характеристика отдельных показателей клеточного звена иммунитета	22
Цитокины	24
Характеристика типов аллергических реакций	26
Реагиновый (IgE-зависимый, немедленный) тип повреждения тканей	27
Цитотоксический тип повреждения тканей	31
Иммунокомплексный тип реакции	32
Клеточный, замедленный тип реакции	33
Диагностика аллергических болезней	35
Специфическая диагностика	35
Диагностические аллергены	35
Кожные пробы	36
Провокационные аллергические тесты	38
Лабораторные методы специфической алергодиагностики	39
Перекрестная сенсibilизация и ложноаллергические реакции	43
Некоторые аспекты лечения аллергических болезней	50
Устранение причины сенсibilизации	50
Гипосенсibilизация	51
Специфическая иммунотерапия	54
Особенности специфической иммунотерапии	54
Условия, необходимые для проведения специфической иммунотерапии в аллергологическом кабинете	56
Порядок проведения специфической иммунотерапии	56
Неспецифическая гипосенсibilизация	58
Противовоспалительная терапия	59
Глюкокортикоиды	62
Симптоматическая терапия	71
Симпатомиметики	71
Иммунореабилитация	74
Частная аллергология.....	81
Аллергический ринит	81
Бронхиальная астма	103

Астматический статус	143
Хронический бронхит	145
Экзогенные аллергические альвеолиты	168
Эозинофильные пневмонии и другие эозинофильные висцеро- и миопатии	175
Аллергия лекарственная	178
Аллергический контактный дерматит	190
Токсидермия	190
Сывороточная болезнь	191
Синдром Лайелла	192
Синдром Стивенса—Джонсона	194
Инсектная аллергия	195
Анафилактический шок	199
Аллергия пищевая	204
Дерматит атопический. Нейродермит	223
Крапивница острая и хроническая. Отек Квинке	228
Поствакцинальные аллергические реакции	232
Приложение. Вопросы организации специализированной аллергологической помощи населению	236
Аллергологический кабинет	236
Аллергологическое отделение многопрофильной больницы	243
Положение о враче-аллергологе	247
Квалификационная характеристика специалиста врача-аллерголога	249
Карта сбора аллергологического анамнеза	254
Карта аллергологического и иммунологического обследования	257
Сведения о специфической иммунотерапии	259
Положение об астма-школе	259
Литература	267
Предметный указатель	276
Указатель лекарственных средств, применяющихся при лечении аллергических болезней	282

Введение

Необычные реакции человека на растения, пищевые продукты чаще других привлекали к себе внимание и именовались терминами «идиопатия», «идиосинкразия», «анафилаксия», «повышенная чувствительность», которые в настоящее время ассоциируются с предложенным в 1904 г. Пирке термином «аллергия» («аллос» — иной, «эргон» — действие). Изучение этого состояния у человека привело к созданию самостоятельной отрасли в медицине, которая охватывает ряд наиболее распространенных аллергических болезней (поллиноз, бронхиальная астма, отек Квинке, анафилактический шок, сывороточная болезнь и др.). Индукторами подобных необычных реакций оказались различные чужеродные вещества инфекционной и неинфекционной природы.

Соса в 1923 г. для обозначения поллиноза и бронхиальной астмы, возникающих при аллергии к неинфекционным аллергенам, предложил термин «атопия» («странная болезнь»). Ныне это понятие ассоциируется с atopической болезнью, сопровождающейся локальными и системными реакциями при сенсibilизации к неинфекционным аллергенам.

Наблюдения за подобными странными реакциями, приведенные в литературе, весьма обширны. Уже у древних римлян описана розовая лихорадка при контакте с лепестками роз. Крапивницу и желудочные расстройства, возникающие вследствие непереносимости определенных веществ, отмечает Гиппократ (460—377 гг. до н.э.). Клавдий Гален (129—199 гг.) подобную реакцию, замеченную к цветам, называет идиопатией. Этот феномен Джон Босток 16 марта 1819 г. на заседании Королевского общества в Англии назвал «сенной лихорадкой», а Чарльз Блекли, страдая сенной лихорадкой, продемонстрировал взаимосвязь между выраженностью клинических проявлений этой странной болезни и количеством витаемой в воздухе пыльцы. Он впервые использовал диагностические глазные, носовые и кожные пробы для доказательства этиологической причастности пыльцы растений к возникновению подобного состояния.

Эти наблюдения натолкнули Рише и Портье (1902) при поиске причины непонятных, странных поражений кожи рыбаков Франции к проведению эксперимента на собаках с вытяжкой из щупалец актиний. При повторном введении собакам этой вытяжки

они наблюдали состояние, напоминающее шок, которое назвали «анафилактиксией».

В раскрытии сущности этих странных реакций важную роль сыграли многочисленные исследования по изучению защитных реакций, связанных с различными видами специфической и неспецифической реактивности, с иммунитетом. Предложенная П. Эрлихом (1904) гуморальная теория иммунитета впервые раскрыла роль антител в нейтрализации чужеродных веществ белковой природы. Сформулированная И.И. Мечниковым (1905) фагоцитарная теория развития естественного иммунитета дополнила и расширила представления о защитных реакциях и явилась прелюдией к интенсивному изучению реакций клеточного типа. Эти открытия позволили на последующих этапах по-новому оценивать проявления аллергии.

Многочисленные исследования в области аллергии и иммунитета Н.Н. Сиротинина (1937, 1944), А.А. Богомольца, Л.А. Зильбера (1949), А.Д. Адо (1952, 1978, 1991), Р.В. Петрова (1983, 1995), Л. Йегер (1986), Р.М. Хаитова, Б.В. Пинегина, Х.И. Истамова (1995), А.Г. Чучалина (1998), Д.К. Новикова (1991, 1998) в значительной мере расширили представления о механизме развития аллергических реакций и послужили основой для разработки наиболее эффективных способов их коррекции.

Мнение Rich (1951) о том, что аллергические реакции — своеобразный ответ тканей на комплекс «антиген—антитело», который по своему биологическому характеру не укладывается в представления о защитной реакции при естественном иммунитете, является верным, хотя и реализуется с помощью близких механизмов со стороны иммунокомпетентных систем.

В последующие годы наши представления о необычных реакциях организма на различные аллергены в значительной мере расширились благодаря изучению не только аллергических, но и аутоиммунных реакций и связанных с ними механизмов, реализуемых с участием иммунокомпетентных систем, что позволило Gell, Coombs (1968) классифицировать их.

Исходя из существующих представлений, аллергические (атопические) заболевания — особый вид повреждений реактинового (IgE-зависимого) типа, при которых на фоне воздействия экзоаллергенов наблюдается участие Т-лимфоцитов (Тх2), ряда иммуноцитоккинов (ИЛ-4, ИЛ-5), по выражению И.П. Лернер, Е.С. Брусиловского (1963), с проявлением эозинофильного диатеза при высокой наследственной полигенной отягощенности (В.К. Кучинскас, 1974; И.В. Василевский, 1992).

Р.В. Петров (1982) выделяет четыре типа заболеваний, обусловленных различными отклонениями в иммунной системе: 1) первичную и вторичную иммунологическую недостаточность;

2) болезни, связанные с гиперфункцией иммунной системы (аутоиммунные и аллергические); 3) опухоли иммунной системы; 4) инфекции иммунной системы.

В основе иммунопатологических состояний прослеживается иммунная реакция, включающая гуморальное звено (антитела различных классов) и клеточное звено (различные популяции активированных лимфоцитов).

Приведенные данные позволяют сделать обобщение, что *аллергия* — своеобразная повышенная чувствительность человека, избыточный иммунный ответ на экзогенное вещество — *аллерген*. Аллерген может быть полноценным (белки, пептиды, нуклеиновые кислоты, липополисахариды) или неполноценным — *гаптен*ом, имеющим малую молекулярную массу. Гаптен может вызвать ответ иммунной системы после соединения его с носителем — белком самого макроорганизма.

Избыточный иммунный ответ на вещество, несущее признаки генетической чужеродной субстанции, — аллерген, часто развивается у наследственно предрасположенных лиц и, сопровождаясь повреждением — болезнью, проявляется аллергической реакцией.

При аллергической реакции на фоне избыточной иммунной реакции отмечается активация различных клеточных систем (макрофагов, микрофагов, эозинофилов), наблюдается увеличение ряда иммуноцитоклинов, активация системы комплемента, что может сопровождаться неспецифическими, ложноаллергическими реакциями, индуктором которых могут быть не только вещества-аллергены, но и различные вещества-неаллергены.

В связи с этим в пособии особое внимание обращается на дифференциальную диагностику аллергических болезней, поскольку реабилитация больных во многом зависит от точности диагностики.

Диагностика аллергических болезней взаимосвязана с представлением врача об антигенах (аллергенах), которые выполняют функцию биологического маркера при проведении с ними аллергологического тестирования, при сборе аллергологического анамнеза у пациентов, изучении особенностей клинического проявления заболевания. Полагают, что с природой антигена (аллергена) тесно связан механизм выбора способа защиты иммунной системы, т.е. бактериальные и протозойные антигены активируют преимущественно Тх1, а метазойные (неинфекционные) аллергены — Тх2 (Scott et al., 1991).

Н.Д. Беклемишев (1995), однако, считает, что к любому микробному белку, например, можно получить повышенную чувствительность не только замедленного, но и немедленного типа. Поэтому дело не в характере антигена, а в его форме и в условиях

его проникновения в организм пострадавшего. Тем не менее понятие, представление об антигенах, аллергенах играет наряду с типом ответа иммунной системы на тот или иной аллерген (аллергическая реакция немедленного или замедленного типа) ключевую роль в диагностике и дифференциальной диагностике аллергических болезней.

Антигены — это генетически чужеродные вещества, которые могут вызвать иммунологическую реакцию и реагировать со специфическими к ним звеньями иммунитета. Поэтому Л. Йегер (1986) называет их иммуногенами. Иммуногенность таких веществ возрастает при молекулярной массе более 1000Д, увеличении дозы. Наиболее иммуногенны белковые вещества, в состав которых входит более 2—3 аминокислот, их иммуногенность может нарастать при включении ароматических аминокислот типа тирозина. Липиды в чистом виде не являются иммуногенами, однако в комплексе с белками в виде липопротеинов становятся таковыми.

Иммуногенность может резко возрастать при добавлении к антигену иммунологических адъювантов, таких как алюминий, декстраны, метилцеллюлоза, адъювант Фрейда и др.

По своим характеристикам антигены сходны с аллергенами, однако наряду со сходствами есть и различия.

Таким образом, «аллергены — вещества антигенной или неантигенной (органической, неорганической) природы, способные вызвать состояние аллергии» (А.Д. Адо, 1983). Это не только белки, глико- и липопротеины, но и другие сложные (формальдегид, эпихлоргидрин, акрилнитрил и др.) и простые химические (никель, кобальт, титан, хром, марганец и др.) вещества. Как антигены, они могут вызвать реакцию со стороны иммунокомпетентной системы, однако эта реакция в отличие от защитной вызывает повреждение, так как наслаивается на «способность индуцировать повышенную чувствительность у предрасположенных к аллергии лиц... аллергическую реакцию после сенсibilизации» (Д.К. Новиков, 1991). У предрасположенных к аллергии лиц такие антигенные субстанции, как вакцины, направленные на индуцирование противоинфекционного иммунитета, могут обусловить аллергическую реакцию.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ АЛЛЕРГОЛОГИИ

АЛЛЕРГЕНЫ

По принятой в настоящее время классификации аллергены делят на неинфекционные — пыльцевые, бытовые, пищевые, инсектные, лекарственные, промышленные; инфекционные — компоненты бактерий, грибов, вирусов.

Пыльцевые аллергены. Среди аллергенов растительного происхождения пыльцевые аллергены обладают наибольшей антигенностью и аллергенностью. При цветении растений в воздухе может витать до 30—40 пыльцевых аллергенов. Это пыльца прежде всего ветроопыляемых растений и в меньшей мере насекомоопыляемых. Перечень таких растений весьма велик.

Лиственные деревья: береза бородавчатая или стланная, ольха серая или черная, ива прутиковая или козья, тополь серебристый или черный, клен остролистный, татарский, американский, явор, дуб красный, обыкновенный, австрийский, понтийский, осина, лещина, рябина, вяз, липа, ясень.

Хвойные деревья: сосна обыкновенная или сибирская, лиственница, пихта, ель.

Злаковые травы и разнотравье: амброзия, ромашка, подорожник, плевел, мятлик луговой, пырей, ежа сборная, тимофеевка, рис, пшеница, рожь, овес, душистый колосок.

Культивируемые растения: конопля, подсолнечник, хлопчатник, горчица, клещевина (касторовые бобы), щавель, хмель, шалфей, клевер.

Цветы: лилия, роза, тюльпан, ноготки, маргаритка, гвоздика, георгина, нарцисс, хризантема.

Сорняки: марь белая, крестовник обыкновенный, крапива, полынь, одуванчик, лебеда.

Среди пыльцы деревьев наиболее аллергенна пыльца березы, наименее — хвойных деревьев. Пыльца разнотравья обладает более выраженными аллергенными свойствами, чем пыльца деревьев. Среди разнотравья и злаковых наиболее аллергенны амброзия, рожь, тимофеевка, ежа сборная, мятлик. Выраженность сенсibilизации часто обусловлена общими антигенными свойствами пыльцы, так как при одновременном цветении создается массивная концентрация ее в воздухе.

Аллергенные свойства пыльцы в значительной мере зависят от погодных условий: сухая ветреная погода способствует усилению концентрации пыльцы ветроопыляемых растений. Для

каждой климатической зоны существуют свои сроки наибольшего распространения пыльцы: в Беларуси в апреле—мае преобладает пыльца деревьев, в июне—июле — злаковых, июле—сентябре — сорных и культивируемых растений, цветов.

Возникновение аллергических болезней, вызываемых пыльцевыми аллергенами, также чаще связано с сезоном цветения. У людей, сенсibilизированных к пыльце растений, возможны аллергические реакции и при контакте с пищевыми продуктами, содержащими пыльцу (мед, горчица, подсолнечное масло, халва, вермут), или с лекарственными травами в составе валокордина, отваров ромашки, мать-и-мачехи.

Бытовые аллергены. Бытовая, домашняя, гостиничная пыль — весьма активный аллерген. Следует отметить, что сенсibilизация к бытовым аллергенам в провинции Республики Беларусь отмечается в 1,5—2 раза чаще, чем в крупных городах (Н.А. Скепьян с соавт., 1989). При круглогодичном рините (с сенсibilизацией к домашней пыли) развитие бронхиальной астмы наблюдается в 2,5 раза чаще, чем при сезонном рините.

Домашняя пыль представляет собой гетерогенную смесь, состоящую из платяных тканей различного происхождения, остатков кожных покровов — волосков, перхоти, перьев птицы, пыльцы растений, бактерий, плесневых грибов, экскретов и дериватов домашних клещей, тараканов, мух, компонентов почвенного происхождения, окружающих жилище, примесей химического происхождения — продуктов деструкции полимерных синтетических бытовых материалов и предметов.

По данным Э.А. Доценко (1996), при комплексном аллергологическом обследовании у 70,9 % больных атопической бронхиальной астмой выявляется аллергия к домашней пыли, из них у 84,7 % отмечается сенсibilизация к клещам, у 68,9 % — к перу подушки, у 68,4 % — к тараканам, у 63,6 % — к библиотечной пыли, у 38,0 % — к *Risopus nigricans*, у 28,6 % — к *Aspergillus flavus* и *niger*, у 31,3 % — к шерсти кошек и др.

По результатам комплексного аллергологического тестирования наиболее аллергенным компонентом является сама домашняя пыль, клещи (*Dermatophagoides*), тараканы, эпидермальные аллергены. В 1 г домашней пыли содержатся десятки тысяч микроскопических клещей размером от 0,1 до 0,2 мм. Их количество существенно возрастает, если создаются благоприятные условия для размножения (относительная влажность до 70—80 % и температура воздуха 24—26 °С). Матрацы, подушки, другие постельные принадлежности — идеальная среда для их обитания. Размножение клещей достигает апогея в марте—апреле, сентябре—октябре, в это время ухудшается и состояние пациентов. Состав домашней пыли значительно варьирует в зависимости от

наличия в квартире животных, использования сухого корма для рыб (мотыль, гамарус, дафния), характера жилища, соблюдения санитарно-гигиенического режима, наличия предметов, способных накапливать бытовую пыль.

Эпидермальные аллергены (перхоть, шерсть животных) в составе домашней пыли также обладают сильным аллергизирующим действием. Весьма аллергенна, например, кошачья слюна, шерсть, перхоть. Род кошачьих обладает перекрестной сенсибилизацией, которая может наблюдаться также между отдельными родами у парнокопытных, у лошадей и кроликов. В случае сенсибилизации к эпидермальным аллергенам аллергическая реакция наблюдается не только при наличии аллергенов в составе бытовой пыли, но и при контакте с животными, шерстяными изделиями, изделиями из рога, при употреблении соответствующих продуктов питания.

Основные эпидермальные аллергены: перхоть (человека, лошади, свиньи, кошки), шерсть (кошки, кролика, морской свинки, коровы, крысы, верблюда, козы, оленя, хомяка), мех (норки, бобра, лисы, горностая), перо (курицы, утки, полугая, гуся, голубя).

Грибы. Бытовая пыль в старых домах с влажными углами может быть в значительной степени обсеменена мицелиями и спорами плесневых грибов, полисахаридные и белковые компоненты которых весьма аллергенны.

Как отмечает Л. Йегер (1986), известны четыре основных класса грибов, способных вызвать сенсибилизацию. В домашней пыли чаще всего присутствуют фикомицеты (*Risopus nigricans* и *Mucor pusillus*). Несовершенные грибы, дейтеромицеты, обсеменяют спорами воздушную среду, образуя аэропланктон, состоящий из грибов рода *Alternaria tenuis*, *Penicillium tardus*, *Aspergillus flavus* и *Fusarium oxysporum*. В смеси с растительной пылью льна или хлопка они могут сенсибилизировать работающих на заводах по первичной переработке растительных волокон льна или хлопка или в цехах хлопчатобумажных и льнокомбинатов.

Аскомицеты (нейроспора, хетомииум) — сапрофиты, обитающие в почве, базидиомицеты — возбудители болезней растений (головня) — чаще вызывают аллергические реакции у занимающихся сельскохозяйственным трудом, мукомолов.

Аллергологический анамнез. При сенсибилизации к бытовым аллергенам, домашней, гостиничной пыли пациенты четко указывают на появление реакций — ринита, трахеита, поперхивания, покашливания, чиханья, тяжести в грудной клетке, затрудненного дыхания, атопического дерматита — в ночное, предутреннее время, при уборке квартиры, выбивании ковров. Нередко анамнез может быть очень своеобразным — аллергическая реакция наблюдается при пребывании в старом деревянном по-

мещении. При выраженной сенсибилизации к плесневым грибам, средой обитания которых может быть домашняя пыль, длительно накапливающаяся на карнизах, картинах, или особенно места хранения овощей, забытых съестных продуктов питания, аллергическая реакция появляется эпизодически — лишь при соприкосновении.

Пищевые аллергены. Пищевая аллергия не случайно была названа Галеном «идиосинক্রазией» — необычной реакцией на обычный пищевой продукт. Первые аллергические проявления у склонных к пищевой аллергии отмечаются уже в детском возрасте с введением прикорма. Однако возникающие у детей реакции часто бывают обусловлены еще несовершенным набором ферментов в желудочно-кишечном тракте и по мере развития ферментативной функции угасают.

Таким образом, при непереносимости пищевых продуктов врач сталкивается, как правило, со сложной проблемой — необходимостью установить, истинная ли это аллергическая реакция или ложная.

Многочисленные данные литературы свидетельствуют, что аллергенность пищевых продуктов зависит от их химического состава, концентрации гликопротеинов с молекулярной массой 18 000—36 000Д и низкомолекулярных соединений — сульфатов и др. (В.Н. Федосеева с соавт., 1993, и др.).

Коровье молоко — наиболее частая причина аллергических реакций у детей до 2 лет (С.Л. Бахна, Д.К. Хейнер, 1985). Среди обследованных с истинной пищевой аллергией А.М. Ногаллер (1975) наблюдал «идиосинক্রазию» к коровьему молоку у 19 %, к яйцам — у 31 %, к рыбе — у 42,8 %, к помидорам — у 10 %, к дыне — у 15,5 %, к клубнике — у 4,6 %. Подобное разнообразие свидетельствует о том, что за сутки человек получает при обычном питании 120 пищевых аллергенов (Л. Йегер, 1986). Наряду с этим важную роль играют объем принятой пищи и количество аллергена в ней, превышающее возможности желудочно-кишечного тракта. В число пищевых аллергенов входят и наиболее традиционные продукты питания.

Молоко содержит около 20 аллергенных компонентов. Наиболее активные среди них — типы А, В, С бета-лактоглобулина, близкие по химической структуре к глобулину бычьей сыворотки, клейковине пшеницы, ржи (В.Н. Федосеева с соавт., 1993), в связи с чем часто наблюдается сочетанная непереносимость этих продуктов.

Яйца. Наиболее сильные сенсибилизаторы яичного белка — кональбумин и лизоцим, которые, как и альбумин яйца, разрушаются при кипячении, поджаривании. Поэтому, если нет сенсибилизации к белковым компонентам яйца (овомукоиду),

устойчивым к температурной обработке, то аллергической реакции к яичному белку в вареном или жареном виде не наблюдается. Практическое значение имеет тот факт, что при повышенной чувствительности к яичному белку отмечается плохая переносимость куриного мяса. Опасны для пациентов и комплексные блюда с включением яиц, прививочные материалы, вакцины, культивируемые на курином вибрионе (вакцины против гриппа).

Рыба. Белок рыб (сайды, сардин, сельди, трески, морского окуня, карпа, щуки), креветок относится к сильным аллергенам, весьма термостабилен и после приготовления блюд не теряет своей аллергенности. Отмечается высокая перекрестная сенсибилизация между креветками, речными раками, омарами, устрицами и другими моллюсками. У сенсибилизированных работников рыбной перерабатывающей промышленности рыбный «запах», аэрозоль, возникающий при механической обработке рыбы, вызывает разной силы аллергические реакции.

Мясо (говядина, баранина, свинина, птица) содержит аллергенные компоненты, схожие с бета-глобулином коровьего молока.

Аллергены из *злаковых культур* (ржи, овса, пшеницы и др.) — злаковый токсин авенин, белковые компоненты, глютеин, образующий клейковину и обладающий перекрестной сенсибилизацией с лактоглобулином молока, — часто вызывают сенсибилизацию. При этом прослеживаются перекрестные реакции между кукурузой, рожью, пшеницей.

Пищевыми аллергенами могут быть *бобовые* (горох, фасоль), *ягоды* (смородина, брусника, клубника, земляника), *овощи* (помидоры, картофель, баклажаны, перец, шпинат, петрушка, редиска, дыня, чеснок). Высокой аллергенностью обладает семейство пасленовых — баклажаны, помидоры, картофель.

Пищевые добавки могут в значительной мере сенсибилизировать предрасположенных лиц. Они используются в качестве окрашивающих компонентов (тартразин желтый, нитраты и др.), консервантов (бисульфат натрия, салицилаты и др.), антиоксидантов, средств, улучшающих вкусовые качества продуктов (нитраты, сульфат никеля, хлорид кобальта, растительные пахучие вещества — пыльца различных растений).

Пищевые вещества как гистаминолибераторы и гистаминоносители. Рассматривая пищевые вещества в качестве аллергенов, целесообразно исключать из употребления у сенсибилизированных лиц и те из них, которые содержат достаточное количество таких биологически активных веществ, как гистамин (томаты, клубника, какао, лесные орехи, бобы), который может на триггерной (неаллергенной, неспецифической) основе в значительной мере провоцировать и усиливать аллергические реакции.

Ряд пищевых веществ обладает высокой способностью высвобождать гистамин из клеток желудочно-кишечного тракта. Это вещества, в состав которых входят фенолы, пептоны, кетоны, они содержатся в коровьем молоке, кофе, апельсиновом соке, пшеничных отрубях.

Поэтому некоторые вещества могут рассматриваться как пищевые аллергены, гистаминолибераторы и гистаминоносители, что усложняет представления о пищевой аллергии.

Аллергологический анамнез. При пищевой аллергии крайне важна преемственность в наблюдении за больными педиатрической, подростковой и взрослой аллергических служб, так как первые аллергические реакции на пищевые вещества наблюдаются еще в детстве, с введением прикорма. В последующем они могут ярко прослеживаться и не представлять диагностической трудности.

Сложность заключается в том, что аллергические реакции на пищевой продукт могут быть эпизодическими, зависеть от количества поступившего с пищей аллергена, провоцироваться гистаминолибераторами или гистаминоносителями. Это требует более детального сбора аллергологического анамнеза и более тщательной оценки характера клинических проявлений.

Промышленные аллергены. Аллергия к *химическим веществам* — гаптенам, по данным О.Г. Алексеевой, Л.А. Дуевой (1978), развивается в виде иммунного ответа на белок пострадавшего в составе гаптена. Антигенная специфичность при этом обусловлена химическим веществом в составе конъюгата с белком-носителем. Индуктором антигенной специфичности иммунного ответа могут быть различные химические радикалы в молекуле антигена — антигенные детерминанты, выявляющиеся в составе циркулирующего белка или клеточной структуры.

Антигенные детерминанты, обладающие сильным сенсibiliзирующим действием, имеют, как правило, стабильную конформацию, которая часто определяется наличием жестких циклических структур ароматических аминокислот. Эталоном подобного гаптена является 2,4-динитрохлорбензол, который имеет жесткую химическую структуру — фенильное кольцо с наличием полярных зарядов и активного радикала в виде хлора, способного конъюгироваться с белком-носителем. Landsteiner, Jacobs (1936) впервые показали это явление в эксперименте — способность гаптепов вызывать аллергические реакции — на примере связи хлора, группы NH_2 , хлор- и нитропроизводных бензола с белками у животных. Авторы на основе модели искусственных антигенов — гаптепов изучали степень авидности (специфичности) антителозависимого ответа, обусловленную химической и пространственной структурой антигенной детерминанты.

Однако антигенной детерминантой может быть не только сам гаптен, но и белок-носитель, если он имеет гетерогенную структуру, что может наблюдаться в эксперименте в случае создания искусственных антигенов. Работы в этой важной области позволили Р.В. Петрову, Р.М. Хаитову создать новое направление в иммунологии — производство высоконадежных вакцин, раскрыть сущность экологической аллергологии.

Следует отметить, что если антигенная детерминанта является атомом металла — никеля, титана, хрома, кобальта, марганца, то, по-видимому, в ее состав включается и часть белка-носителя. Так возникает новая гаптенная детерминанта, в формировании которой участвует и белок-носитель. Этим в значительной мере объясняются наблюдаемые перекрестные реакции на хром, никель, кобальт, марганец, выявляемые при специфическом аллергологическом тестировании. Подобное было показано в эксперименте на морских свинках (О.Г. Алексеева, Л.А. Дуева, 1978).

Ряд химических соединений, не имеющих жесткой химической структуры, такие как эпоксидные, альдегидные группы, кислоты, щелочи и др., практически являются не гаптенами, а денатураатами белка. Поэтому реакции, возникающие на фоне их воздействия, относятся к неспецифическим и развиваются на аутоиммунной основе вследствие денатурации белковой молекулы. Подобные химические вещества не должны использоваться для аллергодиагностики, так как при их воздействии на аутоиммунной основе формируются ложноаллергические реакции.

Таким образом, сенсибилизирующее действие гаптена обусловлено жесткой химической конформацией, способностью образовывать комплексный антиген с белком-носителем. Следует также отметить, что чем меньше молекула гаптена, тем большую роль в построении антигенной детерминанты играет белок-носитель. В связи с этим в данной ситуации чаще наблюдаются перекрестные аллергические реакции со сходными гаптенами — антигенными детерминантами.

Что касается химических веществ, вызывающих денатурацию белка-носителя, то возникающие при их воздействии клинические реакции развиваются не на аллергической основе. В данном случае эти вещества следует рассматривать как триггеры — неспецифические факторы, провоцирующие сформировавшуюся при их непосредственном участии аутоиммунную реакцию. Триггерное воздействие подобных химических веществ при одновременном наличии аллергической гаптенной реакции, обусловленной другой химической антигенной детерминантой, может создавать ложное впечатление о полиаллергической реакции у пациентов от множества химических веществ-неаллергенов.

Химические и биологические вещества как сенсibilизаторы в условиях производства вызывают у работающих профессиональные аллергические заболевания. Загрязнение окружающей среды промышленными выбросами представляет экологическую опасность, так как, нарушая иммунорегуляторные процессы, они способствуют формированию аллергических, аутоиммунных, лимфопролиферативных заболеваний (Р.М. Хаитов с соавт., 1995).

По данным О.Г. Алексеевой с соавт. (1982), в ответ на воздействие промышленных аллергенов у работающих возникают не только аллергические полисистемные, но и токсические эффекты, адаптационные специфические и неспецифические реакции.

Наиболее распространенными химическими аллергенами являются:

1) металлы — хром, титан, никель, бериллий, рубидий, марганец, кобальт, молибден; 2) синтетические смолы — формальдегид, канифоль, эпихлоргидрин; 3) ферментативные препараты микробиологического синтеза — протеазы, пектиназы, амилазы, целлюлазы; 4) косметическое сырье и изделия — консерванты, красители, антиоксиданты, эмульгаторы, синтетические душистые вещества; 5) компоненты резинотехнических изделий — тиурам Д, каптакс, неозон Д, ионокс 1040 А, натуральный каучук «смокадшнт»; 6) поверхностно-активные вещества, используемые в производстве моющих средств, — олефинсульфаты, алкилсульфаты, сульфанола; 7) различные компоненты синтетических материалов — эфиры акриловой кислоты (акрилнитрил), формальдегид, урсол (п-фенилендиамин); 8) пестициды — каптан, линдан, ацетохлор, гептатиурам, паратион, полихлорпинен, ценеб и др.; 9) лекарственные вещества.

Аллергены биологического происхождения в отличие от химических обладают выраженным сенсibilизирующим действием на органы дыхания, вызывают развитие у работающих аллергических ринофаринготрахеита, бронхита, бронхиальной астмы. Это аллергены растительные (пыль льна, хлопка, мучная, табачная), эпидермальные (пыль кожевенных фабрик, птицеводческих хозяйств, зверосовхозов), пыль куколок и коконов тутового шелкопряда, папилонажная пыль (при производстве натурального шелка), аэрозоли хлопковых семян, касторовых бобов, тростниковая пыль (в производстве масел), костная пыль при переработке перламутра, креветок. Компоненты аллергенов биологического происхождения представляют собой гликопротеины, биологически активные вещества, гистаминолибераторы и др.

Инфекционные аллергены. Среди инфекционных аллергенов наиболее сильными сенсibilизаторами являются споры и мицелий плесневых грибов, обильно обсеменяющие воздушную

среду промышленных предприятий по переработке растительного (хлопок, лен) и животного (шерсть) сырья. Из воздушной среды подобных предприятий чаще высеиваются *Mucor pussilus*, *Alternaria tenuis*, *Penicillium tardus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Cladosporium herbarum* (Н.И. Пастернак, В.Г. Брысин, 1975).

Что касается грибов рода *Candida*, то они включаются в технологическую цепочку в производстве кормового белка (эприна, паприна, гиприна), солода, дрожжей. Наряду с этим дрожжеподобные грибы *Candida* являются постоянными обитателями кожных покровов, придатков кожи, слизистых оболочек дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта в случаях суперинфекции. В связи с этим сенсibilизация к грибам рода *Candida* может сопутствовать различным аллергическим реакциям. За счет полисахаридных фракций в составе грибов наблюдается опосредованная IgE-реакция немедленного типа. Наряду с этим у сенсibilизированных лиц отмечается замедленный (клеточный) тип реакций, обусловленный гликопротеидными компонентами.

Профессионально-аллергический анамнез. При сенсibilизации к профессиональным аллергенам четко прослеживается возникновение аллергических реакций на производстве к концу рабочего дня и их обратное развитие в выходные дни, в отпускной период. Первые аллергические реакции у работающих наблюдаются в местах наибольшего контакта с аллергеном — на открытых участках кожных покровов (дерматит кистей, шеи, лица) или на слизистых оболочках органов дыхания (ринит, ринофаринготрахеит).

Гельминты как аллергены. Как отмечают В.П. Филонов с соавт. (1999), кишечные гельминтозы занимают ведущее место среди наиболее значимых инфекционных заболеваний. В Беларуси ежегодно выявляется более 180 тысяч случаев паразитарных инфекций. Среди паразитирующих 20 видов гельминтов наиболее распространены аскариды, власоглавы, острицы. На долю вызываемых ими заболеваний (аскаридоза, трихоцефалеза, энтеробиоза) приходится 99,9 % всех паразитарных болезней.

Отдельные циклы развития гельминтов на этапах образования яйца, личинки, взрослой особи представляют собой сравнительно длительные временные промежутки. Вместе с тем гельминты обладают слабой иммуногенностью вследствие наличия ряда общих с хозяином антигенных детерминант (Л.П. Скрипова, Н.Н. Полещук, 1999). Однако многие гельминты — мощные индукторы образования IgE. Сенсibilизируя человека, они провоцируют развитие различных аллергических заболеваний. Это обусловлено постоянным, прямым цитодеструктивным, иммуносупрессивным действием паразитов за счет их метаболитов. Сенсibilизирующее действие паразитирующих гельминтов резко

возрастает при наличии миграционной стадии их личинок и яиц в биологическом цикле, так как при этом антигенное воздействие на иммунокомпетентную систему очень велико. Подобные биологические циклы прослеживаются при аскаридозе, токсокарозе, трихинеллезе, стронгилоидозе (В.П. Филонов с соавт., 1999).

Жизненный цикл яиц или личинок у геогельминтов до инвазивного состояния протекает во внешней среде (аскариды, кишечная угрица, острица и др.), у биогельминтов развитие личинок происходит в организме промежуточного хозяина (трихинеллы, кошачьи двуустки и др.).

Аскариды паразитируют только у человека. Яйца их передаются орально-фекальным, контактным (грязные руки, мухи) путем. Миграционная стадия может сопровождаться развитием эозинофильных инфильтратов разной локализации, другими аллергическими реакциями (личинки паразита можно обнаружить даже в мокроте). Для кишечной стадии характерен диспептический синдром. Аскариды могут перемещаться в протоки поджелудочной железы, желчных путей и обтурировать их.

Власоглав — гельминт, вызывающий трихоцефалез, имеет длину 3—5 см, тонкий головной конец в виде нити, паразитирует в нижнем отделе тонкого и верхнем отделе толстого кишечника. Оплодотворенная самка откладывает до 60 тысяч яиц в просвете кишечника, откуда они вместе с фекалиями попадают во внешнюю среду. Заражение осуществляется яйцами гельминтов, обитающих в воде, на овощах, фруктах.

Острицы (размеры 5—10 мм) паразитируют в нижнем отделе тонкого и верхнем — толстого кишечника. Вызывают сильный зуд в складках анального отверстия. Яйца остриц через руки пострадавшего и различные предметы при несоблюдении санитарно-гигиенических правил могут легко заноситься в полость рта.

Токсокары. Основным источником инвазии являются кошки, собаки. Яйца паразита загрязняют почву, воду и при несоблюдении санитарно-гигиенического режима попадают энтеральным путем в желудочно-кишечный тракт, откуда мигрируют в различные органы, мышечные ткани, что ведет к образованию гранулематозных образований с выраженной перифокальной экссудативно-клеточной реакцией.

Трихинеллы попадают в организм человека при употреблении недостаточно термически обработанного мяса животных. Личинки их из тонкого кишечника разносятся по всему организму пострадавшего и оседают в мышечных тканях, сенсibiliзируя организм продуктами обмена и распада личинок.

Кишечная угрица, вызывающая стронгилоидоз, может обитать у человека, водоплавающей птицы. Заражаются стронгило-

идозом при контакте с почвой, содержащей личинки паразита, которые проникают через кожные покровы, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, мигрируют и попадают в различные органы.

При подозрении на аскаридоз (эозинофилия, упорный кашель по ночам, диспептический синдром) проводят исследования кала, мокроты на яйца глистов; на трихинеллез (отек век, лица, боли в мышцах, эозинофилия) — ставят серологические реакции — связывания комплемента и микропреципитации с антигеном трихинеллы; на токсокароз (лихорадка, мышечные, суставные боли, отеки и высыпания на кожных покровах, эозинофилия) — ставят реакцию энзиммеченых антител; при подозрении на стронгилоидоз (рецидивирующая крапивница, эозинофилия, зуд кожных покровов, развитие эозинофильных инфильтратов) исследуют дуоденальное содержимое, фекалии, мокроту.

Инсектные аллергены — продукты различных насекомых, которые могут sensibilizировать человека, попадая в его организм разными путями: в виде яда перепончатокрылых (отряда Hymenoptera) при укусе пчел, ос, шмелей, шершней, муравьев; со слюной при укусе двукрылых (отряда Diptera) — комаров, мошек, москитов, слепней или вшей, клопов, блох; при вдыхании чешуек и частиц отряда чешуекрылых (Lepidoptera) — бабочек, мотыльков, моли, вдыхании различных дериватов домашних клещей *Dermatophagoides* (*D. farina*, *D. pteronissinus*) или тараканов; при прямом контакте с содержимым ворсинок гусеницы-червя волнянок, златоглузок, шелкопрядов, ручейников.

Среди них особенно опасны жалящие человека насекомые, которые при укусе могут впрыскивать около 35 мкг яда, содержащего протеины, энзимы (гиалуронидазу), в результате чего развивается анафилактикоидная, опасная для жизни реакция реактинового IgE-зависимого типа, сопровождающаяся острой сосудистой недостаточностью. В ряде случаев на месте укуса перепончатокрылых, как и при соприкосновении с выделениями гусениц, домашней пылью, возникает преимущественно местная аллергическая реакция по типу атопического дерматита. Контактные формы аллергического дерматита, развивающегося от соприкосновения с различными насекомыми — гусеницами, сверчками, муравьями, могут быть обусловлены и токсико-химическим воздействием содержимого этих насекомых. Ингаляционные пути sensibilизации инсектными аллергенами менее актуальны по сравнению со случаями sensibilизации пылью, грибами, домашней пылью и клещами (Л. Йегер, 1986). Инсектная аллергия встречается у 0,4—0,8 % людей, у пасечников sensibilизация составляет около 10 % (Л. Йегер, 1986).

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ГОМЕОСТАЗ И ТИПЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

В настоящее время наблюдается не только увеличение частоты аллергических болезней (32,1 случая на 1000 человек), но и распространение более тяжелых аллергических реакций с вовлечением органов дыхания (астматический статус, аллергические альвеолиты), поражением кожных покровов (синдром Лайелла, токсидермия), слизистых оболочек (синдром Стивенса—Джонсона), внутренних органов, суставов, лимфатических узлов (сывороточноподобные реакции, аутоиммунные заболевания). Весьма опасный патологический процесс — анафилактический шок.

Исследование иммунологического гомеостаза у больных расширяет диагностические возможности врача и позволяет дифференцировать атопические, неатопические и аутоиммунные заболевания. Отдельные элементы иммунограммы дают возможность более предметно судить о складывающейся клинической ситуации. При атопических заболеваниях выявляется гиперпролиферативный синдром — повышение отдельных звеньев иммунограммы (IgE, В-лимфоцитов и др.). Избыточное реагирование иммунной системы у таких больных часто сочетается со снижением количества Т-супрессоров. При формировании повышенной чувствительности к неинфекционным аллергенам у больных с немедленным типом реакции Тх1-лимфоциты переключаются на Тх2 с выделением интерлейкинов 4, 5 (ИЛ-4, ИЛ-5), при формировании замедленного типа реакции активируются Тх1.

Расшифровка отдельных показателей иммунограммы осуществляется в сопоставлении с иммунограммой здоровых лиц.

Характеристика отдельных показателей гуморального звена иммунитета

Антитела представляют собой молекулы белка, присутствующие в сыворотке и в других субстратах (слоене, молоке, в тканях вокруг сосудов), они в большинстве своем высокоспецифичны по отношению к различным антигенам. Это иммуноглобулины G, A, M, D, E, экспрессируемые плазматическими клетками — генерацией В-лимфоцитов. Период полужизни IgG — 23 дня, IgA — 6 дней, IgM — 5 дней, IgE — 2,5 дня.

Определение уровня иммуноглобулинов крайне важно в диагностике гуморальных иммунодефицитов, моноклональных гаммапатий, иммунных пролиферативных реакций, включая аллергические реакции реактинового типа, при оценке аутоиммунных заболеваний, других патологических состояний.

IgM (в норме 0,6—1,8 г/л) образуются на ранних этапах им-

мунного ответа, при первом контакте с антигеном. На смену их повышено нарастает содержание IgG более высокой авидности (специфичности) по отношению к антигену. При повторном контакте с антигеном IgG синтезируются быстрее и в большем количестве по сравнению с IgM. Однако при вирусных инфекциях (гепатите С), аутоиммунной патологии содержание IgM может оставаться повышенным в течение длительного периода.

IgG (в норме 7,2—16,3 г/л) проникают через плаценту и защищают ребенка от инфекции после рождения (количество их постепенно нарастает и достигает нормы к 7 годам жизни), активны по отношению к грамотрицательным бактериям, токсинам, вирусам. С помощью IgG-антител микробы и чужеродные клетки агглютинируются и лизируются. IgG состоят из четырех подклассов: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, из них наиболее значительна концентрация IgG1 и наименее — IgG4. IgG1 и IgG3 обладают способностью связывать и активировать комплемент, они взаимодействуют с Fc-рецептором моноцитов. IgG4 практически не связывают комплемент, уровень их существенно повышается в ходе проведения специфической иммунотерапии при рецидивном типе реакции, при этом они представляют собой блокирующий тип антител. Избирательная недостаточность субклассов IgG3 или IgG2, ассоциированный дефицит IgG2—IgG4 являются значимыми лабораторными признаками.

IgA (в норме 1,9—5,3 г/л) нейтрализует бактериальные токсины, вирусы, может активизировать систему комплемента. Секреторный IgA (sIgA) обнаруживается в слюне, молозиве, грудном молоке, в содержимом трахеобронхиального дерева, пищеварительного, урогенитального тракта, желчевыделительной системы. sIgA препятствует проникновению бактериальной флоры с поверхности слизистых оболочек. sIgA резистентен к протеолизу, участвует в фагоцитозе микробов альвеолярными макрофагами. Содержание IgA может быть повышено на фоне увеличения количества IgE при атопии, персистирующем гепатите, хроническом гастрите, мезенхимальном гломерулонефрите. Снижение sIgA в содержимом бронхиального секрета свидетельствует о транзиторном иммунодефиците, особенно у часто болеющих простудными заболеваниями, у страдающих хроническим бронхитом. Целесообразно определять соотношение между иммуноглобулинами M, G и A (в норме 1:10:2), которое позволяет при их отклонениях определить соответствующую направленность со стороны гуморального иммунитета.

IgE в сыворотке содержится в крайне малой концентрации по сравнению с другими иммуноглобулинами (0,002—0,004 г/л). В свободном состоянии находится около 51 % от общего количества, остальная часть IgE прочно связана с определенными ре-

цепторами тучных клеток. Менее прочная связь IgE с рецепторами макрофагов, эозинофилов, тромбоцитов, лимфоцитов. Период полураспада IgE — 2,5 дня, в связи с чем при реактивном типе реакции наблюдается постоянный активный синтез IgE соответствующими плазматическими клетками, наиболее активные регионы которого находятся в аденоидах, полипах носа, небных миндалинах, в подслизистом слое бронхиального дерева, возле желез дыхательных путей, в лимфатических структурах тонкого кишечника. IgE не обладают цитотоксическим действием, не связывают комплемент. Резко повышаются при гельминтозах, атопии, в ответ на сенсибилизацию к веществам белковой природы (полноценным аллергенам). При реактивном типе реакции резко увеличивается уровень специфических IgE, тогда как содержание общих IgE может быть повышено незначительно.

Иммунные комплексы (в норме до 38 %) включают антитела типа IgM, IgG в сочетании с антигенами — видоизмененными лусками (под влиянием вирусов, бактерий, гаптен) в составе циркулирующих белков крови. Повышение количества иммунных комплексов свидетельствует о наличии риска развития иммунокомплексного типа патологии, понижение при патологических состояниях с проявлением капилляротоксикоза — о накоплении их в сосудистых структурах тканей.

Характеристика отдельных показателей клеточного звена иммунитета

Изучение *моноклональных антител (МАТ)* к различным поверхностным антигенам лейкоцитов (с помощью проточного флюороцитометра) позволило более надежно определять различные иммунные клетки по кластеру дифференцировки (CD) с соответствующим номером (CD₁, CD₂...CD₅₇). Т-лимфоциты гетерогенны по составу (в периферической крови 2000—3000 лимфоцитов в 1 мкл). Т-лимфоциты, идентифицируемые по CD₂, CD₃, CD₇, составляют 70—80 % от общего числа, Т-хелперы (CD₄) — 50—60 %, Т-супрессоры (CD₈) — 20—30 %, NK-клетки (CD₁₆) в норме до 15 %.

Т-хелперы (Тх) с наличием CD₂, CD₃, CD₄ — важный клеточный элемент в запуске специфического иммунитета, с помощью выброса более 20 лимфокинов обеспечивает включение В-лимфоцитов, Т-киллеров, макрофагов и других клеток в ответ на появление антигенов. Тх1 играют важную роль в запуске реакций замедленного типа, Тх2 — немедленного, реактивного типа. Это явление многие исследователи (А.Д. Адо, И.С. Гущин и др.) объясняют снижением инфекционной заболеваемости в детском возрасте и переключением избирательной дифференциации про-

тивоинфекционного иммунитета с типа Тх1 на тип Тх2 — состояние, ведущее к гиперреактивности при воздействии аллергенов.

Abeshira et al. (1992), раскрывая механизм подобного переключения, считают, что ИЛ-4 в значительной мере обеспечивает повышение Тх2 из Тх0, тем более что Тх0 способны выбрасывать ИЛ-4 и ИЛ-2. По мнению Н.Д. Беклемишева, на ранней стадии аллергической реакции из-за незначительного числа Тх2 такой механизм целесообразен, но при дальнейшем нарастании Тх2 и выброса ими ряда интерлейкинов, включая и ИЛ-4, должна включаться супрессия.

Иммунологический ответ в зависимости от целесообразности может осуществляться Тх1 при индукции бактериальных или протозойных антигенов или переключаться на Тх2 при наличии протозойных — неинфекционных аллергенов (Scott et al., 1991). Тем более, что, как указывают Н.Д. Беклемишев, И.Г. Цой (1992), «одна из общих закономерностей функционирования иммунной системы состоит в том, что различные механизмы иммунитета взаимно антагонистичны». Это прослеживается при рассмотрении антагонизма Тх1 и Тх2.

Тх1 экспрессируют ИЛ-2, γ -интерферон, ИЛ-3, лейкотриены, фактор стимуляции колоний макрофагов и гранулоцитов (GM-CSF), тогда как Тх2 — ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-6.

Сейчас однозначно утверждается, что Тх1, выделяя ИЛ-2, стимулируют продукцию В-лимфоцитами IgA, IgM, IgG и, активируя Т-киллерный механизм иммунитета, выброс интерферона, обеспечивают противовирусную защиту. Что касается Тх2, то с помощью ИЛ-4 они обеспечивают активацию и дифференцировку В-лимфоцитов, экспрессию IgE плазмócитами, посредством ИЛ-5 осуществляют (особенно на фоне лейкотриенов ЛТС₄) пролиферацию, активацию, дегрануляцию эозинофилов, при участии ИЛ-10 тормозят активность Тх1, т.е. запускают механизм атопической болезни.

Т-супрессоры (Тс) с наличием CD₂, CD₃, CD₈ выполняют важную регуляторную функцию в иммунных реакциях, оказывая влияние на Т- и В-лимфоциты. Снижение их уровня при реактивном типе сопровождается увеличением содержания IgE. Повышение количества Тс может сопутствовать формированию иммунодефицитного состояния.

Соотношение Тх:Тс = 2:1 у здоровых лиц при аутоиммунных заболеваниях изменяется в сторону увеличения Тх (> 2:1), при иммунодефицитах — в сторону снижения Тх (< 2:1).

Т_{НК}-клетки (естественные киллеры) обладают спонтанной цитотоксичностью к видоизмененным клеткам (опухолевидные клетки, клетки, инфицированные вирусами) и ведут к лизису их в естественных условиях. У больных с системной красной волчанкой могут появляться антитела против Т_{НК}-клеток.

Наряду с естественными киллерами (T_{NK}) существуют *цитотоксические Т-клетки* — сенсibilизированные Т-лимфоциты, возникающие после предварительного контакта с антигеном, способные разрушать клетки, на которых присутствует антиген. Подобные Т-киллеры по кластерам дифференцировки похожи на Т-супрессоры — CD_2 , CD_3 , CD_8 (В.Н. Федосеева с соавт., 1993).

В-лимфоциты — CD_{19} , CD_{20} , CD_{22} — (10—20%), являясь важным звеном иммунитета, обеспечивают продукцию иммуноглобулинов после дифференцировки их в плазмочиты. При их избыточной активности возникают иммунные гиперпролиферативные состояния, аутоиммунная патология, при снижении — развиваются иммунодефицитные заболевания. Вследствие инфицирования В-лимфоцитов вирусом Эпштейна—Барра формируется инфекционный мононуклеоз. При моноклональных гаммапатиях с гиперпродукцией IgM вследствие метаплазии и гиперплазии плазмочитов, трансформирующихся из В-лимфоцитов, могут возникать болезни холодových агглютининов (доброкачественный вариант) или множественная миелома (злокачественный вариант).

Цитокины

Взаимодействие между иммунокомпетентными клетками в «шоковом органе» осуществляется сложной системой иммунорегуляторных цитокинов: интерлейкинами (ИЛ), колониестимулирующими факторами (КСФ), трансформирующими факторами роста (ТФР), интерферонами (ИФН), туморнекротизирующими факторами (ТНФ), которые в клинической практике позволяют дифференцировать различные патологические состояния, включая аллергические, аутоиммунные, воспалительные реакции, и управлять ими.

Цитокины активно участвуют в регуляции миеломоноцитопоза и лимфопоза (ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-9). Процесс воспаления контролируется провоспалительными (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ТНФ, ИФН) и противовоспалительными цитокинами (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР). В регуляции иммунного специфического ответа принимают участие ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-9, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИФН, т.е. каскад с разнонаправленным действием цитокинов (И.С. Фрейдлин, А.А. Тотоян, 1998).

Началом этой каскадности является активация макрофагов вследствие встречи с объектом фагоцитоза. При этом осуществляется индукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ТНФ, ИФН), обладающих местными (расширение сосудов, повышение проницаемости их, развитие отека, гиперемии и др.) и общими системными реакциями (ИЛ-1, ИЛ-8) с

индукцией белков острой фазы, лейкоцитоза, активацией Т-лимфоцитов, экспрессией на эндотелиальных клетках адгезивных молекул. В связи с активацией Т-лимфоцитов продуцируются провоспалительные (ИФН) и противовоспалительные цитокины (И.С. Фрейдлин, А.А. Тотолян, 1998), на фоне которых формируется иммунный специфический ответ.

Не затрагивая дальнейшего каскада экспрессии цитокинов и активации клеточных элементов иммунной системы, приводим краткую характеристику отдельных цитокинов (табл. 1).

Табл. 1. Характеристика иммуноцитоклинов

Название и молекулярная масса	Клетки-продуценты	Основные свойства
ИЛ-1, альфа, бета (17 кД)	Моноциты, тканевые макрофаги эндотелия, эпителия, фибробласты и др.	Активирует Т-, В-, NK-лимфоциты, полиморфонуклеары, фибробласты, тиреоциты, бета-клетки, гепатоциты. Системное действие: лихорадка, анорексия, индукция белков острой фазы, инсулина, АКГГ, кортизола, лейкоцитоз, радиопротекция
ИЛ-2 (15 кД)	Т-лимфоциты	Усиливают рост Т-, В-, NK-клеток
ИЛ-3 (15—18 кД)	Т-лимфоциты	Активируют гемопоэз, тучные клетки, панцитопэтин
ИЛ-4 (12—20 кД)	Т-лимфоциты	Усиливают пролиферацию Т- и В-клеток
ИЛ-5 (20—60 кД)	Т-лимфоциты	Усиливают дифференцировку эозинофилов, В-лимфоцитов
ИЛ-6 (20—30 кД)	Моноциты, макрофаги, эндотелий, эпителий и другие клетки	Действие во многом сходно с действием ИЛ-1, с ним и ФНО составляют так называемые воспалительные цитокины; усиливает конечную дифференцировку В-лимфоцитов, моноцитов
ИЛ-8 (10 кД)	Моноциты, фибробласты, эндотелиальные клетки, злокачественные клетки	Хемоаттрактант (активатор) для нейтрофилов, Т-лимфоцитов, моноцитов
ИЛ-10 (28—35 кД)	Tx2, В-клетки, тучные клетки	Активирует Т-киллеры и тимоциты, ингибирует Tx1

Продолжение табл. 1

Название и молекулярная масса	Клетки-продуценты	Основные свойства
Фактор некроза опухолей альфа (ФНО) (17—50 кД)	Моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты	Активирует лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, эндотелиальные клетки, фибробласты, хондроциты, остеокласты, нервные клетки. Вызывает кахексию. Лизирует опухолевые и инфицированные вирусами клетки
Интерфероны: альфа (18—26 кД)	Лейкоциты	Активирует НК- и В-лимфоциты, другие клетки, имеет противовирусную активность
бета (22 кД)	Клетки, инфицированные вирусом	Активирует НК-клетки, имеет противовирусную активность
гамма	Т-лимфоциты	Активирует моноциты, макрофаги, фибробласты, Т-супрессоры, В-лимфоциты, экспрессию молекул класса II ГКГС, ингибирует рост клеток, угнетает репликацию вирусов
Гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) (18—20 кД)	Т-лимфоциты, эндотелиальные клетки, фибробласты, макрофаги	Стимулирует гранулоцитарные, макрофагальные и эозинофильные колонии, мегакариоцитопоэз, фагоцитоз, кислородный метаболизм

Характеристика типов аллергических реакций

Клинические особенности, дифференциальная диагностика и лечение аллергических болезней в значительной мере обусловлены механизмом их развития, характером и количеством аллергенного воздействия, типом специфического ответа.

По классификации Сооке (1930), аллергические реакции делятся на реакции немедленного и замедленного типа.

А.Д. Адо (1978), исходя из иммунологической патогенетической концепции аллергии, предложил реакции немедленного,

антителозависимого, типа обозначать как В-зависимые — химергические, связанные с выбросом соответствующих биологически активных веществ, а реакции замедленного, антителонезависимого, типа как Т-зависимые (китергические — реакции клеточного типа). Каждая из этих групп в соответствии с иммунокомпетентным механизмом развития была подразделена на подгруппы.

1. В-зависимые аллергические реакции, обусловленные лимфоцитами типа В:

а) А-глобулиновые, вызываемые секреторным глобулином А (аллергический ринит, бронхит);

б) G-глобулиновые (феномен Артюса, сывороточная болезнь, анафилактический шок у кролика, цитотоксические реакции);

в) Е-глобулиновые (анафилаксия у человека, морской свинки, мышей, поллиноз);

г) М-глобулиновые.

2. Т-зависимые аллергические реакции:

а) туберкулинового типа;

б) типа контактного дерматита;

в) реакции отторжения трансплантата.

Данная классификация имеет клинико-экспериментальное прикладное значение и углубляет наши представления при сопоставлении с известной клинико-патогенетической классификацией Gell и Coombs (1968), в которой представлены четыре основных типа реакции:

1) реагиновый тип повреждения тканей (I);

2) цитотоксический тип повреждения тканей (II);

3) иммунокомплексный тип реакции (III);

4) клеточный, замедленный тип реакции (IV).

В зависимости от фазы развития А.Д. Адо (1978), В.И. Пыцкий с соавт. (1984) каждый из названных типов подразделяют на стадии: 1) иммунологическую; 2) патохимическую и 3) патофизиологическую, что позволяет наглядно продемонстрировать этапы формирования аллергических и аутоиммунных реакций при различных патологических состояниях (рис. 1).

Реагиновый (IgE-зависимый, немедленный) тип повреждения тканей

Чаще развивается при сенсибилизации к неинфекционным аллергенам (пыльце растений, бытовым, эпидермальным, пищевым аллергенам, гаптенам).

Иммунологическая фаза реакции включает неспецифическую (взаимодействие аллергена с макрофагом) и специфическую (выработку антител к аллергену) форму реагирования че-

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ФАЗА
ПАТОХИМИЧЕСКАЯ ФАЗА
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ФАЗА

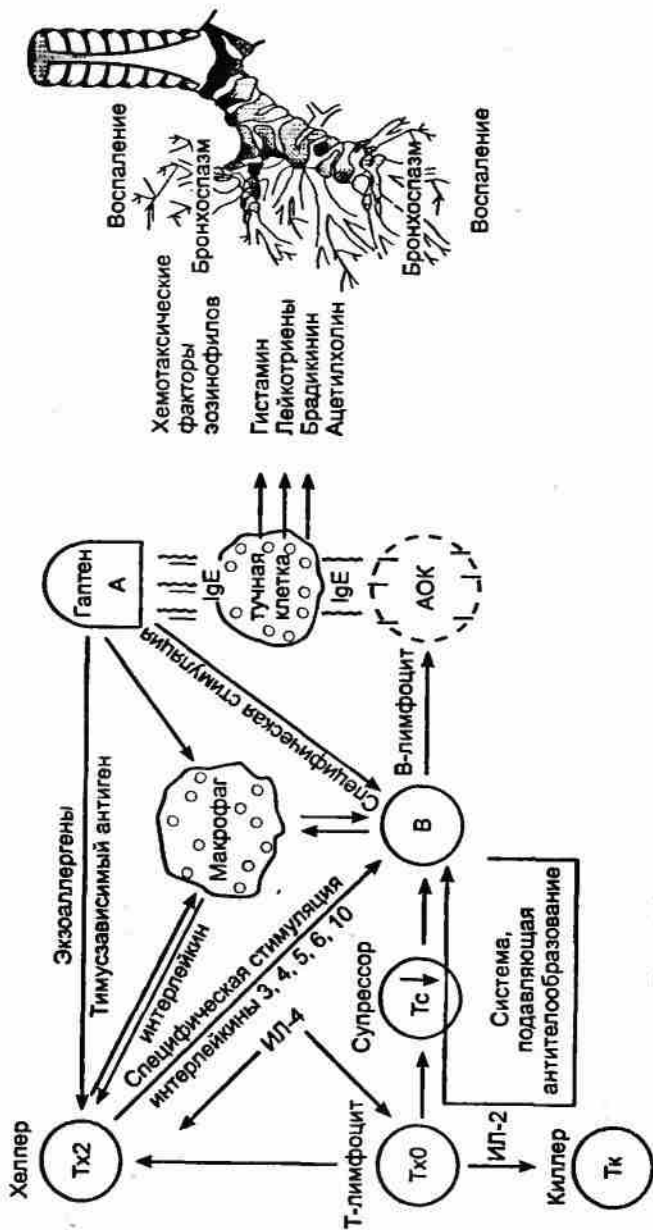


Рис. 1. Современные представления о развитии аллергической реакции

рез систему кооперации Тх2 и В-лимфоцитов. Последние трансформируются в плазмциты и вырабатывают специфические антитела (реагины — IgE). Опосредованная связь между неспецифическим (макрофагом) и специфическим (Тх2) звеньями иммунитета осуществляется с помощью иммуноцитоклинов (ИЛ-1). Индукция синтеза IgE В-лимфоцитами опосредована через лимфокины (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10), секретируемые Тх2. В продукции IgE В-лимфоцитами важную роль играет также блокада их кластеров дифференцировки (CD₄₀), которая реализуется с помощью лиганд CD₄₀L — поступление второго сигнала со стороны Тх2. В запуске продукции IgE участвуют и другие иммуноцитоклины, в частности ИЛ-13, который имеет некоторое сходство с ИЛ-4 (И.С. Гущин, 1998). Допускается, что активизированные тучные клетки, базофилы также могут выполнять функцию Тх2, поскольку они способны синтезировать ИЛ-4 или ИЛ-13 и могут экспрессировать CD₄₀L. Однако наиболее вероятно, что эти клетки не участвуют в первичной индукции IgE, а лишь усиливают его выработку. Они, по-видимому, способны расширить сенсibilизирующий спектр аллергенов на фоне аллергии к одному аллергену, что часто наблюдается на практике. Следует заметить, что активизированные макрофаги, высвобождая ИЛ-12, способны тормозить синтез IgE за счет угнетения продукции ИЛ-4. Таким образом, зная систему управления синтезом IgE, можно оказывать иммунокорректирующий эффект, влияя на выброс реагинов.

Циркулируя в кровотоке, IgE оседают на тучных клетках, железистых образованиях, гладкомышечных элементах с помощью Fc-фрагмента, к которому в названных структурах имеются рецепторы. Степень сенсibilизации, уровень продукции IgE в значительной мере зависят от функции и количества Т-супрессоров — регуляторов темпа и выраженности аллергической реакции.

Патохимическая фаза реакции. Развитие аллергической реакции нельзя буквально понимать как переключение с иммунологической на патохимическую фазу, так как они тесно связаны друг с другом. В течении иммунологической фазы прослеживается участие различных каскадов иммуноцитоклинов (биологически активных веществ) — выброс макрофагами ИЛ-1 и Тх2 — ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 (индукторов секреции IgE).

При развитии патохимической фазы реакции реагинового типа видное место принадлежит тучной клетке — тканевой форме базофила, которая содержит обширный набор медиаторов, сосредоточенных в гранулах. На одну клетку приходится 100—300 гранул. Тучные клетки сосредоточены в соединительной ткани вокруг сосудов, в ворсинках кишечника, в волосяных фолликулах. В активации-дегрануляции тучных клеток участвуют ионы

Ca, которые стимулируют эндомембранную проэстеразу, трансформируемую в эстеразу. Эстераза посредством фосфолипазы D способствует гидролизу мембранных фосфолипидов, обеспечивающих истончение и разрыхление мембраны, что облегчает экзоцитоз гранул. Данный процесс сопровождается увеличением содержания внутриклеточного Ca^{2+} и повышением цГМФ.

Следует отметить, что подобный процесс дегрануляции тучных клеток может наблюдаться как при аллергических реакциях (индуктор аллерген + IgE), так и при холинергических, провоцируемых холодом/теплом, декстраном, рентгеноконтрастными веществами, хмотрипсином, соматостатином, АТФ, т.е. ложноаллергическим механизмом (неспецифическим индуктором).

Среди биологически активных веществ, экспрессируемых из гранул тучных клеток, различают медиаторы первого порядка, которые опосредуют быстрые реакции (через 20—30 мин после воздействия аллергена), и медиаторы второго порядка, вызывающие позднюю фазу аллергической реакции (через 2—6 ч).

К медиаторам первого порядка относятся гистамин, гепарин, триптаза, ФХЭ (фактор хемотаксиса эозинофилов), ФХН (фактор хемотаксиса нейтрофилов), ФАТ (фактор активации тромбоцитов и высвобождения их медиаторов).

К медиаторам второго порядка — запуска производных арахидоновой кислоты относятся лейкотриены, тромбоксаны, простагландины и др.

Патохимическая фаза, таким образом, ассоциируется как с иммунологической, так и с патофизиологической фазой.

Патофизиологическая фаза реакции (капиллярпатия, отечный синдром, формирование клеточных инфильтратов в шоковом органе) может проявляться риноконъюнктивальным синдромом, ларинготрахеитом, атопическим дерматитом, бронхиальной астмой, анафилактическим шоком, пищевой аллергией, крапивницей, отеком Квинке.

Диагностика. См. Диагностические аллергены. В перспективе в диагностике реактивного типа реакции важное место может занять способ установления переключения дифференцировки Т-лимфоцитов при аллергическом ответе в сторону Тх2. Биологическим маркером такого переключения могло бы быть определение содержания Тх2, ИЛ-4, ИЛ-5, клетки CD₃₀. Последняя экспрессируется на В-лимфоцитах (CD₁₉₊-клетках).

Таким образом, определение кластеров дифференцировки клеток (CD) позволяет не только точно установить природу клеток (исходя из номерного знака кластера), но и своевременно определить направленность иммунологического переключения в сторону аллергической гиперреактивности (И.С. Гушин, 1998).

Цитотоксический тип повреждения тканей

Этот тип реакции обусловлен появлением видоизмененных локусов, отдельных фрагментов клетки (ее оболочки или внутриклеточных органелл). Под влиянием чаще лекарственных веществ — гаптенов, возможно вирусов, бактерий, дисметаболических расстройств и других факторов подобные видоизмененные локусы клетки становятся чужеродными, приобретая свойства аутоантигенов.

Иммунологическая фаза. Макрофаги, соприкасаясь с аутоантигенами и выделяя интерлейкины, способствуют запуску механизмов специфического иммунитета. Т-лимфоциты через систему лимфокинов обеспечивают с помощью В-лимфоцитов, плазмочитов выработку специфических иммуноглобулинов класса IgG (IgG1, IgG3) или IgM, которые посредством Fab-фрагмента соединяются с аутоантигеном, измененным локусом пострадавшей клетки. Иммуноцитотоксический эффект такого комплекса нарастает при присоединении через фрагмент Fc аутоантител (IgG, IgG1, IgM) нейтрофилов, макрофагов, эозинофилов, К-клеток, имеющих Fc-рецептор.

Патохимическая фаза. Активным медиатором реакции является комплемент, представляющий собой неспецифическую, но биологически весьма значимую часть иммунитета.

Комплемент — система сывороточных факторов — белков, которые в виде каскадов обеспечивают быстрый, многократно усиливающийся ответ при развитии иммунной как специфической, так и неспецифической реакции. Активация комплемента способствует иммунному прилипанию, иммуноцитолузу, повышению проницаемости капилляров, накоплению лейкоцитов в тканях и их активации, фагоцитозу, связыванию анафилатоксинов, иммунных комплексов и др.

В сыворотке крови в наибольшей концентрации обнаруживается компонент G3. В синтезе компонентов комплемента участвуют макрофаги, лимфатические узлы, слизистая оболочка тонкого кишечника, купферовская система печени, клетки печени и др.

Активация комплемента может идти по классическому пути (специфическая), т.е. осуществляться в результате образования комплекса «антиген—антитело» (К.П. Кашкин, В.Г. Кубась, 1981), при этом часто гибнут чужеродные для организма клеточные структуры (иммуноцитолуз). Альтернативная (неиммунная) активация комплемента протекает при участии пропердина, бактериальных эндотоксинов, яда кобры и др. Известна неспецифическая активация при воздействии на комплемент некоторых протеаз, рентгеноконтрастных веществ.

При патохимической фазе на этом фоне с участием супероксидного анион-радикала (O_2^-), генерируемого нейтрофилами, моноцитами, эозинофилами, инициируется свободнорадикальное окисление липидов мембран, наблюдается обильное образование лизосомальных ферментов, что в конечном итоге ведет к гибели клеток с последующим удалением их дериватов с помощью фагоцитоза.

Патофизиологическая фаза. Ряд заболеваний, на фоне которых развивается данный тип реакции, протекает крайне остро и угрожает жизни (синдромы Лайелла, Стивенса—Джонсона, буллезные варианты дерматита). Заболевания с подострым, хроническим прогрессирующим течением — рецидивирующий дерматит, легочные обструктивные заболевания, подострый прогрессирующий гломерулонефрит, дилатационный тип кардиомиопатий, хронический агрессивный гепатит, гемолитическая анемия, аутоиммунные тромбоцитопении, лейкопении.

Диагностика данного типа основывается на анамнезе, клиническом характере заболевания, наличии лекарственной аллергии и идентификации ее (см. Аллергия лекарственная), определении иммунологического гомеостаза, включая исследование компонентов комплемента.

Иммунокомплексный тип реакции

Одна из распространенных разновидностей аутоиммунной патологии. Различные экзогенные и эндогенные аллергены, в частности лекарственные препараты, пищевые вещества, сыворотки, бактериальные и вирусные антигены, продукты дисметаболизма, вызывают изменения в виде отдельных локусов (чужеродных субстанций) в системе циркулирующих или тканевых белков, по отношению к которым возникает иммунный ответ с образованием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Иммунологическая фаза. Образование иммунных комплексов представляет собой естественный процесс инактивации различных антигенов. Подобные иммунные комплексы в конечном итоге подвергаются фагоцитозу и разрушаются.

Трудновыводимые иммунные комплексы откладываются в местах с повышенным гидростатическим давлением с помощью фильтрации, турбулентности (в лимфатических узлах, синовиальных оболочках, коже, почках).

Наряду с этим иммунные комплексы через Fc-рецептор активируют тромбоциты, тучные клетки, систему комплемента, лизосомальные ферменты лейкоцитов, приводят к высвобождению анафилотоксинов.

Под влиянием анафилотоксинов, медиаторов тучных клеток повышается сосудистая проницаемость, и иммунные комплек-

сы, проникая в субэндотелиальное пространство, вызывают васкулит (реакцию Артюса). При поступлении антигенов аэрогенным путем на иммунокомплексной основе возникает альвеолит.

Патохимическая фаза. За счет активации С3-компонента комплемента усиливается прилипание иммунных комплексов к фагоцитам, эндотелиальным клеткам сосудов с повышением проницаемости их, макрофагам внутренних органов; за счет С3а освобождается гистамин из тучных клеток; за счет С5а нарастает экзоцитоз лизосомальных энзимов макро- и микрофагов; активизируется калликреин-кининовая система, т.е. нарастает повреждающее действие в местах накопления ЦИК, особенно на базальных мембранах наружной оболочки сосудов. При этом нарастает клеточная инфильтрация, накопление биологически активных веществ, что в конечном итоге ведет к изменению микроциркуляции вследствие повышения проницаемости и нарушения целостности наиболее мелких сосудов.

Патофизиологическая фаза. Клинические проявления в виде капилляротоксикоза, капилляропатий в большей мере выражены в органах, богатых сосудистыми образованиями, — альвеолярно-капиллярных структурах, боуменовой капсуле, подсосочковом слое кожи и др.

Заболевания, на фоне которых наблюдается подобная разновидность аллергических и аутоиммунных реакций, весьма разнообразны. Это сывороточная болезнь и сывороточноподобные реакции, реакции на месте введения лекарственных веществ типа феномена Артюса, синдром Гудпасчера, капилляротоксикозы различной этиологии, атеросклероз, гломерулонефриты, некоторые хронические заболевания, на фоне которых развиваются нарушения микроциркуляции.

Диагностика реакций этого типа основана на наличии аллергологического анамнеза к лекарственным или пищевым аллергенам, клинических проявлений заболевания, исследовании иммунных комплексов, компонентов комплемента, иммунологического гомеостаза.

Клеточный, замедленный тип реакции

Описанные выше три типа аллергических реакций относятся к антителозависимым, тогда как четвертый — замедленный — тип развивается на основе гиперчувствительности сенсibilизированных лимфоцитов, которые выполняют роль «антител», способных реагировать с соответствующим антигеном. При данном типе воспаления отсутствует ранняя, связанная с выбросом гистамина и гистаминоподобных продуктов, и наблюдается поздняя (пролиферативная) фаза реакции, обусловленная лимфоцитами, макрофагами с формированием в ряде случаев гранулематозного процесса.

Иммунологическая фаза. Подобный иммунный ответ в значительной мере взаимосвязан с природой антигенной субстанции — сенсibilизацией к антигенам микробного происхождения, протеинам многих грибов, некоторых растений (пыльца плюща) и отдельным гаптенам.

Чужеродные антигены представляются Т-хелперам с помощью системы макрофагов, выбрасываемых ИЛ-1, и других факторов. Т-хелперы, выделяя ростковый фактор (ИЛ-2), активируют и поддерживают пролиферацию антигенстимулированных Т-клеток, способных реагировать с соответствующим антигеном. Число сенсibilизированных лимфоцитов в очаге воспаления невелико, их около 1—2 %, остальные, несенсibilизированные, клетки накапливаются при активном влиянии таких провоспалительных факторов, как лимфокины (В.И. Пыцкий, Н.В. Адрианова, А.В. Артомасова, 1999).

Патохимическая фаза. В значительной мере взаимосвязана с выбросом ряда лимфокинов, которые по своему характеру классифицируются в зависимости от точки приложения: 1) интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3); 2) хемотаксические факторы, стимулирующие хемотаксис макрофагов, эозинофильных, базофильных, нейтрофильных гранулоцитов; 3) фактор, угнетающий миграцию макрофагов (МИФ), обеспечивающий накопление и активацию макрофагов в очаге аллергической альтерации; 4) лимфотоксины, обеспечивающие цитотоксическое действие Т-лимфоцитов путем повреждения мембран клеток-мишеней; 5) участие в процессе разрушения клеток других активированных, их собственных компонентов — лизосомальных ферментов, калликреин-кининовой системы и др.

Выделяемые при этом биологически активные вещества (типа лимфокинов) способствуют формированию местной сосудистой и тканевой реакции, которая в отличие от реакций реактивного типа возникает через 24—28 ч.

Патофизиологическая фаза реакции. Практически повреждающее действие при замедленном типе реакции развивается в результате: 1) прямого цитотоксического действия сенсibilизированных лимфоцитов на клетки-мишени; 2) неспецифического действия лимфотоксинов, обеспечивающих повреждение не только клеток-мишеней, но и интактных клеток; 3) повреждающего действия активированных лизосомальных ферментов, выбрасываемых в первую очередь макрофагами, накапливаемыми в очаге аллергического и неаллергического воспаления.

Данный тип воспаления, реакция замедленного типа, лежит в основе многих заболеваний — хронического инфекционного ринита, неатопической и атопической инфекционно-зависимой астмы, эозинофильных инфильтратов разной локализации, заболе-

ваний инфекционно-аллергического, аутоиммунного генеза (ревматизм, миокардиты, демиелинизирующие заболевания нервной системы), отторжения трансплантата.

Диагностика базируется на аллергологическом анамнезе, клинических проявлениях заболевания, лабораторных данных аллергологического тестирования. При диагностике следует учитывать тот факт, что замедленный тип реакции может сочетаться с другими — реакиновым, цитотоксическим, иммунокомплексным.

ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Специфическая диагностика

Диагностические аллергены

Диагноз аллергического заболевания устанавливается на основании аллергологического анамнеза, клинических проявлений, тестирования с предполагаемым аллергеном.

Аллергены как диагностические препараты применяются при условии соблюдения общепринятой стандартизации и сертификации, при наличии разрешения к их использованию Фармакологического комитета. Соответствующие этим требованиям пыльцевые аллергены производятся Ставропольским институтом вакцин и сывороток, бытовые и пищевые аллергены — Центральным НИИ вакцин и сывороток (г. Москва), грибковые и бактериальные — Казанским НИИ эпидемиологии и микробиологии.

Главным структурным подразделением, в котором проводится комплексная диагностика аллергических заболеваний, является аллергологический кабинет, где работает врач-аллерголог, имеющий сертификат, разрешающий осуществлять аллергологическое тестирование с учетом показаний и противопоказаний для каждого больного.

Перед аллергологическим тестированием пациент проходит осмотр и получает заключение о состоянии здоровья у оториноларинголога и по показаниям у невропатолога, окулиста, дерматолога, женщины также у гинеколога; кроме того, проводятся рентгенологическое обследование органов дыхания и придаточных пазух носа, клинический анализ крови и мочи, ЭКГ.

Общепринятым методом специфической диагностики неинфекционной аллергии являются кожные пробы (скарификационные, внутрикожные) и провокационные аллергологические тесты.

Противопоказания к их проведению:

- обострение аллергического заболевания;
- острый инфекционный процесс (ангина, грипп, ОРИ);
- обострение общесоматического заболевания;

- туберкулезный процесс любой локализации в периоде обострения;
- беременность;
- декомпенсированные (или субкомпенсированные) болезни сердечно-сосудистой системы, печени и почек, крови;
- психические заболевания в периоде обострения;
- длительная терапия глюкокортикоидами.

Тестирование также не проводится на фоне приема антигистаминных препаратов и после 60 лет.

Специфическая диагностика при сенсibilизации к пыльцевым аллергенам осуществляется за 3—4 месяца до начала цветения растений, к бытовым аллергенам — лучше в летний период, к эпидермальным — после устранения контакта с животными, т.е. в периоды наименьшего контакта с сенсibilизатором.

Кожные пробы

Скарификационные кожные пробы. Для скарификационных проб используются аллергены, содержащие 10 000 PNU. Одновременно можно поставить до 10 кожных проб с различными аллергенами. Проба проводится на волярной поверхности предплечья по средней линии после предварительной обработки кожных покровов 70 % раствором спирта. Насечки на поверхность кожи наносят на расстоянии 5 см (в строгом соответствии с маркировкой) стерильными скарификаторами, отдельными для каждого маркера (нижний с 0,01 % свежеприготовленным раствором гистамина, отступив на 5 см от линии лучезапястного сустава). С помощью положительной пробы с гистамином оценивается нормальная реактивность кожных покровов. На 5 см выше проводится тест с контрольной жидкостью (контроль отрицательной реакции). Аллергены наносятся в соответствии с маркировкой на расстоянии 5 см. Капли испытуемых растворов наносят на кожу и в капле стерильными скарификаторами, отдельными для каждого аллергена, делают две параллельные царапины длиной до 5 мм. Реакцию немедленного типа определяют через 20 мин (табл. 2).

Табл. 2. Оценка скарификационных аллергических проб

Реакция	Условные обозначения	Характеристика реакции
Отрицательная	-	Размеры такие, как в контроле
Сомнительная	±	Гиперемия без волдыря в месте скарификации

Продолжение табл. 2

Реакция	Условные обозначения	Характеристика реакции
Слабоположительная	+	Волдырь 2—3 мм заметен только при натягивании гиперемизированной кожи
Положительная средней степени	++	Волдырь не более 5 мм отчетливо виден без натягивания кожи, окружен гиперемией
Резкоположительная	+++	Волдырь в диаметре не более 10 мм с гиперемией кожи и псевдоподиями
Очень резкоположительная	++++	Волдырь более 10 мм в диаметре с гиперемией кожи и псевдоподиями

Проба уколом (prick-test) — удобный и весьма чувствительный метод определения сенсibilизации. При ее проведении используется стандартный набор разового применения, позволяющий сделать укол кожи иглой с ограничителем на глубину 1 мм. Проба уколом осуществляется через каплю испытуемого аллергена, каплю растворителя (для аллергена) и каплю 0,1 % раствора гистамина. Расстояние между каплями не менее 2—4 см. Максимальная реакция на гистамин считывается через 10 мин, на пыльцевые аллергены — через 15 мин. Реакцию оценивают так же, как и результат скарификационных проб.

Внутрикожные пробы. Проводятся при положительном аллергологическом анамнезе, указании на предполагаемую сенсibilизацию в случае отрицательных или сомнительных результатов скарификационной пробы.

Места проведения внутрикожной пробы, способы подготовки и условия выполнения такие же, как скарификационной пробы. Первоначальное разведение аллергена — 1:10 000 (1 PNU), и лишь при отрицательном результате с последним разведением оно может быть 1:1000 (10 PNU), 1:100 (100 PNU), 1:10 (1000 PNU).

В нижнюю треть волярной поверхности предплечья на расстоянии 5 см от лучезапястного сустава вводят тест-контрольную жидкость в количестве 0,02 мл, затем отдельными стерильными шприцами туберкулинового типа вводят каждый аллерген в объеме 0,02 мл на расстоянии 5 см один от другого. Результаты реакции немедленного типа регистрируют через 20 мин (табл. 3).

Табл. 3. Оценка внутрикожных аллергических проб

Реакция	Условные обозначения	Характеристика реакции
Отрицательная	-	Размеры такие, как в контроле
Сомнительная	±	Волдырь рассасывается медленнее, чем в контроле
Слабоположительная	+	Волдырь диаметром 4—8 мм, кожа вокруг гиперемирована
Положительная средней степени	++	Волдырь 8—15 мм в диаметре, кожа вокруг гиперемирована
Резкоположительная	+++	Волдырь 15—20 мм в диаметре с псевдоподиями, кожа вокруг гиперемирована
Очень резкоположительная	++++	Волдырь более 20 мм в диаметре с псевдоподиями, дочерними волдырями по периферии с яркой гиперемией кожи

Провокационные аллергические тесты

В отдельных случаях при проведении кожных проб реакция может быть ложноположительной из-за крайне высокой чувствительности капилляров кожи к механическому раздражению или к консерванту (фенолу). В связи с этим прибегают к высокоспецифичным провокационным аллергическим тестам — назальному капельному или ингаляционному.

Следует помнить, что при проведении провокационных тестов возможны анафилактикоидные реакции, которые требуют своевременной неотложной квалифицированной помощи. Поэтому в аллергологическом кабинете, стационаре, где подобное тестирование проводится, должен быть противошоковый набор. Однако при квалифицированном проведении аллергологического тестирования и правильной оценке полученных результатов на всех этапах подобных осложнений удается избежать.

Назальный капельный тест. Может использоваться при сезонном рините в случаях сенсибилизации к пыльце растений, при круглогодичном рините с подозрением на аллергию к бытовой пыли. Проводят в период ремиссии.

Вначале в одну половину носа пилеткой капают 3 капли тест-контрольной жидкости. Если в течение 15 мин отсутствует реакция со стороны слизистой оболочки носа, можно приступить к назальному провокационному тесту с предполагаемым аллергеном. Тест проводят с аллергеном в концентрации, при которой

была получена сомнительная реакция в ответ на внутрикожное тестирование, объем аллергена — 3 капли. Если через 10—15 мин получена отрицательная реакция, концентрацию аллергена увеличивают. Тест считается положительным, если после закапывания аллергена в полость носа появляется заложенность носа, ринорея, чиханье.

Провокационная ингаляционная проба проводится в фазе ремиссии заболевания в условиях стационара, чаще при отрицательных результатах скарификационных тестов с аллергенами в диагностике профессиональной бронхиальной астмы.

При испытании небактериальных аллергенов животного или растительного происхождения, содержащих 10 000 PNU, готовят разведения 1:2, 1:4, 1:8 и т.д. (чаще до 2048), при использовании химических аллергенов применяют специально подобранные концентрации аллергенов, исключающие неспецифические реакции, связанные с запахом вещества или раздражающим действием. Так, по данным В.Н. Ожигановой, М.З. Нариманова, концентрация используемых для ингаляционных провокационных проб бихромата калия составляет 0,01—0,001 %, формальдегида — 0,05—0,01 %, хлористого никеля — 0,01—0,001 %, азотистого кобальта — 0,5—0,005 %, урсола — 0,001—0,0001 %.

Вначале проба проводится с тест-жидкостью — дистиллированной водой в течение 3 мин. При отрицательном результате приступают к провокационной пробе с испытуемым аллергеном в течение 3 мин (время проведения пробы может быть сокращено при положительных результатах). Проба считается положительной при изменении аускультативной картины — удлинении выдоха, появлении сухих свистящих хрипов на выдохе, снижении ЖЕЛ на 10 %, ФОВ₁ — на 15—20 %.

Ингаляционная провокационная проба может сочетаться с лабораторными методами аллергодиагностики. По нашим данным, проведение до ингаляционной и через 24 ч после ингаляционной провокационной пробы исследования с помощью иммуноферментного анализа IgE или теста деструкции тучных клеток с тем же профессиональным аллергеном имеет важное практическое значение. Увеличение уровня IgE и процента дегрануляции тучных клеток через 24 ч после ингаляционной провокационной пробы в значительной мере повышает достоверность полученных положительных результатов.

Лабораторные методы специфической аллергодиагностики

Эти методы могут широко использоваться при аллергических заболеваниях в фазе обострения, в периоды массивного контакта с аллергеном, при высокой чувствительности заболевших к

аллергену, при наличии противопоказаний, у детей, при идентификации профессиональных аллергических заболеваний, так как исключают возможность появления неспецифических, ложно-аллергических реакций.

Среди различных способов специфической аллергодиагностики при реагиновом IgE-зависимом типе более предпочтительно определение моноклональных IgE. Существуют непрямые методы определения IgE и наиболее распространенные прямые методы выявления специфических IgE, основанные на новых технологиях и использовании диагностикумов в виде стандартизованных и сертифицированных аллергенов к ним.

Реакция пассивного переноса по Праустнитцу—Кюстнеру (непрямой метод постановки кожной пробы) чаще используется в детской практике при идентификации пищевой аллергии. Сущность метода заключается в реакции пассивного переноса реципиенту сенсибилизации с помощью внутрикожного введения 0,1 мл сыворотки крови больного с наличием в ней предполагаемых специфических IgE. Спустя 24 ч в этот же участок вводят 0,02 мл предполагаемого аллергена. Реакцию регистрируют через 20 мин. Однако угроза переноса СПИДа, вирусного гепатита и других инфекций не позволяет широко использовать данный метод.

Определение специфических IgE. Исследование общего IgE осуществляется с помощью бумажного радиоимносорбентного теста (метод PRIST), определение аллергоспецифического IgE — радиоаллергосорбентного теста (метод RAST). Наряду с ними в настоящее время для определения аллергоспецифических IgE все шире используется способ иммуноферментного анализа (ИФА).

Метод RAST наиболее специфичен и точен, так как основан на использовании радиоактивной метки. Сущность его заключается в связи специфического IgE исследуемой сыворотки с аллергеном, размещенным на бумажной пластинке. После отмытия неспецифического (общего) IgE в содержимое добавляются меченые ^{125}I антитела против IgE. Образовавшийся радиоактивный комплекс считывается на сцинтилляционном счетчике.

Метод ИФА. Сыворотка обследуемого, содержащая специфические IgE, наслаивается на полистирольную поверхность микропланшет с адсорбированным набором аллергенов, с которыми связываются только определенные специфические IgE.

При точечном иммуноанализе аллергены наносятся в виде точек на нитроцеллюлозные диски.

Для определения концентрации специфических IgE, связанных с аллергеном, добавляются антиантитела (меченные ферментом) к IgE. На следующем этапе с помощью специальных реагентов, воспроизводящих цветную реакцию, интенсивность

которой зависит от концентрации специфических IgE в комплексе с аллергеном, определяют содержание специфических IgE фотометрически в вертикальном луче в системе «Унискан» или «Мультискан». В норме она не превышает 210 МЕ/ед.

Наряду с выявлением специфических IgE используются и другие лабораторные тесты для диагностики как антителозависимых реакций (определение показателей специфического повреждения базофилов, аллергических антител в реакции пассивной геммагглютинации, реакция связывания комплемента и др.), так и реакций замедленного (клеточного) типа (реакция торможения миграции лейкоцитов крови — РТМЛ, тест розеткообразующих клеток — РОК, тест повреждения нейтрофилов и др.).

Их применение в аллергологической практике не потеряло своего значения — идентификация повышенной чувствительности к аллергенам, аутоантигенам позволяет осуществлять более целенаправленное лечение и реабилитацию больных.

Реакция прямого специфического повреждения базофилов крови. Базофилы крови, тучные клетки — клетки-мишени в реализации аллергических реакций немедленного типа. IgE с помощью Fc-фрагмента фиксируются на рецепторах мембран этих клеток, а с помощью Fab-фрагмента специфически реагируют с аллергеном. Это сопровождается резкой активацией (дегрануляцией) клеток-мишеней, что и используется в качестве маркера аллергической реакции.

Для постановки реакции 5 мл исследуемой крови добавляют в центрифужную пробирку с 5 каплями 6 % водного раствора трилона Б и инкубируют в течение часа при 37 °С. Образовавшуюся взвесь лейкоцитов с помощью пастеровской пипетки переносят в чистую пробирку, а затем разливают в две центрифужные пробирки по 0,3 мл. В первую пробирку (опытную) добавляют 0,1 мл изотонического раствора хлорида натрия, в котором растворена рабочая доза аллергена, во вторую (контрольную) — 0,1 мл изотонического раствора хлорида натрия без аллергена. Обе пробирки инкубируют в течение 10 мин при 37 °С, затем центрифугируют в течение 10 мин при 1500 об/мин. После чего сливают надосадочную жидкость, а лейкоцитарную массу, оставшуюся на дне пробирки, осторожно встряхивая, разбивают в остатке жидкости, стекающей со стенок. С помощью пастеровской пипетки содержимое каждой пробирки переносят на отдельные предметные стекла (в виде капли на край) и шлифованным краем другого стекла готовят тонкие лейкоцитарные мазки. Мазки окрашивают эозин-метиленовым синим по Май—Грюнвальду в течение 1—2 мин после просушивания на воздухе. После промывания препарата в метиловом спирте мазки-препараты микрофотографируют с иммерсией (увеличение 10 × 80). Просчитыв-

вают 50 базофилов по краям мазка и число поврежденных средних клеток. Показатель поврежденных клеток в опытном и контрольных препаратах определяют по формуле:

$$\text{Показатель РСПБ} = \frac{\text{Процент поврежденных базофилов в опыте}}{\text{Процент поврежденных базофилов в контроле}}$$

Реакция считается положительной при показателе 1,4 и выше.

Л.А. Дуева с соавт. (1986) подобрали рабочие концентрации и дозы химических аллергенов и антибиотиков для реакции прямого специфического повреждения базофилов крови (табл. 4).

Табл. 4. Рабочие концентрации и дозы реагентов для РСПБ

Аллерген	Концентрация раствора аллергена (%)	Рабочая доза (мкг) в 0,1 мл изотонического раствора хлорида натрия на 0,3 мл крови
Кобальт хлористый	0,05	5,0
Марганец хлористый	0,05	5,0
Никель хлористый	0,01	1,0
Формальдегид	0,005	0,5
Хром хлорный	0,05	5,0
Эпихлоргидрин	0,05	5,0
Пенициллин и полусинтетические пенициллины	100 ЕД	10,0

Тест деструкции тучных клеток. Для получения взвеси тучных клеток вводят внутривенно крысе 8—10 мл (мыши — 2—5 мл) подогретого до 37 °С изотонического раствора хлористого натрия, приготовленного на 0,15 моль фосфатном буфере с рН 7,2, слегка массируют живот. Суспензию тучных клеток отмыывают изотоническим раствором хлористого натрия, затем центрифугируют при 500 об/мин.

Суспензию тучных клеток (0,02 мл) и сыворотку больного (0,02 мл) инкубируют 15 мин при 37 °С, затем вносят 0,02 мл аллергена в предварительно подобранной концентрации и снова инкубируют 15 мин при 37 °С. Одновременно готовят три контроля: тучные клетки без сыворотки и без аллергена; тучные клетки с сывороткой без аллергена; тучные клетки с аллергеном без сыворотки.

После окраски образцов 0,025 % раствором толуидинового синего или 0,3 % раствором нейтральной краски заполняют суспензией тучных клеток камеры Горяева и подсчитывают окрашенные клетки, сравнивая число гранулированных клеток в контроле и опыте. Наблюдаемая дегрануляция тучных клеток в ис-

пытуемом образце считается слабopоложительной при наличии 10—20 % дегрануляции, положительной — при 21—40 %, резкоположительной — при дегрануляции более 40 % клеток по сравнению с контролем. Концентрация аллергенов, не вызывающая спонтанной дегрануляции, для антибиотиков — 100—1000 ЕД/мл, калия бихромата и йодида, натрия хромата, никеля сульфата — 0,01—0,1 % раствора, формальдегида — 0,2—0,4 %. Бытовые аллергены используются в дозе от 10 до 100 PNU.

Реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) позволяет обнаруживать антитела к водорастворимым и водонерастворимым аллергенам.

Реакция основана на феномене агглютинации эритроцитов, сенсibilизированных *in vitro* к химическим аллергенам, при добавлении сыворотки пациента, содержащей антигаптенные антитела.

Реакция торможения миграции лейкоцитов крови (РТМЛ) основана на способности сенсibilизированных Т-лимфоцитов (например, к гаптенам) выделять лимфокин — фактор, ингибирующий миграцию лейкоцитов. С помощью РТМЛ раскрывается реакция клеточного типа (неантителозависимая) к различным антигенам.

Перекрестная сенсibilизация и ложноаллергические реакции

Аллергологическое тестирование в сопоставлении с аллергологическим анамнезом и клиническими проявлениями заболевания позволяет идентифицировать наличие сенсibilизации к аллергенам, веществам, содержащим аллергены, установить наличие возможной перекрестной сенсibilизации к ряду продуктов и веществ.

Однако некоторые потенциально существующие аллергены могут вызывать ложноаллергические реакции, клинические признаки которых весьма схожи с проявлениями истинных аллергических реакций; дифференциальная же диагностика часто может быть затруднена без идентификации специфических иммуноглобулинов к тому или иному аллергену.

Как известно, механизм развития аллергических реакций, несмотря на их многообразие, участие в их реализации различных клеток и биологически активных веществ, включает: иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую фазы (А.Д. Адо, 1978).

Запуск *иммунологической фазы* чаще осуществляется при повторной встрече с аллергеном (через 7—14 дней) посредством презентации его макрофагами (неспецифическая форма реакци-

рования) Т-хелперам-2 (Тх2). Тх2 через систему интерлейкинов обеспечивают специфический ответ, опосредованный В-лимфоцитами, трансформирующимися в плазмоциты, экспрессирующими IgE, специфические по отношению к аллергену (специфическая форма реагирования).

Патохимическая фаза характеризуется выбросом тучной клеткой (индуцированной комплексом специфического IgE с аллергеном) ряда биологически активных веществ. Последние весьма многообразны: гистамин и гистаминаподобные вещества уже через несколько минут вызывают немедленную раннюю реакцию; лейкотриены, хемотаксические факторы эозинофилов, нейтрофилов провоцируют позднюю, отсроченно-воспалительную реакцию.

Патофизиологическая фаза аллергической реакции на одни и те же биологически активные вещества, в зависимости от локализации «шокового» органа, проявляется весьма пестрой клинической картиной — ринитом, бронхиальной астмой, альвеолитом, крапивницей, отеком Квинке, анафилактическим шоком (при реактивном типе реакции).

Однако следует отметить, что ряд потенциальных аллергенов из числа пищевых веществ, гаптенов наряду с истинными аллергическими способны индуцировать ложноаллергические реакции (рис. 2).

Это может быть обусловлено способностью некоторых веществ вызывать высвобождение гистамина из тучных клеток, базофилов неспецифическим путем на холинергической основе с проявлением только патохимической и патофизиологической фазы (при отсутствии иммунологической). Как отмечает Л.В. Лусс (1988), йодсодержащие и рентгеноконтрастные вещества, например, могут осуществлять либерацию медиаторов на неспецифической основе из тучных клеток, базофилов, нейтрофилов и тромбоцитов путем неспецифической активации компонента.

Стимуляторы высвобождения гистамина, как отмечает Ф.С. Зарудий (1985), весьма разнообразны: свободные высокоокислительные радикалы, ионы кальция, катионный белок эозинофилов, маннитол, хлортетрациклин, декстран, кодеин, препараты сывороточного альбумина, индометацин, карбахалин, морфин, промедол, рентгеноконтрастные вещества и др.

Ложноаллергические реакции в значительной мере провоцируются на фоне ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы, нейроэндокринопатий, приема продуктов с высоким содержанием гистамина или тирамина. Предрасположенность к ложноаллергическим реакциям при ал-

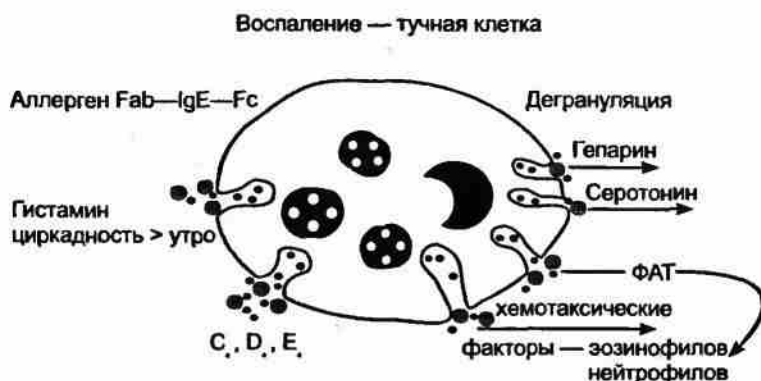


Рис. 2. Патогенетические механизмы ложноаллергических реакций (Приведенная тучная клетка, отражающая течение специфической аллергической реакции, может реагировать на различные другие неспецифические неаллергенные факторы. Это обусловлено тем, что тучные клетки гетерогенны и подразделяются на типичные соединительнотканые тучные клетки вокруг сосудов, атипичные тучные клетки слизистых оболочек во всех слоях слизистой желудочно-кишечного тракта и в легочной ткани, базофилы в верхних дыхательных путях, которые способны отвечать на стимулы IgE и аллергена, а также такие неспецифические факторы, как вещество 48/40, полимиксин, опиаты, контрастные вещества)

лгерических заболеваниях и без них высока при снижении дезинтоксикационной функции по отношению к гистамину и гистаминоподобным продуктам в связи со снижением активности гистаминазы, гистаминопексической способности тканевых белков (Л.В. Лусс, 1998; В.И. Пыцкий с соавт., 1999). Ложноаллергические реакции возникают при нарушении метаболизма арахидоновой кислоты. Например, нестероидные противовоспалительные средства (препараты салициловой кислоты), анальгетики угнетают активность циклоксигеназы и индуцируют липоксигеназный путь обмена простагландинов, сдвигают баланс в сторону преимущественного образования лейкотриенов и тем самым провоцируют патохимическую фазу ложноаллергической реакции.

В связи с этим приводим обобщенные перечни аллергенов, изделий, содержащих аллергены, и компоненты, обладающие перекрестной сенсibilизацией, в сопоставлении с веществами, вызывающими ложноаллергические реакции (табл. 5, 6), что позволит в ряде случаев осуществлять более углубленную дифференциальную диагностику наблюдаемых в общеклинической практике истинных аллергических и ложноаллергических реакций.

Табл. 5. Перечень аллергенов, обладающих перекрестной сенсибилизацией

Аллергены	Химические вещества, продукты животного и растительного происхождения как компоненты тех же аллергенов или аллергены, обладающие перекрестной сенсибилизацией
<i>Пыльцевые аллергены</i>	
Пыльца деревьев	Орехи, березовый сок, черешня, вишня, абрикосы
Пыльца сложноцветных (полынь, подсолнечник, одуванчик), пасленовых и крестоцветных	Семена подсолнечника, мед, растительное масло, халва, майонез, маргарин, арбузы, дыни, кабачки, баклажаны, картофель, табак, зверобой, мать-и-мачеха, бессмертник, ромашка, хмель, репа, вермут, бальзам, брюква, морковь, капуста, горчица, валокордин, корвалол
Пыльца злаковых (мятлик, овсяница, тимофесвка, рожь, пырей, овес, пшеница, амброзия, плевел)	Ржаной хлеб, хлебный квас, пшеничная водка, мука, овсяное печенье, геркулес, овсяные хлопья, прополис
<i>Пищевые аллергены</i>	
Молоко	Сливочное масло, творог, мороженое, кондитерские изделия
Яйцо	Сдоба, мороженое, майонез, докторская колбаса, курица, кондитерские изделия, противогриппозная вакцина, белые сухие вина (осветленные куриным белком)
Рыба	Креветки, крабы, корм для рыб (дафния), косметические тени
Мясо кролика	Мясо лошади, шерсть кролика, перхоть лошади, противостолбнячная вакцина
Грибы	Пиво, квас, сухие вина, сыры, черствый хлеб, сухофрукты, ацидофилин, вина, домашняя пыль
Апельсины Клубника	Лимоны, мандарины Ежевика, земляника, малина, черная смородина
<i>Эпидермальные аллергены</i>	
Перхоть лошади	Противостолбнячная сыворотка, мясо лошади, мясо лося, конский волос, хомут, ремни, португепя, планшет, матрасы, обивка мебели

Продолжение табл. 5

Аллергены	Химические вещества, продукты животного и растительного происхождения как компоненты тех же аллергенов или аллергены, обладающие перекрестной сенсibilизацией
-----------	---

Шерсть кошки	Рукавицы, ковры шерстяные
Шерсть кролика	Меховые рукавицы, шляпа из шерсти, плед
Шерсть овцы	Мохер, плед, дубленка, воротниковые изделия и др.
Эпидермальные аллергены	Домашняя пыль, перо подушки

Бытовые аллергены

Домашняя и гостиничная пыль	Клещи (<i>Dermatophagoides</i>), плесневые грибы, перо подушки, тараканы
-----------------------------	--

Лекарственные аллергены

Пенициллин	Все природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины. Продукты, в технологии приготовления которых используются грибы рода кандиды и др., — сычужные сыры, пиво, солод, дрожжи
Тетрациклин	Рондомицин, метациклин, олететрин. Мясо птиц и животных, которые вскармливались комбикормами с примесью антибиотиков
Левомецетин	Вся группа левомецетина, синтомицин
Сульфаниламиды (в составе антибактериальных, диуретических, противодиабетических средств). Препараты, содержащие парааминобензойную кислоту	Новокаин, дикаин, анестезин, новокаи-намид, бисептол, алмагель-А, ПАСК-натрий, гипотиазид, фуросемид, бутамид, букарбан, церукал и др.
Кислота ацетилсалициловая	Анальгин, бутадиион, пенталгин, реопирин, цитрамон, напроксен, парацетамол, ибупрофен, метиндол, баралгин и др. Пищевые красители (тартразин) желтого цвета, консерванты, употребляемые в пищевой промышленности, которые по химической структуре близки к аспирину и могут использоваться при изготовлении колбас, ветчины, буженины, пирожных, фруктовой воды, мармелада, карамели. Таблетки, покрытые желтой оболочкой

Продолжение табл. 5

Аллергены	Химические вещества, продукты животного и растительного происхождения как компоненты тех же аллергенов или аллергены, обладающие перекрестной сенсибилизацией
Пипольфен	Все препараты фенотиазинового ряда (аминазин, пропазин, френолон, тиоридазин и др.)
Эуфиллин	Супрастин
Барбитал	Вся группа барбитуратов, антастман, валокордин, пенталгин и др.
Йод	Сергозин, кардиотраст, йодогност, йодолипол, пропилюдон, миодил, раствор Люголя, радиоактивный йод, антиструмин и др.
Хром, никель, титан, марганец, серебро, акрилнитрил	Зубные протезы
<i>Профессиональные аллергены</i>	
Пыль растительного происхождения (хлопок, лен, сизаль и др.)	Белковый компонент пыли, плесневые грибы рода <i>Mucor</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Candida</i>
Красное дерево, ядовитый плющ, дуб, сосна	Белковые компоненты пыли, пыльца деревьев, канифоль
Электросварочный аэрозоль	Хром, никель, титан, кобальт, марганец
Пыль при шлифовании, состоящая из компонентов шлифовального круга и обрабатываемого изделия	Формальдегид, хром, никель, титан, марганец
Компоненты припоя	Канифоль
Соли хрома	Соли никеля, кобальта, марганца
Латекс Л-4	Хлорпрен, неозон Д, дибутилфталат, тиурам Д, канифоль
Компоненты полимерных соединений	
фенолформальдегидные смолы	Формальдегид, фенолы
аминоальдегидные смолы	Формальдегид
полиэфирные смолы	Акрилаты
полиамидные смолы	Капрон
полиуретановые смолы	Толулендиизоцианаты
эпоксидные смолы	Эпихлоргидрин
полистирол	Стирол

Табл. 6. Вещества, вызывающие ложноаллергические реакции (по Д.А. Монере-Вотрин, 1986; Л.В. Луссу, 1998; Ф.С. Зарудию, 1995)

Группа	Продукты и вещества
Пищевые вещества	
гистаминолибераторы	Яичный белок (за счет овомукоида), панцирные морские животные, клубника, томаты, шоколад, рыба, ветчина, ананасы, плоды дынного дерева, этанол, арахис, зерновые изделия, молочные концентраты
гистаминсодержащие пищевые продукты	Ферментированные сыры, ферментированные вина, вяленая ветчина, консервированный тунец, консервированная копченая сельдь, шпинат, тунец, сардины
пищевые продукты с высоким содержанием тирамина	Французские сыры (чеддер и др.), пивные дрожжи, маринованная сельдь
пищевые добавки и пищевые красители	Азокрасители, натрия бензоат, тартразин, бензилгидрокситолуен, хинолин желтый
Химические и биологически активные вещества	Компоненты комплемента, ионы кальция, свободные радикалы, нейрокины, катионный белок эозинофилов, соматостатин, ФАТ, карбахолин, ацетилхолин
Лекарственные вещества	Маннитол, полиамины (вещество 48/80), полимиксин А, хлортетрациклин, полисахариды (декстран), кодеин, препараты сывороточного альбумина человека, индометацин, морфин, рентгеноконтрастные вещества, пенициллин, анальгин, ацетилсалициловая кислота, новокаин, витамины группы В

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Основные задачи лечения:

1. Устранение причины сенсибилизации — убрать аллерген из окружения пациента.

2. Снижение степени сенсибилизации, гиперреактивности, гиперпролиферативных реакций с помощью:

- специфической гипосенсибилизации — разработанных систем воздействия аллергеном на больного — ведущего направления в аллергологии, оказывающего существенное влияние на течение иммунологической фазы аллергической реакции;

- неспецифической гипосенсибилизации:

- использования средств, оказывающих преимущественное влияние на патохимическую фазу аллергической реакции, — антигистаминных, которые защищают пациента от избыточного выброса биологически активных веществ, сглаживающих ранние (быстрые) реакции, блокируя соответствующие рецепторы гистамина;

- использования средств и методов, направленных на восстановление нарушенной инактивации биологически активных веществ, — гистаглобулина, аллергоглобулина, иглорефлексотерапии и др.;

- проведения противовоспалительной терапии препаратами интала или тайледа, ингибиторами лейкотриеновых рецепторов или глюкокортикоидными препаратами.

3. Симптоматическая терапия, направленная на патофизиологическую фазу аллергической реакции.

Устранение причины сенсибилизации

Часто определяющий момент в лечении — исключение аллергена из окружения пациента, однако без аллергологического тестирования, лабораторных методов диагностики решить данный вопрос невозможно. По отношению к ряду аллергенов, к сожалению, это удается осуществить лишь частично.

При сенсибилизации к эпидермальным аллергенам можно надежно предупредить контакт с животными либо продуктами или предметами животного происхождения. Легко избежать контакта с аллергеном в производственных условиях, трудоустроившись на другом участке. Даже при сенсибилизации к химическим компонентам зубных протезов можно для их изготовления подобрать безаллергенные материалы, например керамику.

В остальных ситуациях добиться полного устранения контакта с аллергеном трудно, но снизить аллергенную нагрузку на сенсибилизированного больного можно разными путями.

При сенсibilизации к:

- бытовым аллергенам — см. Памятку для пациентов (с. 52);
- пыльце ржи и злаковым сорнякам — нельзя употреблять хлебобулочные изделия, пиво, хлебный квас, мед, ячменный кофе, пшеничную водку;
- пыльце семейства пасленовых и крестоцветных — запрещаются халва, маргарин, майонез, подсолнечное масло, картофель, перец, томаты, капуста, вермут, редис, хрен, горчица, лекарственные вещества (мать-и-мачеха, календула, девясил, ромашка, валкордин, корвалол, бальзам);
- пыльце деревьев — противопоказаны березовый сок, рябина, шиповник, боярышник, ежевика, земляника, малина, яблоки, сливы, вишня, персики, абрикосы;
- белку куриного яйца — следует отказаться от сдобы, мороженого, майонеза, коктейлей, докторской колбасы, белых вин, которые осветляются куриным белком;
- рыбе — необходимо устранить контакт с продуктами моря, косметическими тенями, приготовленными из чешуи рыб, с сухим кормом дафнии.

Гипосенсibilизация

Гипосенсibilизация — снижение чувствительности организма к аллергену, т.е. избавление от чрезмерной чувствительности (гиперчувствительности), измененной реактивности в ответ на воздействие «чужого» антигена (аллергена). Практически гипосенсibilизация позволяет предупредить сенсibilизацию — иммунную реакцию, которая при повторных встречах с аллергеном сопровождается повреждением, т.е. проявлением болезни (бронхиальной астмы, анафилактического шока, отека Квинке, крапивницы и др.).

Гипосенсibilизация не означает полной потери реагирования в ответ на воздействие аллергена, а лишь значительное снижение его, часто сопровождающееся уменьшением количества сенсibilизирующих антител или переключением их на повышение числа других «защитающих» антител.

Гипосенсibilизация — состояние, которое достигается с помощью ряда целенаправленных воздействий аллергеном на организм с повышенной чувствительностью. Специфическая гипосенсibilизация проводится путем введения в организм пострадавшего (подкожно, перорально и др.) малых доз аллергена, концентрация которого с течением курса лечения с каждым днем нарастает и способствует выработке другого иммунного ответа, появлению антител типа IgG, которые блокируют антиген и не позволяют ему вызвать аллергическую реакцию (повреждение, болезнь).

ПАМЯТКА

для пациентов с сенсибилизацией к бытовым аллергенам, разработанная в соответствии с «Глобальной инициативой по профилактике и лечению больных бронхиальной астмой» (А.Г. Чучалин с соавт., 1997)

При сенсибилизации к бытовым аллергенам строго придерживайтесь следующих правил:

— Держите подушки, матрасы и одеяла в специальных противоаллергенных защитных чехлах; использование синтетических подушек, матрасов и одеял не обеспечивает необходимой защиты от контакта с клещом. Исследования показали, что клещи живут в них и их концентрация выше, чем в перьевых и шерстяных. Единственное преимущество синтетических предметов заключается в том, что их можно часто стирать (не менее одного раза в неделю) и тем самым обеспечивать защиту от клеща.

— Стирайте все постельное белье (пододеяльники, простыни, наволочки) в горячей воде (60 °С) не реже одного раза в 2 недели, противоаллергенные защитные чехлы — 2 раза в год.

— Уберите все ковры. Если это невозможно, обрабатывайте ковры специальным раствором, убивающим клещей.

— Используйте обогревающий кондиционер только с фильтрами на выходе или электрические радиаторы.

— Не вешайте тяжелые занавески и шторы. Вместо них лучше использовать жалюзи. Если у вас висят занавески, стирайте их в горячей воде как можно чаще.

— Приобретите мебель, которую можно вытирать (деревянную, пластиковую, виниловую или кожаную). Нежелательна мебель, обитая тканью.

— Используйте очиститель воздуха для удаления воздушных аллергенов. Тщательно выбирайте модель очистителя, подходящую по мощности для вашей комнаты. Некоторые недорогие настольные модели не обладают необходимой мощностью для эффективной очистки.

— Применяйте кондиционеры, чтобы не допустить повышения температуры и влажности, способствующих размножению клещей.

— Уберите из комнаты все, что может собирать пыль, например гобелены, декоративные подушки и т.д. Игрушки у ребенка должны быть такими, которые можно стирать.

— Во время уборки надевайте на лицо хорошо подходящую по размеру маску.

— Избегайте переувлажнения при применении увлажнителя воздуха зимой. Клещи лучше всего размножаются при относительной влажности 75—80 % и не могут жить при относительной влажности ниже 50 %. Идеальной является влажность 40—50 %.

— Всю одежду держите в шкафу.

— Используйте пылесос с фильтром для мельчайших частиц, предпочтительнее моющий пылесос.

Гипосенсибилизирующая терапия хорошо защищает человека при аллергических реакциях немедленного типа, обусловленных реакинами (IgE), не устраняя гиперчувствительность, а лишь защищая организм от нее.

Гипосенсибилизация при аллергических реакциях замедленного (клеточного) типа практически устраняет причины, провоцирующие их. Например, при туберкулезе регистрируется выраженная гиперергическая реакция (по данным диагностической кожной пробы) на туберкулин (продукт палочки Коха) по замедленному (клеточному) типу. Снижение сенсибилизации к туберкулину достигается настойчивым лечением воспаления с помощью продолжительной противотуберкулезной терапии антибактериальными препаратами.

Степень сенсибилизации организма при аллергических реакциях замедленного и немедленного типа часто связана с клеточной инфильтрацией пораженного (шокового) органа эозинофилами, макрофагами, лимфоцитами. При этом возникает крайне выраженная специфическая и неспецифическая реактивность его (бронхоспазм при бронхиальной астме) в ответ на специфические (аллергены) и неспецифические (ацетилхолин, метахолин) раздражители. Разработанные системы противовоспалительной терапии при бронхиальной астме (включая применение ингаляционных глюкокортикоидов) подавляют клеточную реакцию и инфильтрацию воспалительными клетками слизистой оболочки бронхиального дерева и приводят к резкому снижению гиперчувствительности к специфическим и неспецифическим факторам, а также сопровождаются супрессией избыточной выработки реакинов. В связи с этим в данном случае также можно говорить о гипосенсибилизации, хотя многие исследователи (А.Д. Адо, 1978; В.А. Фрадкин, 1990, и др.) под этим термином понимают ситуацию, при которой наблюдается снижение выработки специфических (повреждающих) антител или создание таких условий, когда уровень специфических антител уменьшается в связи с блокадой антигенных, аллергенных стимулов.

Гипосенсибилизацию нельзя смешивать с иммунологической толерантностью — специфической неотвечаемостью иммунной системы на антигены собственного (аутоантигены) организма. Вместе с тем в организме к целому ряду тканевых антигенов есть аутоантитела, но концентрация их невелика. Может быть, их так мало потому, что клоны клеток, способные вырабатывать аутоантитела к собственным антигенам, сильно супрессированы. Срыв подобной толерантности по отношению к аутоантигену может вести к аутоиммунной патологии.

Исходя из этого, гипосенсибилизация также может быть связана с супрессией существующих механизмов сенсибилизации

к тому или иному аллергену, которая возникает при применении иммуномоделирующей терапии, аутосеротерапии, гистаглобулина и др., т.е. методов неспецифической иммунотерапии.

Таким образом, достичь гипосенсибилизации удастся разными многоцелевыми способами, обеспечивающими снижение аллергической гиперреактивности с участием различных звеньев иммунитета в ответ на воздействие аллергена.

Специфическая иммунотерапия

Особенности специфической иммунотерапии

Специфическая иммунотерапия (СИТ) впервые была предложена в 1911 г. при поллинозах.

Используется чаще всего при реагиновом IgE-зависимом типе и реализуется с помощью специальных лечебных аллергенов.

СИТ применяется в случаях, когда нельзя полностью прекратить контакт с аллергеном. В ряде случаев можно ограничить контакт с аллергенами: например, соблюдать санитарно-гигиенический режим жилища, использовать безаллергенное постельное белье и т.д. при сенсibilизации к бытовым аллергенам. Для полного решения данной проблемы предпринимаются попытки специфической пассивной иммунотерапии, разработанной Д.К. Новиковым (1991), экстракорпоральной специфической иммуносорбции (А.Г. Чучалин, 1987), применения плазмафереза с иммуносорбцией. Однако пока нет надежной альтернативы СИТ.

За время использования СИТ были разработаны различные ее модификации, появились и новые технологии приготовления лечебных аллергенов.

По темпам проведения СИТ выделяют классические, быстрые и ускоренные методы.

Среди различных путей введения аллергенов при проведении СИТ (оральных, сублингвальных, ингаляционных, внутрикожных, внутривенных и др.) наибольшее признание получило подкожное введение. Однако в настоящее время все большее внимание обращается на безыглекционные методы — пероральный, ингаляционный. Так, по данным Е.Н. Медуницыной с соавт. (1998), С.Ф. Родинской с соавт. (1998), пероральная специфическая иммунотерапия (ПСИТ) с микст-аллергенами пыльцы деревьев оказалась высокоэффективной у 88 % больных с поллинозом. Боженна Гохова (1998) считает, что ПСИТ при лечении детей с поллинозом наиболее перспективна.

В процессе СИТ чаще используют водно-солевые экстракты лечебных аллергенов, которые, как правило, вводятся подкожно по специальной схеме.

Ряд лечебных аллергенов сорбируют на различных минеральных и органических веществах (фосфат кальция, гидроксид алюминия, I-тирозин) с тем, чтобы, используя их депонирующий эффект, снизить количество инъекций, сохранив при этом иммуногенные свойства аллергена. При проведении СИТ с депонирующими аллергенами крайне важно избежать неспецифических и специфических реакций на препарат. В связи с этим заслуживает внимания использование для СИТ алергоидов, производство которых основано на полимеризации аллергенов с помощью формальдегида или глютарового альдегида (Б.Н. Райкис, Н.И. Воронкин, 1987).

По данным Л.А. Горячкиной с соавт. (1998), специфическая иммунотерапия бронхиальной астмы с помощью алергоида из домашней пыли, разработанного ФГУП «Аллерген» (г. Ставрополь), дала отличные и хорошие результаты у 87,5 % больных при минимуме побочных эффектов. Данный алергоид представляет собой диализированный экстракт домашней пыли, обработанный формальдегидом. Его аллергенный потенциал ниже, чем у водно-солевых экстрактов, что позволяет при проведении СИТ в 20 раз увеличить первоначальную дозу аллергена.

Р.М. Хаитов с соавт. (1998) разработали алерговакцины на основе комплекса алергоидов (пыльцы тимофеевки, березы и синтетического полимера полиоксидония), апробировали их на сенсibilизированных животных и считают, что они обладают оптимальным набором качеств, необходимых для СИТ.

Как отмечают Р.В. Петров, Р.М. Хаитов (1998), алерговакцины на основе полиоксидония в комплексе с алергоидами позволяют управлять иммунитетом в необходимом направлении: снизить до минимума гиперпролиферативные реакции, связанные с повышением реагинов, — переключить синтез IgE на синтез IgG (блокирующих антител) и повысить контролирующие функции Т-супрессоров. Подобная алерговакцина, таким образом, обладает многоцелевым действием, чем отличается от искусственных антигенов.

Что касается механизма, в результате которого достигается высокий клинический эффект при проведении СИТ, то, по-видимому, он многоцелевой. Это не только способ образования блокирующих антител класса IgG, титр которых при этом может существенно возрастать (А.Д. Адо, 1976; Е.Н. Сидоренко, 1988, и др.). По-видимому, в данной ситуации подобные блокирующие антитела класса IgG связывают аллерген, образуя иммунные комплексы, или блокируют рецепторы базофилов, Т-хелперов (Д.К. Новиков, 1991). Возможно, при этом снижается неспецифическая реактивность тканей на биологически активные вещества, повышается толерантность к ним, увеличивается их разрушение за счет возрастания активности гистаминазы и т.д.

При СИТ образующиеся аллергоспецифические (блокирующие) IgG перестраивают Т-клеточное представительство в сторону Тх1-клеток, т.е. переключают Тх2-реагинозависимый ответ на Тх1-зависимый IgG-ответ. Следует заметить, что подобная дифференцировка может усиливаться гамма-интерфероном и другими монокинами — ИЛ-12, ИЛ-8, ИЛ-10. Кстати, отдельные вирусы и внутриклеточные бактерии также могут стимулировать продукцию макрофагами ИЛ-12. Последний индуцирует образование гамма-интерферона Т- и НК-клетками, что в конечном итоге снижает продукцию ИЛ-4, т.е. аллергическую гиперчувствительность (И.С. Гущин, 1998). Наряду с этим следует полагать, что СИТ может не давать желаемого эффекта у пациентов, проживающих в экологически неблагоприятных регионах, поскольку такие загрязнители, как SO₂, SO₃, NO₂, озон, в качестве триггеров способны поддерживать механизмы гиперсекреции IgE В-клетками, провоцируя индукцию ИЛ-4, лиганд CD₄₀L, опосредованную Тх2.

Условия, необходимые для проведения специфической иммунотерапии в аллергологическом кабинете

Во время проведения СИТ пациент в соответствии с разработанной схемой посещает врача и информирует его о своем самочувствии. Инъекции аллергена прекращаются за 2 дня до менструации и на время менструации, при резком обострении аллергического заболевания — бронхиальной астмы, аллергического ринита, конъюнктивита, крапивницы и др., возникновении инфекционного заболевания (ангины, гриппа и др.), обострении язвенной болезни, ИБС, при резком повышении артериального давления.

За час до инъекции аллергена и в течение 2—3 ч после нее рекомендуется избегать больших физических нагрузок. В процессе проведения СИТ запрещается принимать алкогольные напитки. Не следует самовольно ускорять лечение или делать большие перерывы между инъекциями аллергена. В периоды проведения СИТ можно принимать только те медикаменты, которые прописывает аллерголог, запрещается проводить профилактические прививки против инфекционных заболеваний. После каждой инъекции аллергена аллерголог наблюдает за пациентом в течение 45 мин.

Порядок проведения специфической иммунотерапии

Перед началом лечения проводится аллергологическое обследование. Для СИТ используются преимущественно аллергены из домашней пыли и пыльцы растений.

При положительной реакции (например, на домашнюю пыль) осуществляется дальнейшее тестирование с разными сериями домашней пыли и выбирается та, которая дает наиболее выраженную реакцию на скарификационную пробу. Среди различных серий домашней пыли берется гостиничная пыль, а также перо подушки. Исходная концентрация для СИТ может быть разной. Например, при положительной реакции, определяемой как «+++» по многим пыльцовым аллергенам, титрование проводится с разведения 10^{13} — 10^{14} , т.е. вначале делается внутривоженная проба с разведением 10^{14} в количестве 0,02 мл. Если на нее есть реакция, берется разведение 10^{20} .

СИТ начинают с подкожных инъекций 0,1 мл аллергена того разведения, которое дало наименьшую реакцию при титровании. На следующий день доза (объем) возрастает до 0,4 мл того же разведения. В последующие дни вводятся те же дозы со снижением разведения аллергена на один порядок через каждые два дня.

Например: 3-й день	10^8 — 0,1 мл
4-й день	10^8 — 0,4 мл
5-й день	10^7 — 0,1 мл
6-й день	10^7 — 0,4 мл
7-й день	10^6 — 0,1 мл
8-й день	10^6 — 0,4 мл

Начиная с разведения 10^3 дозу аллергена меняют:

10^3 — 0,1 мл	через день
10^3 — 0,2 мл	-»-
10^3 — 0,4 мл	-»-
10^3 — 0,8 мл	-»-
10^2 — 0,1 мл	-»-
10^2 — 0,2 мл	-»-
10^2 — 0,3 мл	-»- ... 10^2 — 0,9 мл подкожно.

Достигнув объема введения 0,9 мл, в том же разведении продолжают вводить аллерген 2 раза (или 1 раз) в неделю.

Курс СИТ продолжается 3—4 мес. После перерыва в 4—6 мес приступают ко второму курсу.

При сенсibilизации к пыльцовым аллергенам (райграс, мятлик, овсяница, пырей) начинают СИТ с декабря и проводят до 15 мая, к пыльце полыни, подсолнечника — до 15 июня, к пыльце деревьев — до середины апреля.

Неспецифическая гипосенсибилизация

Неспецифическая гипосенсибилизация — снижение чувствительности организма к аллергену с помощью любых факторов, кроме применения специфического аллергена. Больным могут назначать лекарства, защищающие от аллергии (аллергопротекторы), в частности аэрозоли интала, кетотифена, налкром, ломузол.

Аллергопротекторы применяют в определенное время суток, чтобы предупредить развитие аллергической реакции. Например, при сенсibilизации к домашней пыли и наличии аллергических реакций в ночное время рекомендуется перед сном принять дитек, в период наличия пыльцы в воздушной среде необходим интал через 4—6 ч в течение дня.

Лекарственные средства этой группы:

- кромолин-натрий (интал, хромогликат натрия) стабилизирует мембрану тучной клетки, в результате чего биологически активные вещества выделяются в окружающие ткани в меньшем количестве. Используется в зависимости от необходимости 4—6—8 раз в сутки в виде аэрозоля сухих микрокристаллов (20 мг в одной капсуле) при бронхиальной астме. Терапевтический эффект наступает через 1—3 нед;

- ломузол в виде 2 % раствора в аэрозолях используется при рините;

- оптикром, 2 % раствор, 1—2 капли 3—6 раз в день при конъюнктивите;

- дитек (1 мг интала и 0,05 мг фенотерола) — дозированный аэрозоль;

- налкром, 100 мг в одной капсуле, 2 капсулы 3—4 раза в день за 20 мин до еды при пищевой аллергии;

- кетотифен (задитен, астафен) тормозит действие субстанции МРС-А, лимфокинов, эффективен при пищевой аллергии, бронхиальной астме, обладает инталоподобным действием, может вызывать седативный эффект. Противопоказан при беременности, не сочетается с пероральными противодиабетическими средствами. Применяют по 1 мг в капсулах или таблетках, 2 раза в день длительным курсом — до 3—6 нед;

- недокормил-натрий (тайлед) в аэрозолях (один вдох — 2 мг), два вдоха 2—4 раза в день, курс — до 1—3 мес. Наряду с инталоподобным обладает противовоспалительным действием: уменьшает клеточную пролиферацию в тканях, слизистой оболочке бронхиального дерева. Назначается при нестойком терапевтическом эффекте интала в сочетании с β_2 -агонистами короткого действия или зуфиллином длительного действия.

Биологические эффекты от воздействия гистамина и гистаминоподобных веществ в шоковом органе могут уменьшаться

под влиянием лечения *гистаглобулином, излорефлексотерапией*, которые позволяют повысить активность гистаминазы и других факторов, связывающих гистаминоподобные вещества, а также под влиянием *антигистаминных препаратов*, блокирующих H₁-рецепторы.

Гистаглобулин (изотонический раствор натрия хлорида, содержащий в 1 мл 0,0001 мг гистамина хлорида и 6 мг гамма-глобулина из человеческой крови) назначается подкожно вначале через день 0,2—0,4—0,6—0,8—1,0 мл, затем через 4 дня — 2 мл, 5—6 инъекций, чаще в периоды прогнозируемых накануне аллергических реакций.

Антигистаминные препараты первого поколения обладают холинолитическим, седативным, снотворным действием, снижают мышечный тонус, потенцируют действие алкоголя. Это производные этаноламина (димедрол, аллерган), этилендиамина (супрастин и др.), хинуклидила (фенкарол), фенотиазина (дипразин и др.), гидрофумарата (тавегил, димебон и др.).

Антигистаминные средства второго поколения не вызывают побочных эффектов. Это препараты (астемизол, кларитин, лоратадин) длительного применения, не формирующие привыкания. Назначение их предпочтительно для лиц, выполняющих работу по обслуживанию машин и механизмов, требующую повышенного внимания. Антигистаминные препараты применяются в момент обострения заболевания, чаще при поражении кожных покровов, слизистых оболочек верхнего отдела дыхательного тракта, при отеке Квинке.

Противовоспалительная терапия

В последние годы расширилось представление об индукторах воспаления аллергического генеза.

На исходном этапе наблюдаемая связь IgE с высокоаффинными Fc-рецепторами на мембране тучной клетки, базофилах, железистых образованиях предуготовливает запуск своеобразного воспалительного процесса. Реализация его осуществляется при взаимодействии IgE с антигеном через рецептор Fab и экспрессией в связи с этим макрофагами, тучными клетками сложного каскада провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, туморнекротический фактор α , интерфероны γ) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 и др.) цитокинов. Отдельные из них обладают преимущественно местным (ИЛ-4, ИЛ-5) или системным (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12) эффектом (И.С. Фрейдлин, А.А. Тотолян, 1998; В.И. Немцов, Г.Б. Федосеев, 1998, и др.).

Провоспалительные цитокины направляют в очаг воспаления не только фагоцитирующие клетки, эозинофилы, но и Т-лим-

фоциты, которые в свою очередь выбрасывают очередные каскады как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов.

Наряду с этим в развитии воспаления в шоковом органе участвуют метаболиты арахидоновой кислоты, в частности различные лейкотриены (ЛТС₄, ЛТD₄, ЛТЕ₄), усиливающие пролиферативные воспалительные, клеточные реакции (опосредованные эозинофилами), бронхиальную гиперреактивность, стимулирующие секрецию слизи, отек слизистой оболочки бронхов. Лейкотриены образуются разными путями: генерацией их тучными клетками, эозинофилами; стимуляцией синтеза их высокоокислительными радикалами, фактором активации тромбоцитов; активацией на фоне циклоксигеназного липоксигеназного пути синтеза простагландинов, особенно при непереносимости препаратов салициловой кислоты. Бронхоконстрикция под влиянием лейкотриенов существенно возрастает в присутствии различных метаболитов на фоне ПГF_{2α}, повышения продукции цГМФ с увеличением выхода Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулума (В.О. Самойлов, А.И. Колчев, 1998; Е.В. Евсюкова, 1998, и др.).

Неравновесность провоспалительных и противовоспалительных иммуноцитокинов при наличии индуктора воспаления — аллергена, триггерного воздействия макроэкологических факторов определяет более или менее благоприятное течение заболевания.

Используя современные технологии, с помощью противовоспалительных средств удается переломить течение заболевания, направить его в сторону сбалансированного гомеостаза.

В настоящее время предлагается большой перечень мероприятий, обеспечивающих проведение эффективной противовоспалительной терапии при аллергических заболеваниях (А.В. Емельянов, 1998):

- элиминация аллергена;
- специфическая иммунотерапия;
- лечение с использованием:
 - мембраностабилизирующих препаратов (недокромил-натрия, хромогликата натрия);
 - антилейкотриеновых препаратов (зилеутона, зафирлукаста и др.);
 - антигистаминных препаратов (астемизола, акривастина, лоратадина, эбастина и др.);
 - антибактериальных препаратов;
 - метилксантина (теопэка, теотарда и др.);
 - глюкокортикоидных препаратов.

Перечисленные средства нашли свое отражение в данном пособии.

Заслуживают отдельного изложения некоторые из них.

Метилксантины (производные теофиллина) используют в качестве бронходилататоров и средств, улучшающих микроциркуляцию в бассейне каротидных артерий, малого круга кровообращения, мочевыделительной системы.

Полагают, что главным механизмом действия эуфиллина является блокада ФДЭ с последующим повышением цАМФ и чувствительности β_2 -адренорецепторов к катехоламинам.

Наряду с этим считают, что метилксантины при длительном использовании обладают противовоспалительным эффектом в результате: 1) блокады A_1 и стимуляции A_2 из класса P_1 пуриновых рецепторов, что также ведет к повышению цАМФ; 2) угнетения образования активного кислорода; 3) супрессии лейкотриена B_4 и интерлейкина 2 (Nielson et al., 1988; Scordamaglia, 1988).

К препаратам эуфиллина второго поколения с двукратным режимом дозирования относятся теопэк (таблетки по 100, 200, 300 мг), теобиолонг (таблетки по 300 мг), теодур (таблетки по 100, 200, 300 мг), вентакс (капсулы по 100, 200, 300 мг) и др., третьего поколения с однократным режимом дозирования — тео-24 (капсулы по 1200, 1500 мг), эуфилонг (капсулы по 250, 350, 500 мг) и др. При назначении теофиллина следует осуществлять мониторинг за концентрацией его и в зависимости от нее дозировать препарат. Терапевтическая концентрация эуфиллина в плазме больного должна составлять 10—20 мкг/мл, при концентрации в плазме 20—30 мкг/мл возникают побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, нарушение ритма, возможна фибрилляция желудочков).

Как известно, в развитии воспалительных реакций в легких и бронхах при аллергии центральным и универсальным медиатором является высвобождение простагландинов и лейкотриенов.

В связи с этим перспективно применение БА *антилейкотриеновых препаратов*. Среди них выделяют: 1) прямые селективные ингибиторы 5-липоксигеназы (зилеутон и др.); 2) ингибиторы активирующего протеина мембраносвязанного белка с арахидоновой кислотой (МК-0591, МК-886 и др.); 3) антагонисты рецепторов сульфидопептидных (C_4 , D_4 , E_4) лейкотриенов (зафирлукаст, монтелукаст, верлукаст и др.); 4) антагонисты рецепторов лейкотриенов B_4 (И-75, -302 и др.). Как отмечает А.В. Емельянов (1998), среди них наиболее апробированы зилеутон (селективный и обратимый ингибитор 5-липоксигеназы) и зафирлукаст (монтелукаст, пранлукаст). Зилеутон предлагается в таблетках по 300 и 600 мг, препарат с коротким периодом полувыведения, в связи с чем его назначают до 4 раз в сутки. Зафирлукаст (аколат) — таблетки по 20 и 40 мг, суточная доза (40—160 мг) назначается в два приема, монтелукаст (сингуляр) — таблетки по 5 и 10 мг, принимают 1 раз в сутки, на ночь.

Клинические исследования показали, что аколлат предупреждает развитие ранней и поздней реакции аллергии, развитие бронхоспазма, вызываемого ЛТД₄, фактором активации тромбоцитов и провоцируемого холодным воздухом, физической нагрузкой, аспирином. Клиническая апробация антагонистов рецепторов лейкотриенов обнадеживает, они заняли свое место в лечении бронхиальной астмы не в качестве монотерапии, а в комплексной терапии (В.Л. Ковалева с соавт., 1998), так как существенно сокращают потребность больного в β_2 -агонистах, глюкокортикоидах и, по данным клеточного состава бронхиоларно-альвеолярного лаважа, снижают интенсивность клеточных пролиферативных реакций (Holgate et al., 1996; Pauwels et al., 1995).

Среди перечисленных противовоспалительных препаратов более широкое распространение при лечении аллергических заболеваний получили кортикостероиды.

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды в лечении аллергических болезней широко используются в качестве заместительной терапии (при глюкокортикоидной зависимости), как индукторы ремиссии (при сыпороточной болезни, токсидермии), в качестве пульс-терапии (в больших дозах при астматическом статусе, анафилактическом шоке), в виде базовой терапии (современные ингаляционные глюкокортикоиды при бронхиальной астме). Однако применение глюкокортикоидов — это каждый раз отчаянная, вынужденная мера, которая требует углубленного анализа заболевания, прогноза, правильной оценки реальной эффективности неглюкокортикоидной терапии и, главное, определения мер, способствующих предупреждению последствий применения гормональных препаратов.

Эта проблема широко освещена в литературе (К. Абендрот, 1988; Б.И. Шмушкович, 1997; О.А. Суточникова, 1997; Б.С. Утешев, 1997; В. Шрейбер, 1987; Vogum et al., Freedman, 1986; Michel, Delooz, 1989, и др.).

Глюкокортикоиды — биологически весьма активная часть гормонального гомеостаза, в продукции и саморегуляции которых главная роль отводится гипофизарно-надпочечниковой системе. В коре надпочечников синтезируется кортизон — биологически неактивное соединение, которое в печени превращается в активное — гидрокортизон (кортизол).

У взрослого человека за сутки вырабатывается 10—30 мг кортизола, в условиях стресса (различных перегрузок, травм, инфекций и др.) это количество может возрастать в 10 раз (до 250 мг). Потребность организма в кортизоле неравномерна в течение суток и зависит от активации обменно-ферментативных процес-

сов — основная его часть реализуется в дневной (особенно утром и в середине дня) период и лишь 1/10 — в ночное время.

Назначая глюкокортикоидные препараты, необходимо каждый раз предпринимать усилия, чтобы избежать возможных нежелательных реакций (табл. 7).

Табл. 7. Нежелательные реакции при применении глюкокортикоидов

Системы, органы и физиологические эффекты	Нежелательные реакции
Кожа	Кровоизлияния, угри, стрии, истончение кожи, атрофия кожи и подкожной клетчатки при внутримышечном введении
Костно-мышечная система	Остеопороз, патологические переломы, компрессионные переломы позвонков, асептический некроз головки бедренной кости. Миопатии
Эндокринная система	Задержка полового созревания, угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, замедление роста у детей, нарушение менструального цикла (вторичная аменорея), стероидный диабет
Регенерация Метаболические отклонения	Нарушение заживления ран Гипергликемия, гиперлипидемия, повышение аппетита, кушингоидный синдром, отрицательный азотистый баланс
Водно-электролитный обмен Глаза	Задержка натрия и воды, гипокалиемия, отеки Глаукома, задняя субкапсулярная катаракта, экзофтальм
Желудочно-кишечный тракт	Стероидные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечения, перфорация, эзофагит, диспепсия, панкреатит
Сердечно-сосудистая система	Гипертензия
Центральная нервная система	Неустойчивое настроение, психоз, синдром псевдоопухли мозга, гиперосмолярная кома
Иммунитет	«Смазывание» клинической картины инфекций, активация туберкулеза и других инфекций

Проявление нежелательных реакций связано с продолжительностью глюкокортикоидной терапии, предрасположенностью к ним, наличием факторов риска — гипертензии, язвенной болезни желудка, избыточной массы тела, остеопороза. По времени развития они могут быть ранними или поздними (табл. 8).

Табл. 8. Условия возникновения нежелательных реакций при использовании глюкокортикоидов (Voupras et al., 1993)

Условия возникновения	Нежелательные реакции
В начале лечения, избежать их появления невозможно	Нарушение сна. Эмоциональная лабильность. Повышение аппетита. Повышение массы тела
У больных, относящихся к группам риска	Гипертензия. Гипергликемия (вплоть до развития диабета). Ульцерогенный эффект. Угревая сыпь
При поддерживающей или интенсивной терапии (риск снижается при использовании минимальных доз и щадящих режимов)	Кушингоидный синдром. Угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Инфекционные осложнения. Остеонекроз. Миопатии. Нарушение заживления ран
Поздние реакции (возможно, дозозависимые)	Остеопороз. Атрофия кожи. Катаракта. Атеросклероз. Задержка роста. Жировое перерождение печени
Редкие и непредсказуемые осложнения	Психоз. Синдром псевдоопухоли мозга. Глаукома. Эпидуральный липоматоз. Панкреатит

Характеристика глюкокортикоидных препаратов. По времени полужизни в организме глюкокортикоиды условно делятся на короткоживущие: кортизон и гидрокортизон — 8—12 ч, преднизолон, метилпреднизолон — 12—36 ч; среднеживущие: триамцинолон, парамазотон — 24—48 ч; долгоживущие: бетаметазон, дексаметазон, беклометазон — 36—54 ч.

Практически в той же последовательности нарастает глюкокортикоидная активность приведенных препаратов и угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

В связи с этим при длительной терапии необходимо отдать предпочтение короткоживущим препаратам (преднизолону или медролу), однако они обладают и большей минералокортикоидной активностью.

Глюкокортикоиды подразделяются на следующие группы:

- глюкокортикоиды, которые при приеме внутрь быстро всасываются в верхних отделах тонкого кишечника, создавая максимальную концентрацию в крови через 0,5—1,5 ч;
- сукцинаты, гемисукцинаты и фосфаты водорастворимых глюкокортикоидов, вводимых внутривенно, обладают быстрым и сравнительно кратковременным эффектом;
- ацетаты, ацетониды — мелкокристаллические суспензии глюкокортикоидов, нерастворимы в воде (предназначены для введения внутрь суставов, в суставные сумки, синовиальные влагалища, рубцы и реже внутримышечно), медленно всасываются с началом действия через 24—48 ч и общей продолжительностью до 4 нед.

Гидрокортизон как природный глюкокортикоид обладает в 4 раза более слабым противовоспалительным действием по сравнению с преднизолоном, как минералокортикоид превосходит его. Применяется главным образом для заместительной терапии.

Ф о р м а в ы п у с к а:

— гидрокортизона ацетат, суспензия в ампулах — 25 мг/мл для внутримышечного введения, введения в суставные сумки и др.;

— гидрокортизона гемисукцинат, сухое вещество или раствор в ампулах — 100 и 500 мг (солу-кортеф, гидрокортизон-тева).

Преднизолон — синтетический глюкокортикоид.

Ф о р м а в ы п у с к а:

— таблетки — 5, 10, 20 и 50 мг;

— преднизолон натрия фосфат, ампулы — 30 мг/мл;

— преднизолон гемисукцинат (солу-декортин), порошок в ампулах — 25, 50 и 250 мг;

— преднизолон ацетат, суспензия в ампулах — 25 и 50 мг.

Метилпреднизолон — глюкокортикоидная активность на 20 % выше, чем у преднизолонa, минимальный ulcerогенный побочный эффект. Обладает способностью подавлять перекисное окисление.

Ф о р м а в ы п у с к а:

— таблетки — 4, 16, 32 и 100 мг (медрол, метипред, урбазон);

— метилпреднизолонa сукцинат, сухое вещество во флаконах — 40, 125, 250, 500 и 1000 мг (метипред, солу-медрол);

— метилпреднизолонa ацетат, суспензия во флаконах — 40 мг (депо-медрол, метипред).

Триамцинолон — фторированный глюкокортикоид, действие на 20 % сильнее, чем у преднизолонa.

Ф о р м а в ы п у с к а:

— таблетки — 2, 4, 8 мг (полькортолон, кенакорт, берликорт);

— триамцинолона ацетонид, суспензия в ампулах — 40 мг/мл (кеналог).

Дексаметазон — фторированный глюкокортикоид, обладает в 7 раз более сильным противовоспалительным действием, чем преднизолон, стимулирует синтез сурфактанта в альвеолах.

Ф о р м а в ы п у с к а:

— таблетки — 0,5 и 1,5 мг (кортидекс, дексазон, даксин);

— дексаметазона фосфат натрия, ампулы — 4 мг/мл (дексазон, дексабене, сондекс).

Бетаметазон — фторированный глюкокортикоид, по силе и длительности действия близок к дексаметазону.

Ф о р м а в ы п у с к а:

— таблетки — 0,5 мг (целестон);

— бетаметазона динатрия фосфат, ампулы — 3 мг/мл (целестон), может вводиться внутривенно, субконъюнктивально;

— бетаметазона ацетат, ампулы по 1 мл и флаконы по 5 мл — 3 мг/мл (целестон хронодозе);

— бетаметазона динатрия фосфат и дипропионат, ампулы по 1 мл суспензии, содержащие 7 мг бетаметазона, включающего 2 мг быстро всасывающегося фосфата и 5 мг медленно всасывающегося дипропионата (дипроспан, флостерон).

Применение глюкокортикоидов при аллергических болезнях. Терапия глюкокортикоидами подразделяется на заместительную и противовоспалительную.

Заместительная терапия восполняет недостающий эндогенный кортизол на фоне недостаточности коры надпочечников. Препаратом выбора при такой терапии является гидрокортизон — средство, наиболее близкое к кортизолу.

Среди перечня нежелательных реакций при долговременной терапии глюкокортикоидами заслуживает внимания *вторичная недостаточность надпочечников*. Прогнозировать недостаточность надпочечников можно в следующих случаях:

1. При длительной поддерживающей терапии преднизолоном или медролом до 5 мг/сут, гидрокортизоном до 25 мг/сут угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы маловероятно.

При применении преднизолона, медрола в более высоких дозах (40 мг в сутки) более 10 дней может сформироваться недостаточность коры надпочечников, для восстановления которой требуется иногда 6 и более месяцев. Следует учитывать при этом и время приема преднизолона, медрола, например, вечерний прием в количестве 5 мг этих препаратов более опасен, чем 20 мг в утреннее время.

Можно с большой вероятностью прогнозировать наличие недостаточности надпочечников у тех лиц, которые лечились

фторированными глюкокортикоидами длительное время (триамцинолон, дексаметазон).

2. Признаки недостаточности коры надпочечников могут появиться у пациентов вскоре после отмены глюкокортикоидов — через 2—7 дней или через несколько месяцев после окончания курса лечения. Последняя ситуация может быть спровоцирована стрессовой нагрузкой (вследствие травмы, инфекции, операции, родов и др.).

Недостаточность надпочечников (синдром отмены глюкокортикоидов) проявляется недомоганием, вялостью, быстрой утомляемостью, болью в мышцах, обострением основного заболевания. На этом фоне вероятность недостаточности надпочечников повышается при тахикардии, понижении артериального давления.

Чтобы предупредить недостаточность коры надпочечников, необходимо принять следующие меры.

Пациентам с прогнозируемой недостаточностью надпочечников во время стрессовой ситуации (травмы, операции, роды, повышение температуры тела) в профилактических целях показана заместительная терапия — внутримышечное введение гидрокортизона в дозе 25 мг/сут.

Если при этом наблюдаются клинические проявления недостаточности надпочечников, то доза гидрокортизона может повышаться до стрессовой потребности (250 мг/сут) в сочетании с капельным введением кровезаменителей до 1,5 л на фоне комплексной терапии.

Противовоспалительная терапия может проводиться в разных режимах как инициирующая (индукция ремиссии), долговременная, альтернативная, пульс-терапия, антиэметическая терапия, ингаляционная долговременная терапия.

Противовоспалительный эффект глюкокортикоидов обусловлен рядом факторов.

1. Глюкокортикоиды, проникая через мембрану клеток, в цитоплазме связываются со специфическим рецептором, образуя активированные комплексы, стимулируют в ядре клетки образование информационной ДНК, обеспечивающей синтез различных регуляторных белков, включая и липокортин. Последний ингибирует фермент фосфолипазу A_2 , что приводит к снижению синтеза простагландинов, лейкотриенов, активаторов воспалительной реакции.

2. Глюкокортикоиды, стабилизируя мембраны клеток, внутриклеточных органелл, микросом, снижают проницаемость капилляров, тормозят миграцию нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления, угнетают пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, снижают цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, активацию Т-хелперов.

3. Глюкокортикоиды тормозят взаимодействие иммуноглобулинов с тучной клеткой, ингибируя высвобождение биологически активных веществ. Они также подавляют синтез «противовоспалительных» цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухолей.

Предлагаемые режимы противовоспалительной терапии позволяют максимально избежать побочных реакций.

Иницирующая терапия (индукция ремиссии) проводится медролом в расчете на оптимальный противовоспалительный эффект в дозе 0,8 мг метилпреднизолона на 1 кг массы тела в день, т.е. для пациента массой 60 кг потребуется прием 16 мг утром, в обед и вечером — всего 48 мг в сутки. В зависимости от клинической ситуации и предполагаемой регрессии заболевания суточная доза медрола может быть и меньшей.

В целом данный режим терапии направлен на переключение максимально выраженной воспалительной реакции на минимальную за максимально короткий период, охватывающий не более 7—10 дней, а чаще 3—4 дня. Например, подобная терапия при лечении токсидермии может быть полностью закончена в эти же дни без специального режима отмены медрола.

Если невозможно полностью отменить медрол в течение 10 дней, переходят на режим долговременной терапии, проведение которой медролом позволяет более успешно избегать нежелательных реакций, чем, например, при лечении полькортолоном, дексаметазоном.

Долговременная противовоспалительная терапия. Суточная доза медрола практически остается такой же, как и при проведении иницирующей терапии, только распределяется она на два приема — утром и в обед.

Долговременная противовоспалительная терапия как вынужденная мера проводится при развитии эозинофильных инфильтратов, после купирования астматического статуса, после купирования токсидермии, развившейся на фоне рецидивирующей крапивницы.

Долговременная терапия может осуществляться в зависимости от ситуации в течение 2 недель или больше, и практически при стабилизации заболевания она проводится в альтернативном режиме.

Альтернативный режим. Сущность проводимого лечения заключается в том, что суточная доза медрола, предусмотренная при долговременной терапии, дается через день, т.е. лечение осуществляется в прерывистом режиме.

В ряде случаев при переходе на альтернативный режим суточную дозу медрола вначале назначают через день в половинной дозе. Например, в первый день 48 мг медрола, во второй —

24 мг и т.д. Затем, если ремиссия остается стойкой, половинная доза полностью снимается.

Альтернативный режим лечения предполагает наличие эндогенного кортизола, обеспечивающего компенсацию заболевания при подобном чередовании медрола через день.

Такое лечение может продолжаться до 3—4 нед. При стойкой ремиссии переходят на режим отмены медрола.

Для предупреждения недостаточности надпочечников — синдрома отмены глюкокортикоидов — в случаях проведения длительного противовоспалительной терапии более 10 дней медролом, преднизолоном в таблетках в дозе более 20—40 мг/сут снижать дозу этих препаратов у больных с наступившим клиническим благополучием нужно поэтапно:

а) если терапия преднизолоном, медролом продолжалась до 2 нед, то доза снижается по 4 мг каждую последующую неделю;

б) если терапия преднизолоном, медролом продолжалась более 2 нед, то доза снижается по 4 мг каждые две недели.

У больных бронхиальной астмой снижение дозы пероральных глюкокортикоидов на 4 мг возможно за одну неделю на фоне перехода на режим применения ингаляционных глюкокортикоидов.

Во избежание системного действия глюкокортикоидов, где это возможно, отдается предпочтение местному их применению и препаратам, которые могут всасываться в минимальных количествах (ингаляционные глюкокортикоиды — будезонид, флутиказон; элоком при нанесении на кожные покровы).

Пульс-терапия — вынужденная мера при различных urgentных ситуациях. Может применяться в составе комплексной терапии при второй или третьей стадии астматического статуса, при выведении из анафилактического шока.

Пульс-терапия осуществляется в виде внутривенных инфузий солу-медрола, доза которого может составлять 0,5—1,0 г в сутки в течение 1—2—3 дней с последующей полной отменой препарата.

За больными при этом осуществляется постоянное наблюдение (наибольшую угрозу представляет изменение артериального давления и экстрасистолия). Пульс-терапия до 500 мг может осуществляться солу-медролом с осторожностью (при необходимости) лицам старше 50 лет.

Ингаляционные глюкокортикоиды при бронхиальной астме позволяют создать оптимальную противовоспалительную концентрацию в очаге воспаления и исключить системные нежелательные реакции при условии соблюдения правил их применения (с помощью спейсеров и полоскания полости рта после впрыскивания препарата).

Ингаляционные глюкокортикоиды не используются для купирования приступов удушья, они предназначаются для противовоспалительной, противоаллергической, антипролиферативной терапии при аллергических ринитах и бронхиальной астме (см.).

Беклометазон для ингаляций используется в дозе от 200 до 1600 мкг/сут, интраназально по 100 мкг 2 раза в день в каждую ноздрю.

Ф о р м а в ы п у с к а:

— дозированные аэрозоли — в одной дозе 50, 100 (альдецин, бекотид, бекломет) и 250 мкг (беклокорт форте, беклофорт) беклометазона дипропионата;

— бекодиск — оригинальная форма выпуска беклометазона в виде пудры в разовых дозах 100 и 200 мкг, ингалируется с помощью дискхалера;

— дозированные аэрозоли для интраназального применения по 50 мкг беклометазона дипропионата (альдецин, беконазе, бекломет-назаль).

Флунизолид — фторированный глюкокортикоид, для ингаляций используется в дозе 1000 мкг/сут, интраназально — по 50 мкг в каждую ноздрю 2 раза в день.

Ф о р м а в ы п у с к а:

— флунизолид в виде дозированного аэрозоля со спейсером — 250 мкг (ингакорт);

— дозированный ингалятор для интраназального применения, один вдох 25 мкг флунизозида (синтарис).

Будезонид — негалогенизированный глюкокортикоид.

Ф о р м а в ы п у с к а:

— будезонид в виде дозированного аэрозоля, один вдох 50 и 100 мкг (пульмикорт) и 200 мкг (бенакорт);

— будезонид в виде дозированного интраназального ингалятора, в одной дозе 50 мкг (ринокорт).

Флутиказон — препарат, имеющий высокий аффинитет к глюкокортикоидным рецепторам, превосходит будезонид в 2 раза.

Ф о р м а в ы п у с к а:

— фликсотид — дозированный аэрозоль, содержащий в одной дозе 25, 50, 125 и 250 мкг флутиказона;

— фликсоназе — дозированный интраназальный ингалятор, содержащий в одной дозе 50 мкг флутиказона.

Триамцинолон — фторированный глюкокортикоид.

Ф о р м а в ы п у с к а:

— в виде дозированного аэрозоля со встроенным спейсером (азмакорт). Содержит в одной дозе 100 мкг триамцинолона ацетонида;

— в виде дозированного аэрозоля для интраназального применения (назакорт). В одной дозе 55 мкг триамцинолона ацетонида.

Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия включает применение различных групп препаратов, таких как антихолинергические средства (см. Аллергический ринит), β -агонисты (см. Бронхиальная астма), метилксантины, холинолитики, отхаркивающие средства (см. Хронический бронхит), симпатомиметики.

Симпатомиметики

История применения симпатомиметиков начинается с 1926 г., когда были синтезированы эфедрин и адреналин. Однако научно обоснованная концепция их применения связана с работами Ahlquist, который впервые высказал предположение о существовании рецепторов α и β , демонстрирующих столь разнообразные физиологические эффекты в ответ на воздействие одних и тех же катехоламинов.

Это предположение подтвердилось открытием α -адренорецепторов в гладкой мускулатуре кровеносных сосудов, миокарда, ЦНС, печени, дистальных отделах органов дыхания.

β_1 -адренорецепторы заложены в структурах сердца. β_2 -адренорецепторы преобладают в средних, мелких бронхах, эпителиальных клетках, железистых структурах, тучных клетках дыхательных путей.

Наряду с этим максимальная плотность β_2 -адренорецепторов отмечается в средних и особенно мелких бронхах, они преобладают над α -адренорецепторами. Однако количественно и качественно β_2 -адренорецепторы меняются в условиях нормы и патологии. Наблюдается феномен десенситизации — уменьшение числа β_2 -адренорецепторов или трансформация их в α -адренорецепторы при длительной стимуляции агонистами.

β_2 -агонисты непосредственно через β -адренорецепторы оказывают спазмолитический эффект, ингибируют выброс ряда воспалительных цитокинов из эпителиальных клеток, макрофагов.

К универсальным симпатомиметикам относятся *адреналин* и *эфедрин*. Препараты этой группы используются при неотложной помощи в случаях развития анафилактического шока — устраняют гипотензию, бронхоспазм, оказывают кардиотоническое действие. Эфедрин как медленно разрушающийся препарат, входя в состав бронхолитина, оказывает не только бронхолитическое, но и деконгестивное (снимает набухание слизистых оболочек) действие.

Изопреналин (новодрин, изупрел, изадрин) оказывает кардиотоническое и бронхолитическое действие.

Максимальный бронхолитический эффект при вдыхании аэрозолей изопреналина наступает через 1—3 мин, продолжается не более 1—1,5 ч, доза на один вдох — 0,5 мг препарата.

Пролонгированная форма в виде сублингвальных таблеток (савентрин) с содержанием 30 мг изопреналина используется в кардиологической практике при лечении блокад (с приступами Адамса—Стокса и др.), при кардиогенном шоке.

К селективным симпатомиметикам относятся салбутамол (вентолин), фенотерол (беротек), тербуталин (бриканил) и пролонгированные формы — салбутамол (волмакс), савентол (сальтос), сальметерол, формотерол.

Салбутамол (вентолин) назначается при нарастающем затруднении дыхания у больных хроническим бронхитом. Это самый безопасный препарат, в легких не трансформируется в метаболит (в отличие от изопреналина и адреналина) с бета-блокирующей активностью.

Бронхорасширяющий эффект салбутамола наступает через 4—5 мин с периодом полувыведения 3—4 ч. При ингаляционном введении только 20 % препарата достигает мелких бронхов, участие которых при возникновении приступов удушья при бронхиальной астме крайне велико. Поэтому использование аэрозольной формы препарата в виде сухой пудры, распыляемой с помощью дискхалера, обеспечивает более глубокое проникновение и большее по удельному весу задержание микрочастиц салбутамола в мелких бронхах.

Новая пролонгированная форма салбутамола в виде таблеток — волмакс с осмотически управляемым механизмом высвобождения препарата с успехом применяется для профилактики ночных приступов бронхиальной астмы, а также в случае обратимой обструкции при хроническом бронхите.

Интал плюс (хромогликат динитрат 1 мг + салбутамол 100 мг) предназначен для лечения больных бронхиальной астмой.

Фенотерол (беротек) — дозированный аэрозоль (1 вдох — 200 мкг) имеет такую же аффинность к β_2 -адренорецепторам, что и салбутамол, однако отличается от последнего в 10 раз большим сродством к β_1 -адренорецепторам. Беротек 100 (1 вдох 100 мкг) обладает меньшими побочными реакциями, как и дитек (0,05 мг фенотерола + 1 мг хромогликата натрия), со стороны сердечно-сосудистой системы.

Тербуталин — 1 вдох — 100 мкг или 250 мкг, бронхолитическое действие продолжается до 4,5 ч.

Пролонгированные формы β_2 -симпатомиметиков позволяют продлить бронхолитический эффект до 12 ч.

Сальметерол (серевент) в дозе 50 мкг 2 раза в сутки обеспечивает более выраженный терапевтический эффект по сравнению с салбутамолом, пролонгированными формами эуфиллина, обладает высокой β_2 -селективностью, превосходит по липофильности в 10 000 раз салбутамол, проникая в мембрану кле-

ток, снижает у больных бронхиальной астмой высокую чувствительность рецепторов слизистой оболочки бронхов к метахолину, гистамину.

Классификация симпатомиметиков приведена в табл. 9.

Табл. 9. Классификация симпатомиметиков

β_2 -адренорецептор (мускулатура средних и мелких бронхов, эпителиальные, тучные клетки)	β_1 -адренорецептор (миокард, проводящая система сердца)	α_1 -адренорецептор (гладкие мышцы кровеносных сосудов, бронхоальвеолярные структуры)	α_2 -адренорецептор (сосудодвигательный центр, мышечные структуры сосудов)
--	--	--	---

Селективные адреномиметики

Селективные бронхолитики: а) короткого действия: сальбутамол (вентолин) — 100 мкг вдох; фенотерол (беротек) — 200 мкг вдох; тербуталин — 250 мкг вдох б) продолжительного действия: волмакс, табл, 8 мг; сальметерол (серевент) — 50 мкг вдох; формотерол — 12 мкг вдох; кленбутерол — табл, 20 мкг	Селективные кардиотоники: добутамин (инотрекс, добужен) — 2,5—10 мкг/кг в 5 % растворе глюкозы. Используются при острой сердечной недостаточности	Селективные симпатомиметики, деконгестанты: мезатон — 1 % раствор; норадреналин — 0,2 % раствор; нафтизин — 0,05 % раствор; галазолин — 0,1 % раствор	Средства, влияющие на центральную симпатомиметическую активность: клофелин — 0,015—0,075 мг 0,01 % раствора. Применяется для лечения гипертонической болезни с мягким течением
Полуселективные адреномиметики Изопреналин, орципреналин			
Широкополостные адреномиметики — адреналин, эфедрин			

Таким образом, симпатомиметики позволяют существенно ослабить пароксизмальные спастические реакции со стороны мелких бронхиальных структур, что имеет большое значение при лечении больных с бронхиальной астмой. При хроническом бронхите эта группа лекарственных средств является не базовой (в отличие от холинолитиков), а лишь симптоматической терапией.

Иммунореабилитация

Реабилитация больных с аллергопатологией осуществляется в процессе диспансеризации пациента: аллергологом аллергологического кабинета с участием пульмонолога — при бронхиальной астме, отоларингологом — при круглогодичных ринитах, дерматологом — при атопическом нейродермите, рецидивирующей крапивнице, гастроэнтерологом — при пищевой аллергии, терапевта территориальной поликлиники по месту жительства пациента.

Реабилитация больных с аллергопатологией — это комплекс мероприятий медикаментозного и немедикаментозного характера, направленных на все фазы аллергических реакций. Среди этих мероприятий все большее внимание привлекает *иммунореабилитация*, связанная с проведением иммунокорректирующей терапии с учетом регистрируемых иммунопролиферативных или иммуносупрессивных реакций со стороны иммунологического гомеостаза.

Как указывает Р.И. Сепиашвили (1998), иммунореабилитация — «это наука, изучающая процессы восстановления функциональной способности иммунной системы до физиологической нормы». В настоящее время выделяют два ее направления:

- 1) специализированную иммунореабилитацию;
- 2) прикладную иммунореабилитацию.

Специализированные иммунореабилитационные мероприятия проводятся в тех случаях, когда симптомы иммунопатологического состояния превалируют в патогенезе заболевания.

Подобная ситуация складывается при трансплантационной болезни, аллергических и аутоиммунных заболеваниях, когда иммунопатология проявляется инфекционным, опухолевым или иммунопролиферативным синдромом (Р.И. Сепиашвили, 1998).

В системе специализированных иммунореабилитационных мероприятий ведущее место принадлежит только иммунологам, а при аллергопатологии — и аллергологам.

Имунокорректирующая терапия включает комплексное использование экстраиммунной терапии (создание макро- и микроэкологического благополучия) и иммунопротекторов в виде различных лекарственных препаратов.

В.С. Ширинский, Е.А. Жук (1991) считают, что столь многообразная апробация различных иммунотропных биологически активных веществ, способных интегрально увеличить нормальный или пониженный гуморальный и клеточный ответ, является отражением рождения новой медицинской специальности — иммунофармакологии. Однако это еще весьма новое направление в медицине и поэтому, приводя перечень лекарственных препара-

ратов (табл. 10) для иммунной коррекции, мы прежде всего отмечаем, что они могут быть использованы при вторичных иммунодефицитах у больных с заболеваниями органов дыхания.

Иммунореабилитационная (экстраиммунная) терапия включает следующие мероприятия.

1. Снижение антигенной (аллергенной) нагрузки на организм:

— устранение контакта с аллергеном;

— гипоаллергенная диета;

— соблюдение санитарно-гигиенического режима по уходу за полостью рта (чистка зубов перед сном, после завтрака, полоскание горла после работы);

— промывание полости носа после работы;

— разгрузочно-диетический режим или слабительные один раз в неделю;

— использование современных экосистем в условиях спелеокомплекса и галокамер.

2. Выведение антигенов (аллергенов) из организма:

— энтеросорбенты (активированные угли, белосорб, пектины);

— подбор продуктов питания, богатых пектиновыми веществами.

3. Лечение хронических очагов инфекции:

— соблюдение режима сбалансированного питания;

— мероприятия, направленные на устранение суперинфекции толстого кишечника (применение биолакта с добавками лизоцима, бифидобактериями) и др.

4. Специфическая иммунотерапия.

5. Биогенные стимуляторы:

— антиоксидантная терапия;

— адаптогены растительного и животного происхождения.

Табл. 10. Характеристика некоторых иммунопротекторов (влияние на иммунную систему человека)

Препарат	Дозировка	Лимфоциты					Макрофаг	IgA
		T	Tx	Tc	NK	B		

Иммуноактивные препараты бактериального происхождения

Рибомунил (бактериальные рибосомы + протеогликаны)	Табл. (250 мкг + 375 мкг)			++	++	+	++
Бронхо-мунал (лизат бак- терий)	Капсула (7 мг)			++	++	+	++

Продолжение табл. 10

Препарат	Дозировка	Лимфоциты					Макрофаг	IgA
		T	Tx	Tc	NK	B		
Биостим (гликопротеин)	2 мг				++	++	+	++
Продигиозан	Ампулы (0,005%— 1,0 мл)	+	+		+	++	++	
IRS-19 (лизат бактерий)	Дозирован- ный аэрозоль для интра- назального применения				+	++	+	+

Иммуноактивные препараты животного происхождения

Т-активин	1,0 мл (100 мкг)	+		++	+		+	
Тималин	10—20 мг в/м	++	+	+	+	+	+	
Вилозен	Капли (5—7) в нос 3 раза в день	+		++			+	
Интерферон	Капли (5) в нос 4—5 раз в день		+		++	+	+	
Миелопид- В-активин	2 мг/м ² п/к, в/в					++		

Синтетические иммуноактивные вещества

Левамизол	1—2,5 мг/кг	+		++	+		+	
Ликопид	Табл., 1—2 мг сублингвально	+				++	++	
Неовир	12,5% раствор. Ампулы (2 мл—250 мг)	++			++		++	
Метилурацил	0,5 г 4 раза в сутки			+		+	+	+
Витамины:								
Е	5% раствор — 50 мг	+	+		+		+	
А	Капсулы, 33000 МЕ					+	+	++
С	5 % раствор, 0,1—3,0 г	+				+	+	+

Среди приведенных выше иммуностимуляторов наибольшего внимания заслуживают те из них, которые позволяют снизить частоту обострений заболевания и уменьшить склонность к бактериальным и вирусным воспалительным реакциям.

Рибомунил содержит бактериальные рибосомы (*Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*) и протеогликаны мембранной части (*Klebsiella pneumoniae*). Разовая доза состоит из 3 таблеток. Принимают утром натощак: в первые 3 нед ежедневно в первые 4 дня, в последующие 2—5 мес в первые 4 дня каждого месяца. Рибомунил показан часто болеющим простудными заболеваниями или при хроническом бронхите с частыми обострениями инфекционно-воспалительного генеза.

Бронхо-мунал — лиофилизированный бактериальный лизат (*Haemophilus pneumoniae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes viridans*, *Neisseria catarrhalis*). Принимают по 1 капсуле (7 мг) 1 раз в день в течение первых 10 дней месяца (до 3 мес). Препарат назначают в составе комплексной терапии с первого дня обострения.

IRS-19 — дозированный аэрозоль для интраназального применения, используется для профилактики и лечения воспалительных заболеваний ЛОР-органов и органов дыхания. Профилактически назначают по два впрыскивания в сутки в каждую ноздрю до 1—2 нед, в лечебных целях до исчезновения симптомов инфекции. *IRS-19* — это лизат *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Gaffka tetragena*, *Neisseria*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella*, *Haemophilus influenzae*.

Неовир — супериндуктор интерферонов при вирусной инфекции, при хламидийной инфекции применяется в виде внутримышечных инъекций — 250 мг 2 раза в неделю (до 5 инъекций).

Ликопид — новый синтетический препарат природного происхождения, усиливает ослабленную иммунную реакцию или, наоборот, сглаживает неадекватно сильный иммунный ответ, ослабляет аутоиммунный процесс. Открыт в Институте биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, не обладает побочными эффектами, снижает частоту обострений при хронических заболеваниях легких. Препарат представляет собой основную структурный фрагмент клеточной стенки практически всех известных бактерий. Действующее вещество — N-ацетилглюкозаминил-1-4-N-ацетилмурамоил-аланил-D-изоглутамин. Применяется сублингвально в дозе 1—2 мг в сутки в течение 10 дней.

Т-активин вводится подкожно по 1 мл (100 мкг) ежедневно в течение 5—10 дней. Можно продолжать поддерживающую терапию один раз в 3—5 дней в течение месяца. Повторные курсы через 10—14 дней. Препарат показан при недостаточно эффективной противовоспалительной терапии при хроническом бронхите даже в случае нормального содержания Т-лимфоцитов и особенно при тенденции к снижению их.

Тималин назначают внутримышечно по 10—20 мг ежедневно в течение 5—10 дней при значительном снижении количества Т-лимфоцитов.

Метилурацил, или нуклеинат натрия, назначают при умеренном снижении уровня Т- и В- клеток, при тенденции к снижению содержания лейкоцитов периферической крови.

* * *

Перечисленное множество лекарственных препаратов, используемых при различных типах аллергических реакций, требует от врача тщательного определения целесообразности их назначения и точного выбора средства в каждом конкретном случае.

На различных этапах лечения при *реагиновом типе* аллергической реакции врач отдает предпочтение монотерапии как экономически более оправданной и позволяющей избежать побочных реакций, связанных с полипрагмазией. Монотерапия предпочтительна при длительных курсах лечения и возможна там, где в условиях альтернативного выбора медицина располагает фармакологическими средствами, отличающимися высокой терапевтической эффективностью.

При *реагиновом типе* реакции устранение контакта с аллергеном и проведение СИТ резко сокращают объем лекарственной терапии.

Так, при поллинозах с преобладанием ранней фазы аллергической реакции антигистаминные средства второго поколения (кларитин или кестин), при наличии ранней и поздней реакции — антигистаминные и интал (в виде разных форм, предназначенных для шокового органа) позволяют полностью обеспечить больному высокую степень свободы. В тех ситуациях, где выражена пролиферативная, воспалительная, клеточная реакция, в качестве альтернативы требуется применение более сильных противовоспалительных средств (тайлед, аколат или глюкокортикоиды). Противовоспалительная активность, например, глюкокортикоидов при бронхиальной астме не должна вызывать супрессии надпочечников, поэтому следует отдать предпочтение аэрозольным формам и более современным средствам доставки препарата с использованием спейсера, небулайзера. Конечно, в случае присту-

пов удушья при бронхиальной астме либо при цитотоксическом или иммунокомплексном типе аллергической реакции требуется применение быстродействующих препаратов и часто ограничиться монотерапией невозможно. Комплексный подход в лечении той или иной аллергической болезни приводится при описании каждого конкретного аллергического заболевания.

В условиях сочетания *клеточного и цитотоксического типа реакции*, при сочетании с *иммунокомплексным типом* (прогрессирующая инфекционно-зависимая астма, астматический статус и др.) в составе комплексной терапии важное место занимают препараты, обладающие супрессивным эффектом на иммунологические реакции. С этой целью чаще используют глюкокортикоиды, которые оказывают также противовоспалительное, антипролиферативное действие. В зависимости от ситуации глюкокортикоиды могут назначаться при острых аллергических реакциях в виде пульс-терапии в больших дозах (до 1,0 г солу-медрола) или в виде энтеральной курсовой терапии, продолжительность которой при развитии, например, эозинофильных инфильтратов может достигать от 1 до 2—3 мес.

Накануне вынужденного применения глюкокортикоидов при инфекционно-зависимой астме, астматическом бронхите больной должен быть обследован у аллерголога. При предполагаемом снижении функции надпочечников таким больным проводится терапия, направленная на ее активизацию с помощью препаратов солодки (глицирам), оротата калия, галаскорбина, этимизола, эуфиллина и др. Если этого недостаточно, то целесообразно в составе комплексной терапии назначение препаратов передней доли гипофиза: кортикотропина внутримышечно — 40 ЕД 1 раз в сутки до 5 дней или синактена — 2 мг капельно в 250 мл изотонического раствора 1 раз в 3 дня, всего 3—5 вливаний в зависимости от самочувствия больного.

При отсутствии у больного аллергии к лекарственным веществам и наличии подострого или хронического течения заболевания при *цитотоксическом типе реакции* возможно сочетание глюкокортикостероидов с нестероидными противовоспалительными средствами (производными фенилпропионовой кислоты — ибупрофеном, напроксеном; фенилуксусной кислоты — вольтареном, ортофеном; индолуксусной кислоты — индометацином и др.) или иммунодепрессантами (имураном, циклофосфаном и др.).

При остром или подостром течении аллергического (с проявлением токсидермии) или аутоиммунного (с проявлением полиморфной экссудативной эритемы) заболевания показаны энтеросорбенты, дезинтоксикационная терапия, включающая плазмозамещающие (реополиглюкин — 10 мл/кг или реоглюман —

10 мл/кг), солевые растворы (раствор Рингера—Локка или «Ди-соль», «Трисоль», «Лактасол»). Общий объем введенной жидкости в сочетании с введением фуросемида (1 % раствор — 1 мл) у пациентов при отсутствии сердечной недостаточности может достигать 1,5—2 л в сутки.

Важно проведение антиоксидантной терапии — витамин С, таблетки — 50 мг, 3 раза в сут, 1 мл 5 % раствора внутримышечно, токоферола ацетат — 50 мг 2 раза в сутки, натрия тиосульфат — 10 % раствор по 1 столовой ложке 3—4 раза в день, липостабил — 1 капсула 2 раза в сутки, эссенциале — 2 капсулы 3 раза в сутки.

Иммунокорректирующая терапия назначается на фоне улучшения состояния больных. Выбор иммунокорректирующих препаратов зависит от изменения иммунограммы. При остром течении заболевания (синдромы Лайелла, Стивенса—Джонсона) иммуномодуляторы не применяются.

При преимущественном Т-клеточном иммунодефиците коррекция осуществляется левамизолом, тималином, Т-активином, тимозином, тимостимулином, нуклеинатом натрия, витаминами Е, А, С, метилурацилом.

Коррекция β -клеточных дефицитов проводится продигнозаном, пирогеналом, миелопидом с помощью гамма-глобулина, переливания нативной плазмы и др.

При дисфункции системы фагоцитоза назначаются витамины С, А, метилурацил, элеутерококк, женьшень, спленин, лизоцим, левамизол и др.

ЧАСТНАЯ АЛЛЕРГОЛОГИЯ

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

Ринит — воспаление слизистой оболочки полости носа, сопровождающееся следующими симптомами (двумя или более): заложенностью носа, ринореей, чиханьем и зудом (в большинство дней в году).

Анатомо-физиологические и клинико-экспериментальные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи верхних и нижних отделов органов дыхания, о наличии общих причинно-следственных связей между патологией со стороны верхних дыхательных путей — аллергическим ринитом и формированием бронхиальной астмы.

Это обусловлено тем, как указывают Г.З. Пискунов с соавт. (1997), что полость носа и бронхиальное дерево являются общей системой при контакте с воздушным потоком окружающей среды и экологическими факторами — различными аллергенами и триггерами (окислами азота, сернистым ангидридом, озоном и др.). Им противостоят цилиарно-транспортная система самоочистки с бокаловидными железами, выделяющими более вязкий секрет, чем секрет желез слизистой оболочки носа и бронхов, сложная и многоцелевая система иммунитета с продуцированием IgE, IgA, с клетками неспецифической (макрофаги-моноциты, микрофаги-нейтрофилы, эозинофилы) и специфической защиты (Т- и В-лимфоциты), факторами гуморальных реакций (интерлейкины, лейкотриены, простагландины).

Б.М. Блохин (1997) поэтому считает, что при наличии столь многочисленных данных об этиопатогенетической связи заболеваний верхнего и нижнего отделов дыхания некорректно, например, рассматривать atopическую бронхиальную астму как осложнение аллергического ринита, а нужно трактовать их как единую болезнь.

А.Г. Чучалин (1998) справедливо замечает, что эти заболевания являются производными atopической болезни.

Классификация

Классификация ринита (согласно Отчету международного консенсуса по диагностике и лечению ринита, — «Рос. ринология». 1996. № 4)

Аллергический ринит:
сезонный;
круглогодичный.

Инфекционный ринит:

острый;
хронический.

Другие:

идиопатический;
профессиональный;
гормональный;
медикаментозный;
вызванный веществами раздражающего действия;
пищевой;
психогенный;
атрофический.

Заболееваемость

По данным статистической отчетности, в Республике Беларусь в 1997 г. было зарегистрировано 8446 случаев (93,0 на 100 000) аллергического ринита. В структуре аллергических заболеваний аллергический ринит практически преобладает и может достигать 80 % (Н.И. Ильина, 1997). Очень высока сочетаемость аллергического и неаллергического ринита с бронхиальной астмой — 87 %. Наряду с этим сезонный ринит (сенсibilизация к пыльцевым аллергенам) встречается в 2—3 раза реже по сравнению с круглогодичным. По мнению Б.М. Блохина (1997), трансформация круглогодичного ринита наблюдается более часто, чем сезонного. Данная проблема крайне актуальна в возрасте 13—17 лет — у подростков в 59 % случаев аллергический ринит предшествует развитию бронхиальной астмы.

Этиопатогенез

IgE-зависимая активация тучных клеток и высвобождение из их гранул гистамина, триптазы, лейкотриенов В₄ и С₄, простагландинов D₂, фактора активации тромбоцитов оказывает сосудорасширяющее действие, что приводит к изменению реологических свойств крови в регионарной микроциркуляции и развитию отека слизистой оболочки (см. Реагиновый тип повреждения тканей).

Б.М. Блохин (1997) отмечает, что при сезонных ринитах преобладает ранняя фаза аллергической реакции, связанная с биологически активными веществами (гистамином и гистаминоподобными продуктами), тогда как при круглогодичном — поздняя фаза, на фоне которой отмечается избыток клеточной инфильтрации. Последняя в меньшей мере, но также актуальна и при сезонном рините. При этом наблюдается локальное скопление воспалительных клеток CD₄, CD₂₅⁺ (Т-лимфоцитов), эозинофилов, базофилов, нейтрофилов. В активации и формировании кле-

точных инфильтратов при аллергических ринитах определенную роль играют цитокины. ИЛ-4 не только помогает включению В-лимфоцитов в продукцию IgE, но и стимулирует созревание тучных клеток, а ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6 способствуют дифференциации и созреванию эозинофилов, высвобождению ими медиаторов, увеличению продолжительности жизни их в тканях. Активация эозинофилов и тканевая инфильтрация их в слизистой оболочке дыхательных путей особенно ярко прослеживаются при сочетании круглогодичного ринита и бронхиальной астмы на фоне увеличения количества CD₂₅ (Т-лимфоцитов, имеющих рецептор к ИЛ-2), а также CD₄ (Т-лимфоцитов, имеющих рецептор к ИЛ-5).

Ряд медиаторов эозинофилов, выделяемых из секретируемых гранул, — большой основной протеин, эозинофильный катионный протеин, эозинофильная пероксидаза и др., каждый из которых имеет определенное значение в защите от различных паразитарных инфекций, при избыточном их накоплении обладает способностью к повреждению ворсинчатого эпителия слизистой оболочки органов дыхания и повышению ее гиперреактивности. Активированные эозинофилы, выбрасывая группу родственных веществ семейства лейкотриенов (LTC₄), тромбоцитарноактивирующие факторы и цитокины, могут вызывать спастические сокращения гладкомышечных структур, которые развиваются более медленно, чем на фоне выброса гистамина, и не поддаются лечению антигистаминными препаратами.

Клинические проявления

Поллиноз (пыльцевая аллергия, сенная лихорадка, сенной насморк) — одна из разновидностей атопии, которая часто проявляется с молодого возраста, встречается у 8—16 % населения, имеет яркий сезонный характер — совпадает с периодом цветения растений и в зависимости от сенсибилизации возникает в определенный период появления пыльцы в воздушной среде, т.е. взаимосвязана с календарем цветения растений в различных регионах проживания пациентов (табл. 11, см. также Аллергены).

Заболевание проявляется ринитом (жжение, зуд, щекотание в полости носа), конъюнктивитом (слезотечение с ощущением инородного тела, резь в глазах, светобоязнь на фоне яркой гиперемии и отека слизистой оболочки глаз), возможно развитие крапивницы, отека Квинке, дерматита на открытых участках кожных покровов, меньероподобного синдрома.

Симптомы поллиноза могут сопровождаться картной «пыльцевой интоксикации»: неврозоподобным синдромом (повышенной утомляемостью, раздражительностью, плаксивостью, бессонницей), чувством дискомфорта с головокружением, подташниванием.

Табл. 11. Примерный календарь цветения растений и время проявления поллиноза в Беларуси

Вид растения	Сроки цветения
Деревья:	
осина, тополь	16—30 апреля
ольха, орешник, ива	16—25 апреля
береза, клен	1—15 мая
дуб	20—23 мая
сосна	24 мая—4 июня
липа	18 июня—2 июля
Злаковые травы:	
овсяница, ежа, пырей	5—25 июля
лисохвост, райграс	5—26 июня
посо, рожь, ячмень	1—20 июня
кукуруза	5—20 июля
Сорные травы:	
лебеда, полынь	Конец июля—август

Пыльцевая гайморопатия при обзорной рентгенографии определяется как двустороннее затемнение гайморовых пазух, при этом отделяемое из носа незначительно, без примеси бактериального содержимого.

При поллинозе возможно поражение урогенитального тракта — вульвит, цистит (А.Д. Адо и др., 1973; Н.Д. Беклемишев с соавт., 1974), расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта — аллергические энтеропатии, аллергический гастрит (боли в животе в сочетании с крапивницей, диарея, тошнота, иногда рвота), обусловленные приемом пищевых продуктов с примесью пыльцы растений.

Аллергический круглогодичный ринит. Как отмечает Н.В. Адрианова (1984), при круглогодичном аллергическом рините периодические перерывы контакта с бытовыми аллергенами (см. Аллергены) на несколько часов недостаточны для обратного развития морфологических и функциональных изменений в структурах слизистой оболочки полости носа. Высказывается мнение, что при аллергических круглогодичных ринитах основными реагирующими образованиями на различные биологически активные вещества являются сосуды, а не гладкомышечные клетки. В данном случае наряду с реакциями на антигенные агенты высокая чувствительность к неатопическим факторам — триггерам окружающей среды (холодный воздух, окислы азота и др.). Наряду с этим наблюдается и выраженная вегетативная дисфункция с преобладанием холинергических механизмов. Поэтому при фи-

зической нагрузке, сопровождающейся активацией симпатических реакций, отмечается уменьшение носовой обструкции.

Клинически проявляется персистирующим течением и более выраженной обструкцией носового дыхания, что приводит к некоторому снижению (примерно на 14 %) объема легочной вентиляции. Обструкция носового дыхания более заметна в горизонтальном положении и в ночное время, при этом отмечается покашливание, поперхивание, периодически ощущение тяжести в грудной клетке, переходящие в ряде случаев сухие хрипы при отсутствии конъюнктивита.

При симметричности поражений площадь их несколько иная, чем при сезонном аллергическом рините, т.е. наряду с ринитом отмечаются признаки трахеита с эпизодическими проявлениями бронхиальной гиперреактивности.

При круглогодичном аллергическом рините нет симптомов «бытовой интоксикации» (в отличие от симптомов «пыльцовой интоксикации» при сезонном рините), но возможны проявления атопического дерматита.

Профессиональные аллергические риниты — риниты, часто возникающие у работающих в контакте с производственными аллергенами в виде аэрозолей. Промышленные аллергены могут быть:

— растительными (в составе пыли льна, хлопка, мучных изделий, в производстве табака, натурального шелка — папилонажная пыль, в составе масел из хлопковых семян, касторовых бобов);

— эпидермальными (в птицеводческих хозяйствах, на кожевенных фабриках, заводах по обработке шерсти);

— химическими в виде гаптенов (в производстве лекарственных препаратов, различных соединений хрома, никеля, кобальта, титана).

При профессиональных аллергических ринитах четко прослеживается аллергический анамнез — явления ринита (часто и конъюнктивита) возникают на работе, исчезают в выходные дни, во время отпуска. Подобным аллергическим реакциям могут предшествовать дерматиты, уртикарные высыпания на открытых участках кожных покровов (кистей, шеи, лица) в местах наибольшего воздействия аллергенов. При наличии на производстве сильных аллергенов на фоне ринита может быстро сформироваться профессиональная бронхиальная астма.

Многие химические соединения типа гексаметилендиамина, парафенилендиамина способны вызвать как аллергические, так и ложноаллергические реакции. Последние обусловлены способностью некоторых химических веществ на неспецифической основе индуцировать выброс из тучной клетки биологически ак-

тивных веществ. Готовность к псевдоаллергическим реакциям особенно часто наблюдается у пациентов с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы, нейроэндокринными расстройствами.

Инфекционный хронический ринит похож на аллергический, однако он не имеет четкой иммунологической стадии в своем развитии (Н.В. Адрианова, 1984). В анамнезе часто прослеживаются перенесенные инфекционные заболевания верхнего отдела дыхательного тракта (ОРВИ и др.). Это ринит, на фоне которого часто отмечается инфильтративная клеточная пролиферация с проявлением диффузной гипертрофии слизистой оболочки носа или локальной в виде полипов, которые в отчете международного консенсуса по диагностике и лечению ринита выделены в отдельную дифференциальную группу под названием полипоз. Однако мы сочли необходимым в плане дифференциальной диагностики инфекционный хронический ринит привести в табл. 12.

Идиопатический ринит. Характеризуется отсутствием IgE-зависимости, переключением на липоксигеназный путь образования простагландинов, высокой продукцией лейкотриенов — факторов, предрасполагающих к развитию в слизистой оболочке органов дыхания эозинофильных инфильтратов, формированием неспецифической бронхиальной гиперреактивности, высоким риском трансформации в бронхиальную астму, наличием триады — повышенной чувствительности к аспирину (группе нестероидных противовоспалительных препаратов), полипозного синусита и астмы.

Идиопатический «холодовый» ринит обусловлен увеличением содержания криоглобулинов — белков, которые при понижении регионарной температуры тела в местах наибольшего воздействия низких температур (слизистая оболочка передних отделов носа, губ, кожные покровы щек, носа, кистей) изменяют свои агрегационные свойства и вызывают реакции, напоминающие реактивный тип аллергии. При идиопатическом типе «холодового» ринита наблюдается высокая готовность на холинергической основе к высвобождению гистамина на фоне воздействия низких температур и криоглобулинов в циркуляторном русле.

Клиническая картина характеризуется появлением на фоне низких температур обильных, прозрачных выделений из носа и глаз, быстрым развитием отечного синдрома слизистой оболочки носа, губ, открытых участков кожных покровов — носа, щек, области подбородка и кистей, которые быстро регрессируют в теплом помещении.

Диагностируют данное состояние с учетом анамнеза, характерных клинических проявлений, проведения холодной пробы

(при аппликации на кожные покровы предплечья льдинки площадью до 1 см² в течение до 5 мин возникает реакция волдырного типа).

Вазомоторный ринит — одна из разновидностей идиопатического ринита, характеризующаяся наличием на фоне гиперемии и легкого отека ярко выраженной и распространенной сосудистой сеточки. Развивается на вазопатической, нейровегетативной, холинергической основе вследствие избыточной дегрануляции тучных клеток в ответ на воздействие неблагоприятных метеорологических и других неспецифических факторов и сопровождается обильными светлыми выделениями из носа.

Изменения в гайморовых пазухах симметричны, без наличия гнойного содержимого, по типу гайморопатии, могут наблюдаться на фоне вазомоторного ринита через 3—5 лет от начала заболевания.

Дифференциальный диагноз

Осуществляется оториноларингологом после проведения углубленного обследования: сбора анамнеза, осмотра ЛОР-органов с помощью жесткого и гибкого эндоскопа, цитологического и бактериологического исследования мазков и смыва из носоглотки, рентгенографии околоносовых пазух, исследования проходимости полости носа, обоняния, периферической крови с последующим проведением аллергологического тестирования (кожных проб, определения специфических IgE).

В ходе диагностики исключаются: полипоз; механические факторы (искривление перегородки носа, гипертрофия раковин, аденоиды, инородные тела, атрезия хоан); опухоли (доброкачественные, злокачественные); гранулемы (гранулематоз Вегенера, саркоидоз, инфекционные гранулематозы, туберкулез, лепра, злокачественная срединная гранулема).

Поэтому консультативное заключение оториноларингологов при направлении пациента с ринитом к аллергологу для обследования и лечения обязательно.

Дифференциальная диагностика ринитов — см. табл. 12.

Табл. 12. Дифференциальная диагностика ринитов

Характеристика	Аллергические		Инфекционный хронический
	сезонный	круглогодичный	
Этиология	Пыльцевые аллергены	Бытовые аллергены	Аутоиммунный генез
Анамнез	Сезон цветения растений	Уборка помещений, ночные эпизоды	Холодный период года, частые ОРВИ

Продолжение табл. 12

Характеристика	Аллергические		Инфекционный хронический
	сезонный	круглогодичный	
Патогенез	IgE	IgE	Клеточная ин- фильтрация слож- ного генеза
Клинические проявления	Обильные выде- ления из носа, глаз, светобоя- знь, зуд, чи- ханье и др.	Зуд, чиханье, покашливание, заложенность носового дыха- ния	Заложенность носового дыха- ния и др.
Окраска слизи- стой оболочки	Бледно-голу- бая с пятнами Воячека	Бледная	Гиперемия с цианозом
Отечность	Студнеобразная	Легкая	Легкая
Отделяемое	Светлое, сте- рильное	Светлое	Слегка опалесци- рующее, может высеиваться мик- рофлора
Площадка поражения	Риноконъюнк- тивит, фаринго- ларингит	Ринит, трахеит	Ринит
Симметрич- ность изме- нений	Симметричные	Симметричные	Возможна асимметрия
Обратное раз- витие	Быстрое при устранении аллергена. В 20 % случаев медленное	Медленное при устранении ал- лергена	Гипертрофия сли- зистой оболочки, тенденция к появ- лению полипов
Придаточные пазухи носа	Возможна дву- сторонняя гай- моропатия	—	Иногда в анамнезе гайморит. Возмо- жен этмоидит с синдромом зате- кания
Фибриноско- пия	Показана	Показана	Обязательна
Общие реакции	Возможна сен- ная лихорадка, синдром «пыль- цовой интоксика- ции».	Дискомфорт. Показатели крови без от- клонений	Дискомфорт. Возможны откло- нения в гемограм- ме, иногда эозино- филия

Продолжение табл. 12

Характеристика	Аллергические		Инфекционный хронический
	сезонный	круглогодичный	
	Показатели крови без отклонений		
В отпечатках слизистой обо- лочка носа	Эозинофилы	Эозинофилы	Нейтрофилы, эозинофилы
Скарификаци- онные аллерги- ческие пробы	Положитель- ные	Положитель- ные	Отрицатель- ные

Формулировка диагноза

1. Поллиноз. Сезонный ринит, конъюнктивит. Сенсibilизация к пыльце деревьев (березы, ольхи, липы), злаковых (пшеницы, мятлика).

2. Аллергический круглогодичный ринит, трахеит. Сенсibilизация к бытовым аллергенам, перу подушки, домашнему клещу.

3. Профессиональный аллергический ринит, фаринго-, ларинготрахеит, контактный аллергический дерматит. Сенсibilизация к хрому, никелю.

4. Инфекционный ринит гипертрофический, круглогодичный. Хронический этмоидит. Хроническое рецидивирующее течение.

5. Идиопатический ринит. Риносинусопатия. Вазомоторный вариант. Обострение.

6. Идиопатический ринит. Холодовая идиосинкразия. Отеки Квинке в области лица и кистей. Вне обострения.

Лечение

1. **Устранение контакта с аллергеном.** Врач обучает пациента, выдавая ему памятки, в которых излагается способ наименьшего риска или надежного исключения контакта с аллергеном (см. Аллергены, Реагиновый тип реакции).

2. **Специфическая гипосенсибилизация.** Наряду с устранением контакта с аллергеном используются весьма эффективные методы лечения с помощью специфической гипосенсибилизации (см.).

3. **Лекарственная терапия** аллергических ринитов — вынужденная, но часто необходимая мера, которая позволяет существенно повысить качество жизни. Наиболее эффективные ле-

карственные средства — антигистаминные препараты, кромолин-натрий, местные деконгестанты, антихолинэргические препараты, местные кортикостероиды.

Выбор того или иного препарата зависит от характера течения заболевания, преобладания того или иного симптома (ринореи, чиханья, зуда, заложенности носа и др.), наличия сопутствующих риниту проявлений (конъюнктивита, трахеита, астмы и др.), возраста пациента. Терапевтический эффект указанных средств в обобщенном виде представлен в табл. 13, приведенной в Отчете рабочей группы международного консенсуса по диагностике и лечению ринитов, 1994.

В отчете также подчеркивается, что медикаментозные препараты назначаются поэтапно с учетом точного диагноза и симптомов заболевания. С помощью ринометрии — наиболее точного и объективного метода оценки проходимости носовых ходов до и после применения лекарственных средств — можно выбрать наиболее эффективный препарат для каждого конкретного пациента.

Табл. 13. Характеристика препаратов, применяющихся при лечении аллергического риноконъюнктивита

Препараты	Зуд и чиханье	Ринорея	Заложённость носа	Нарушение обоняния	Безопасность
Пероральные антигистаминные средства	+++	+	+/-	-	++
Кромолин-натрий/недокромил-натрий	++	++	+	-	+++
Местные кортикостероиды	++	+++	++	+	+
Местные деконгестанты	-	-	+++	-	+/-

Антигистаминные средства. Среди препаратов, существенно воздействующих на развитие быстрой (немедленной) фазы аллергической реакции и устраняющих чиханье, зуд, ринорею, наиболее эффективны антигистаминные. На отечный синдром они не влияют. Антигистаминные средства способны предупреждать предполагаемые аллергические реакции.

Bovel, Staub в 1937 г. впервые синтезировали антигистаминные средства. Применение антигистаминных препаратов первого поколения в клинической практике связано с 1940—1970 годами, второго поколения — с 1970—1980 годами.

Эффекты гистамина реализуются с помощью рецепторов H_1 , H_2 , открытых в 1972 г. Опосредованные эффекты гистамина с участием H_1 -рецепторов сопровождаются бронхостенозом, сужением просвета кишечника, расширением капилляров. Через эффекты гистамина с участием H_2 -рецепторов осуществляется экстравазкулярная релаксация гладкой мускулатуры, секреторная функция желудка и, по-видимому, секреция бронхиальных желез. Что касается H_3 -гистаминовых рецепторов, они в основном сосредоточены в центральной нервной системе, на пресинаптических нервных окончаниях (Garrison, 1990). Противоаллергические свойства антигистаминных препаратов обусловлены способностью тормозить: высвобождение гистамина из базофилов, выделение гистамина и частично простагландина D_2 в отделяемое из носа; активацию эозинофилов; активацию эпителиальных клеток; проницаемость сосудистой стенки.

Способность антигистаминных препаратов, особенно второго поколения, подавлять экспрессию внутриклеточных молекул адгезии (ICAM-1) аллергениндуцируемого воспаления (Vignola et al., 1995), а также рецепторов риновирусов человека (Greve et al., 1989) делает их пригодными для лечения аллергического воспаления.

Антигистаминные средства первого поколения назначаются пациентам в таблетках до 2—3 раз в сутки, в виде инъекций 1—2 раза в сутки при наличии у них больничного листа, в условиях стационара, поскольку они могут снижать умственную и физическую работоспособность, что мешает пациенту выполнять повседневную работу, особенно связанную с вождением автомобиля, управлением другими механизмами и т.д. Это обусловлено тем, что антигистаминные средства первого поколения, проникая через гематоэнцефалический барьер, вызывают седативные и снотворные эффекты, оказывают миелорелаксирующее, антихолинергическое действие. Они потенцируют эффекты седативных лекарственных средств, алкоголя, могут вызывать привыкание, усиливать дисфункцию желудочно-кишечного тракта (табл. 14).

Среди антигистаминных средств первого поколения выраженным седативным действием обладают *пипольфен* и *перитол*. Пипольфен в связи с этим используется в составе литических смесей, однако при состояниях, сопровождающихся снижением артериального давления (анафилактическом шоке), его применять опасно.

Табл. 14. Антигистаминные препараты первого поколения

Производные	Препарат	Дозировка	Форма	Период полувыведения, ч
Аминоалкил-эфиры	Димедрол (бенадрил)	25—50 мг 1 % раствор — 1 мл	Табл., р-р	5
Этилендиамин	Супрастин (аллерган)	25 мг 2 % раствор — 1 мл	Табл., р-р	4
Бензгидрил-этил	Клемастин (тавегил)	1 мг 1 % раствор — 2 мл	Табл., р-р	8
Хинуклидил	Фенкарол	25—50 мг	Табл.	6
Альфа-карболин	Диазолин	50—100 мг	Табл.	5
Фенотиазин	Прометазин (пипольфен)	25—75 мг 2,5 % раствор — 1 мл	Табл., р-р	12
Ципрогептадин	Перитол	4 мг в 1 мл 0,4 мг	Табл., сироп	6

Назначение антигистаминных средств первого поколения противопоказано при глаукоме, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, задержке мочеиспускания, предрасположенности к отекам, беременности, в период лактации. У детей могут наблюдаться парадоксальные эффекты (возбуждение).

В отличие от антигистаминных средств первого поколения, обладающих неселективностью блокады H_1 -рецепторов гистамина и активных в отношении холинергических рецепторов и α -адренорецепторов, антигистаминные препараты второго поколения высокоселективны к H_1 -рецепторам.

Они не проникают через гематоэнцефалический барьер, не вызывают привыкания при длительном применении, не потенцируют действие алкоголя, не снижают умственной и физической трудоспособности, не обладают седативным и миелорелаксирующим эффектом, поэтому могут применяться амбулаторно при аллергическом рините, дерматите, не вызывают сухости слизистой оболочки дыхательных путей и могут использоваться при лечении бронхиальной астмы (табл. 15).

Табл. 15. Антигистаминные препараты второго поколения

Наименование	Дозировка	Форма	Период полу-выведения
Лоратадин (кларитин)	10 мг	Табл.	12—20 ч
Эбастин (кестин)	10 мг	Табл.	14 ч
Цетиризин (зиртек)	10 мг	Табл.	7—11 ч
Астемизол (гисманал, ги-сталонг и др.)	10 мг	Табл.	9—11 дней

Лоратадин ингибирует освобождение гистамина тучными клетками (Chytek-Borowska, 1995), продукцию и освобождение лейкотриенов C_4 , D_4 , E_4 , вызванное антигенными и неантигенными факторами (Temple, McCluskey, 1988), продукцию «воспалительных цитокинов» (ИЛ-6, ИЛ-8), образование молекул адгезии разных классов — ICAM-1, E-селектина — маркеров алергоиндуцируемого воспаления (Staquet et al., 1996), приток внеклеточного Ca^{2+} в клетку и нарастание его в цитолизе, хемотаксис эозинофилов, накопление активированных лимфоцитов и эозинофилов в слизистых оболочках при atopических заболеваниях (Raptoroulou-Gigi et al., 1993). Лоратадин уменьшает отечность слизистой оболочки носа за счет уменьшения проницаемости сосудистых структур, снижает гиперчувствительность бронхиальных структур к гистамину (Chytek-Borowska et al., 1995), обладает умеренным бронхолитическим действием, оказывает легкое противокашлевое действие и при длительном применении не вызывает привыкания. Это позволяет использовать его в лечении не только аллергических ринитов, но и бронхиальной астмы легкого течения. Назначают по 1 таблетке в сутки.

По данным О.В. Жиглинской с соавт. (1998), кларитин высокоэффективен при аллергических ринитах, atopических дерматитах, бронхиальной астме у детей.

Как указывают И.И. Балаболкин (1998), А.В. Емельянов с соавт. (1998), кларитин — весьма перспективное средство при длительной терапии аллергических болезней.

Кестин (главный метаболит каребастин) в разовой дозе через 2 ч после приема достигает пиковой концентрации и оказывает высокий терапевтический эффект в течение 24 ч при аллергических ринитах и крапивнице. Следует соблюдать осторожность при

назначении пациентам с удлинением интервала Q—T, гипокалиемией или в сочетании с противогрибковыми средствами и макролидными антибиотиками, ингибирующими систему цитохрома. Назначают по 1 таблетке в сутки.

Астемизол не обладает седативным или антихолинергическим действием. В связи с длительным периодом полувыведения предпочтительно назначать при затягивающихся по времени аллергических реакциях — рецидивирующей крапивнице, дерматитах. Нежелательно сочетать с кетоконазолом или миконазолом, макролидами, с препаратами, удлиняющими интервал Q—T. Противопоказан при гипокалиемии, значительных дисфункциях печени. Назначают по 1 таблетке в сутки.

Цетиризин обладает минимальным седативным действием. Тормозит эффекты ранней (гистаминообусловленной) и поздней (связанной с миграцией эозинофилов в ткани, выделением лимфокинов) фазы аллергической реакции. В отличие от других антигистаминных препаратов не подвергается метаболизму в печени. При почечной недостаточности дозу препарата рекомендуется уменьшать в два раза. Назначают по 1 таблетке в сутки; принимая его, необходимо соблюдать осторожность при вождении транспорта.

Предлагаемые в настоящее время нетаблетированные местные антигистаминные препараты в виде назального спрея позволяют избежать большого количества побочных эффектов, однако местное их применение не снимает системных проявлений аллергии.

Аллергодил (действующее вещество — ацеластина гидрохлорид) относится ко второму поколению антигистаминных средств. Ацеластин подавляет выделение из тучных клеток гистамина, а также других провоспалительных факторов (лейкотриены, ФАТ). Это позволяет воздействовать не только на раннюю, но и на позднюю фазу аллергической реакции — предупреждать формирование клеточной реакции. Последние исследования показали угнетающее влияние аллергодила на экспрессию адгезивных молекул (ICAM-1) клетками эпителия. Выпускается в виде назального спрея, что позволяет лекарству попадать в эпицентр воспалительной реакции, создавая там оптимальную концентрацию действующего вещества. Терапевтический эффект наступает уже в первые 15 мин после приема и сохраняется в течение 12 ч. За одно впрыскивание в носовой ход через специальную приставку попадает 0,14 мг ацеластина, разовая доза в оба носовых хода — 0,28 мг. Применяют 2 раза в сутки. Аллергодил не взаимодействует с другими препаратами и не снижает активности на протяжении 6 мес непрерывного лечения (более длительный прием не рекомендуется).

Результаты клинических испытаний свидетельствуют о высокой эффективности аллергодила для лечения как сезонных, так и круглогодичных ринитов — при этом резко уменьшается количество секрета, чиханье, першение в горле, слезотечение и светобоязнь. В меньшей степени препарат влияет на заложенность носа. После четырехнедельного применения достоверно снижается уровень IgE в сыворотке крови, а также число эозинофилов в мазках слизи носа. Результаты лечения могут быть более скромными при выраженном набухании слизистой оболочки носа и, следовательно, затруднении доступа к ней. В данном случае целесообразно сочетать применение спрея с деконгестантами или антигистаминными средствами перорально. Из нежелательных реакций возможно легкое раздражающее действие на слизистую оболочку носа в форме проходящей заложенности (до 5 мин). Не исключены аллергические реакции на препарат или другие составляющие спрея (бензалкония хлорид, эдитиновую кислоту).

Гистимет — не менее эффективный местный антигистаминный препарат. Выпускается в виде глазных капель, содержащих 0,5 мг левокабастина, и в виде назального спрея — 0,5 мг/мл. При аллергическом конъюнктивите гистимет назначают в виде глазных капель — одна капля в каждый глаз 2 раза в день. При аллергическом рините — 2 впрыскивания в каждый носовой вход 2 раза в день. Регрессия симптомов ринита наблюдается в первые 12—17 мин после приема и может сохраняться до 12 ч у 80—95 % пациентов.

Стабилизаторы мембран тучных клеток. С появлением неседативных антигистаминных средств перорального и местного применения в виде спрея назначение стабилизаторов мембран тучных клеток — хромогликата натрия — при ринитах отошло как бы на второй план в связи с тем, что их нужно применять неоднократно в течение суток.

Кромолин-натрий — самый безопасный препарат, который в качестве дополнительной терапии может использоваться в случаях неполного устранения симптомов ринита на фоне лечения антигистаминными средствами. Они хорошо сочетаются. Кромолин-натрий не вызывает симптома рикошета, стабилизирует мембраны тучных клеток, эффективно предупреждает аллергические реакции реактинового типа, угнетает высвобождение медиаторов аллергии из сенсibilизированных тучных клеток в результате реакции антиген—антитело, проявляет защитное действие не только по отношению к аллергенам, но также по отношению к неспецифическим факторам — триггерам, способным вызывать дегрануляцию тучных клеток (двуокись серы, окислы азота, холодный воздух, физическое усилие). Применение кромолина-натрия особенно актуально при сочетании аллергичес-

кого ринита с бронхиальной астмой, со скрытой обструкцией бронхиального дерева, так как фармакологические, терапевтические эффекты его позволяют снизить гиперреактивность слизистой оболочки бронхиального дерева.

Предлагаемые различные формы хромогликата натрия рассчитаны на местное воздействие, непосредственно на шоковый орган, где концентрация аллергена наиболее высока (табл. 16).

Табл. 16. Стабилизаторы мембран тучных клеток

Наименование	Форма	Дозировка	Частота применения
Интал (кромолин-натрий)	Дозированный аэрозоль жидкий	1 мг	Через 4—6—8 ч
Интал «спинхалер»	Капсулы — сухой аэрозоль	20 мг	Через 4—6—8 ч
Интал 5	Дозированный аэрозоль жидкий	5 мг	Через 4—6—8 ч
Ломузол (хромогликат натрия)	Назальный спрей (аэрозоль)	2 %	Через 4—6—8 ч
Оптикром (хромогликат натрия)	Капли глазные	2 %	Через 4—6—8 ч
Кропоз (динатрия хромогликат)	Аэрозоль	5 мг	Через 8 ч
Налкром (хромогликат натрия)	Капсулы для приема внутрь	100 мг	2 капсулы 4 раза в день за 15 мин до еды
Интал плюс	Дозированный аэрозоль	1 мг хромогликата натрия + 100 мкг сальбутамола сульфата	Не более 4 раз в сутки
Дитек	Дозированный аэрозоль	2 мг динатрия хромогликата + 0,1 мг фенотерола гидробромида	Не более 4 раз в сутки

В настоящее время имеется широкий выбор хромогликата натрия в виде различных форм — аэрозоли ломузона для слизистой оболочки носа, капли оптикрома для слизистых оболочек глаз, капсулы налкрома в случаях развития ринита на фоне сенсibilизации к пищевым аллергенам.

Водные растворы хромогликата натрия предпочтительны при выраженной гиперреактивности слизистой оболочки бронхиального дерева к неспецифическим факторам — триггерам, так как интал «спинхалер» в виде сухого вещества (микрочисталлов) в аэрозолях на механической основе вызывает кашлевую реакцию или покашливание при их вдыхании.

Как известно, интал в значительной мере усиливает терапевтический эффект адреномиметиков, глюкокортикоидов при их сочетании в случаях лечения больных бронхиальной астмой. Поэтому при сочетании аллергического ринита и бронхиальной астмы с успехом используются интал плюс, дитек. Благодаря сочетанию 0,1 мг фенотерола и 2 мг динатрия хромогликата в составе *дитека* при бронхиальной астме достигается не только бронхолитический, но и противовоспалительный эффект, причем степень выраженности их более высокая, чем при применении препаратов по отдельности.

Как мы указывали, терапевтическая эффективность неседативных антигистаминных средств в виде спрея (аллергодила, гистимета), аэрозолей интала при аллергических ринитах зависит от доступности слизистой оболочки носа для препаратов местного действия. В связи с этим перед их использованием целесообразно применять деконгестанты (сосудосуживающие средства) в виде 1—2 капель *нафтизина* (0,05 % раствор), *галазолина* (0,1 % раствор), *норадреналина* (0,2 % раствор), *мезатона* (1 % раствор) или *эфедрина* (2 % раствор).

В настоящее время предложены пероральные деконгестанты, не обладающие побочными эффектами названных адреномиметиков, которые сочетаются с антигистаминными средствами второго поколения.

Клариназа в отличие от вышеперечисленных деконгестантов действует более продолжительно, не вызывает повреждения слизистой оболочки носа, способствует быстрому исчезновению обструкции носового дыхания, раскрывает поверхность слизистой оболочки для аэрозолей интала. В состав одной таблетки клариназы входит 5 мг лоратадина и 60 мг псевдоэфедрина.

Применяется с осторожностью у пациентов старше 60 лет, с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, не назначается детям моложе 12 лет.

Антихолинергические препараты. При круглогодичных ринитах аллергической и неаллергической этиологии ринорея

обусловлена повышением секреторной функции серозных и серозно-слизистых желез слизистой оболочки носа. Она в значительной мере обусловлена дисфункциональными расстройствами вегетативной нервной системы с преобладанием парасимпатических отделов. При круглогодичном рините на холинергической основе резко повышается способность к дегрануляции тучных клеток с выбросом гистамина в ответ на воздействие неспецифических факторов, возможна активация В-лимфоцитов с экспрессией IgE.

Атровент (ипратропиум бромид) — конкурентный антагонист ацетилхолина, способен супрессировать холинергические реакции за счет блокады их рецепторов. Обладает в отличие от атропина преимущественно местным действием. Атровент в виде назального аэрозоля назначают по 2 вдоха по 20 мкг (два нажатия на клапан аэрозольного баллона) в каждую ноздрю 2—3 раза в сутки в течение 4—8 нед. Клинический эффект наступает через сутки и после отмены препарата может сохраняться до года.

Неспецифическая гипосенсибилизирующая терапия. Осуществляется с помощью гистаглобулина, аллергоглобулина, ауто-сыворотки и др.

Гистаглобулин — препарат, содержащий 6 мг гамма-глобулина человека и 0,1 мкг гидрохлорида гистамина в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия. Способствует стабилизации клеточных мембран, усилению инактивации гистамина за счет повышения активности гистаминазы, связывания гистамина белками тканей и крови, повышает толерантность тканей к гистамину. Курсы лечения гистаглобулином проводятся накануне предполагаемого развития поллиноза, холодового идиопатического ринита, при нерезко выраженном круглогодичном рините.

Способы и методы введения гистаглобулина могут быть разными. Подкожно гистаглобулин вводят по 1 мл 2 раза в неделю — на курс 10—12 мл. Повторные курсы — через 3—5 мес. Существуют методики постепенного наращивания дозы — 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1,0 мл через день, а затем 1,6—1,8—2,0 мл через 3—4 дня.

Метод внутрикожного введения (наиболее приемлем при идиопатическом холодовом рините — накануне предполагаемого сезона холодов) осуществляется через день при нарастании объема введения каждый раз на 0,1 мл, начиная с 0,1 мл и до 1 мл (пять раз по 0,2 мл, так как внутрикожно больший объем ввести невозможно), затем через 3 дня при увеличении объема на 0,2 мл и так до 1,6 мл.

Аллергоглобулин — плацентарный гамма-глобулин в сочетании с гонадотропином. Обладает высокой способностью связывать свободный гистамин. Разовая доза при глубоком внутримы-

шечном введении составляет 5—10 мл через 15 дней при сезонном или круглогодичном рините. На курс 4 инъекции.

При ринитах показана фонопунктура со *сплениновой мазью*, которая осуществляется с параназальных точек в режиме непрерывном или импульсном продолжительностью 1—2 мин на каждую точку с интенсивностью 0,4 Вт на 1 кв см. Состав сплениновой мази: спленин — 10 мл, цитраль 1 % — 1 мл, ланолин — 5 мл, вазелин — до 100 мл.

Противовоспалительная, противоаллергическая, антипролиферативная терапия. Аллергические риниты преобладают в практике врача-аллерголога, они часто являются дебютом бронхиальной астмы (особенно круглогодичный) и имеют аналогичный патогенетический механизм.

Ранняя регистрация аллергических ринитов, тщательное лечение их с помощью антигистаминных, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств — стабилизаторов мембран тучных клеток и деконгестантов часто не позволяет изменить их дебютный характер течения.

Предлагаемая ступенчатая схема лечения сезонного и круглогодичного ринита, приводимая в Отчете международного консенсуса по диагностике и лечению ринитов, поэтому предусматривает применение более мощных противоаллергических, противовоспалительных, антипролиферативных лекарственных препаратов — аэрозолей *глюкокортикоидов* местного действия.

Глюкокортикоиды не позволяют перерасти патологическим изменениям при аллергическом рините в самодеструктивный процесс с захватом слизистой оболочки бронхиального дерева. Однако системные эффекты пероральных глюкокортикоидов (снижение функции надпочечников, глюкокортикоидная зависимость, повышенный катаболизм мышечных белков, белков различных клеточных образований, включая остеокласты, явления гиперкортицизма — синдром Иценко—Кушинга, стероидный диабет, остеопороз и др.) сдерживали их применение.

Появление нового поколения ингаляционных глюкокортикоидов, обладающих преимущественно местным и минимальным системным действием (при соблюдении адекватной противовоспалительной дозы препарата, продолжительности курса лечения, использовании современной технологии лечения), в значительной степени расширило показания к их применению.

Использование глюкокортикоидов оправдывает себя, так как в малых дозах (до 400 мкг), короткими курсами (при сезонном рините до 2 нед, при круглогодичном до 8 нед) они позволяют перевести течение заболевания в более легкую фазу — резко повысить качество жизни пациента, усилить эффективность на

последующих этапах антигистаминных и более слабых противовоспалительных средств (недокромила-натрия).

Вдох через специальную насадку для носа сводит системный эффект этих глюкокортикоидов до слабовероятного, тем более что они не проникают из полости носа в дистальные отделы легкого.

К ингаляционным глюкокортикоидам относятся беклометазона дипропионат (бекотид, альдецин), флунизолид (ингакорт), триамцинолон (асмокорт), флутиказон (фликсотид, фликсоназе), будезонид (пульмикорт), назонекс (мометазона дипропионат).

Фармакокинетика и фармакологические эффекты этих препаратов, по данным Barnes, Pederson (1993), Demoly, Chung (1996), Rrteid et al. (1996), позволяют отдать предпочтение *будезониду*, так как трансмембранный перенос его затруднен (всасывание от поступления ингаляционной дозы в кровоток до 10 % — меньше других глюкокортикоидов проникает через альвеолярный эпителий), он сильнее других связывается белками плазмы (до 88 %), подвергается интенсивному метаболизму (трансформации) в печени (микросомальное окисление с помощью цитохрома P 450) с превращением в неактивные соединения.

Будезонид (ринокорт) предотвращает аллергениндуцируемую реакцию слизистой оболочки носа, предлагается в виде дозированного аэрозоля мите (один вдох 50 мкг, используется чаще всего для лечения аллергических ринитов) и форте (один вдох 200 мкг; применяется при лечении бронхиальной астмы).

Сравнивая клиренс и период полувыведения вышеназванных глюкокортикоидов, можно сделать вывод, что наряду с будезонидом следует отдать предпочтение *флутиказону* и *назонексу*, период полувыведения которых приблизительно в 2 раза выше, чем у флунизолида и триамцинолона ацетонида (соответственно 2,8—3,1—3). Наряду с этим у флутиказона и назонекса крайне низкая способность проникать в кровоток после ингаляционного введения с поверхности слизистой оболочки носа.

Фликсоназе — назальный спрей в виде водной суспензии микроионизированного флутиказона пропионата, выделяемой назальным адаптатором, на одно впрыскивание — 50 мкг флутиказона. Фликсоназе предназначается для лечения и профилактики аллергического ринита. Местная противовоспалительная активность у флутиказона выше в 2 раза, чем у беклометазона пропионата, и в 4 раза, чем у триамцинолона ацетонида.

Назонекс (мометазона фууроата моногидрат) — водосодержащий ингалятор-спрей для интраназального применения. При каждом нажатии кнопки дозирующего пульверизатора выбрасывается приблизительно 100 мг суспензии мометазона фууроа-

та, содержащей моногидрат мометазона фууроата в количестве, эквивалентном 50 мкг химически чистого препарата.

Назонекс — глюкокортикостероид для местного применения, локальное противовоспалительное действие которого в таких дозах не сопровождается системными эффектами. Это обусловлено пренебрежимо малой биодоступностью назонекса (<0,1 %), крайне малой всасываемостью.

В исследованиях на культуре клеток было показано, что мометазона фууроат тормозит синтез и выделение ИЛ-1, ИЛ-6, подавляет синтез ИЛ-4 и ИЛ-5, фактора некроза опухолей альфа, снижает уровень эозинофильной инфильтрации в бронхах и бронхиолах и содержание эозинофилов в смывах при бронхиолаальвеолярном лаваже, существенно подавляет высвобождение лейкотриенов из лейкоцитов больных с аллергическими заболеваниями.

Дозировка препарата составляет обычно две ингаляции (по 50 мкг каждая) в каждую ноздрю один раз в сутки (общая суточная доза 200 мкг). После достижения лечебного эффекта для поддерживающей терапии можно уменьшить дозу до одной ингаляции в каждую ноздрю (общая суточная доза 100 мкг).

Мы провели исследование у 20 пациентов с сезонным (в течение 2 нед) и у 32 больных с круглогодичным (продолжительность лечения — 60 дней) ринитом и констатировали высокий терапевтический эффект назонекса — полную инволюцию симптомов ринита в 96 % случаев. Пациенты с сезонным ринитом в дальнейшем лечении в сезон цветения растений практически не нуждались. У пациентов с круглогодичным ринитом после прекращения лечения степень свободы оставалась высокой до 6—8 мес и необходимость в применении других препаратов была в 2—4 раза ниже.

Таким образом, лечение больных с аллергическим ринитом должно проводиться в зависимости от сенсибилизации к аллергену, степени выраженности ринита, аллергических реакций вне слизистой оболочки носа. В системе лечебных мероприятий имеет значение первичная и вторичная профилактика, так как ограничение контакта с аллергеном играет решающую роль в успехе проводимых общелечебных мероприятий.

Многие специалисты склонны считать, что различные лекарственные препараты, направленные на ослабление клинических проявлений ринита, также должны применяться на определенных этапах.

Приводимая ниже схема ступенчатой терапии Н.Г. Астафьевой, Л.А. Горячкиной (1998) отражает, на наш взгляд, общую концепцию подхода к лечению ринитов (табл. 17).

Табл. 17. Схема ступенчатой терапии при пыльцевых риноконъюнктивитах

					Системные стероиды
					Топические стероиды
					Кромогликат и недокромил-натрий
	Короткие курсы топических деконгестантов (местно и внутрь) Неседативные антигистаминные препараты внутрь Антигистаминные препараты местно Элиминация аллергена Специфическая вакцинация аллергенами (проводят вне обострения)				
Ступени терапии	1-я	2-я	3-я	4-я	
Тяжесть течения	Легкое эпизодическое	Легкое персистирующее	Средней тяжести	Тяжелое	

Что касается ступенчатой терапии в случае круглогодичного ринита при сенсibilизации к бытовым аллергенам, подход будет таким же в тех случаях, когда специфическая вакцинация аллергенами не проводилась или проводилась с удовлетворительным результатом.

Следует отметить, что в большинстве случаев при круглогодичном аллергическом рините с легким персистирующим течением возникает необходимость в применении ингаляционных глюкокортикоидов, поскольку, несмотря на мероприятия, направленные на ограничение контакта с бытовыми аллергенами, исключение активного и пассивного курения, ограничение контакта с другими неспецифическими раздражителями, включая соблюдение гипоаллергенной диеты, регресса заболевания достигнуть не удается.

В плане дифференциальной диагностики аллергических ринитов и подходов к лечению их приводим схему лечения ринита, приведенную в Отчете международного консенсуса по диагностике и лечению ринитов (1990), видоизмененную и адаптированную с использованием аэрозолей назонекса (см. с. 103).



БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

В 1992 г. по инициативе Национального института сердца, легких и крови (США) состоялся Доклад международной группы по риску и безопасности противоастматической терапии, на котором было принято определение этого самостоятельного заболевания.

Бронхиальная астма представляет собой «хроническое заболевание, основой которого является воспалительный процесс в дыхательных путях с участием разнообразных клеточных элементов — тучных клеток, эозинофилов...» Клеточные пролифера-

тивные воспалительные изменения в слизистой оболочке бронхиального дерева определяются также участием Т-лимфоцитов, фибробластов, эпителиальных и эндотелиальных клеток, утолщением ретикулярного слоя базальной мембраны, обнажением, оголением ее в результате сдувания клеток мерцательного эпителия. При БА, таким образом, развивается *выраженная перестройка бронхиальной стенки* с возникновением крайне высокой пароксизмальной гиперреактивности — повышением возбудимости рецепторов парасимпатических отделов нервной системы бронхиального дерева.

Развитие своеобразной пароксизмальной гиперреактивности бронхиального дерева обусловлено, как показывают многочисленные исследования, гиперпролиферативным клеточным воспалением, крайней активацией эозинофилов, тучных клеток, Т-лимфоцитов с выбросом ряда цитокинов, интерлейкинов и других биологически активных веществ.

Заболееваемость

По данным статистического сборника «Здравоохранение в Республике Беларусь, 1997», всего было зарегистрировано 44 400 больных бронхиальной астмой (БА), или 446,8 на 100 000 населения. Эти данные свидетельствуют о более низкой выявляемости больных БА в Беларуси — 0,4 % (в других регионах мира — более 5 %). Это, возможно, объясняется трудностями дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и хронического бронхита, тем более что бронхиальная астма, по данным классификации торакального американского общества, рассматривается в рубрике ХОБЛ, в составе которых фигурируют хронический бронхит, эмфизема легких, облитерирующий бронхиолит — болезнь мелких бронхов, муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь.

Факторы риска

Среди *индукторов БА* заметное место занимают различные экзо- и эндоаллергены, чаще всего домашняя пыль, клещи, тараканы, пыльца растений, перхоть животных, медикаменты, грибы, профессиональные аллергены (различные высоко- и низкомолекулярные, органические и неорганические вещества).

Установлено, что наряду с аллергенами в развитии пароксизмальной гиперреактивности бронхиального дерева, а также в провокации специфической гиперреактивности важную роль играют некоторые неспецифические макроэкологические факторы — *триггеры*, такие как поллютанты (пыль, сернистый ангидрид, окислы азота, атомарный кислород и др.), консерванты, медикаменты, респираторные вирусные инфекции. Не менее зна-

чимое неспецифическое влияние на указанные механизмы гиперреактивности оказывают и микрoэкологические факторы: желудочно-пищеводный рефлюкс в случаях ночных приступов удушья, синуситы, суперинфекция — нарушение гомеостаза микрофлоры кишечника, микробная (*Helicobacter pylori*), паразитарная инвазия. Провоцирующую роль в запуске удушья на фоне сенсibilизации к экзоаллергенам может играть физическая нагрузка и другие факторы.

В условиях производства многие вредные факторы способны оказывать сочетанное действие — сенсibilизирующее и триггерное в комбинации одновременно с другими триггерами, не являющимися аллергенами, но вызывающими физическое и химически раздражающее действие на слизистую оболочку бронхиального дерева.

В качестве примера приводим перечень различных производственных аллергенов (табл. 18).

Табл. 18. Факторы, способные вызвать у работающих сенсibilизацию на производстве

Группа аллергенов	Вещества	Производство
Аллергены животного происхождения, обитателей моря, насекомых	Перхоть животных, пelloвая пыль, помет, пыль мездры при обработке кож, пыль меха, шерстяных изделий, папильонажная пыль и пыль гусеничного шелкопряда. Рыбная крошка, отходы при обработке креветок, крабов	Животноводство, птицеводство, кожевенное и меховое производство, переработка шерсти, производство шелка, переработка продуктов моря
Аллергены растительного происхождения, грибы	Пыль хлопка, льна, пеньки, джута, сизаля, древесная пыль (красный кедр, дуб, красное дерево, сосна, береза); зерновая пыль, мучная, амилаза; пыль кофейная и чайная; табачная пыль; грибы — <i>Mucor</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Candida</i> ; пыль сои	Текстильное, лесопильное, хлебопекарное производство; столярные работы; пищевое производство; табачное производство

Продолжение табл. 18

Группа аллергенов	Вещества	Производство
Гаптены		
неорганические вещества	Соли платины, ванадия, никеля, хрома, титана, марганца, кобальта, соединения бериллия, фтористые соединения, хлорамин, сульфатиазол, персульфат	Литейное производство, электросварочные работы, дезинфекция, работа парикмахера
органические вещества	Канифоль, антибиотики, витамины, урсол, гексаметилтетрамин, дифениламин, триэтиленгликоль, этилендиамин, изоцианаты, белково-витаминные концентраты, кааптакс	Радиоэлектронная промышленность, резинотехническое производство, производство пластмасс, «биологических» стиральных порошков, фармацевтическое производство, микробиологическое и ферментное производство

Патогенез

В запуске воспалительного процесса при БА важную роль играют аллергены как индукторы и неспецифические факторы — триггеры макро- и микробиологического характера.

Иммуноморфология воспалительного процесса при БА зависит от типа аллергического ответа, наследственного предрасположения, ассоциированного с HLA B₇, DR₂.

IgE-зависимый механизм реактивного типа. При иммунологической фазе аллергической реакции аллергенные белки пыльцы растений проникают через эпителий и с помощью специализированных антигенпрезентирующих клеток (макрофагов, В-лимфоцитов) активизируют Т-лимфоциты. Т-лимфоциты класса CD₄, относящиеся к нулевым Т-хелперам (Тх0), дифференцируются в Т-хелперы второго типа (Тх2), продуцирующие ИЛ-4 и ИЛ-13. Последние включают в реакцию реактивного типа В-лимфоциты и способствуют экспрессии специфического IgE. В свою очередь ИЛ-4 еще в большей мере усиливают переключение Тх0 на Тх2, активируя лейкоциты и эозинофилы, подталкивают их к внутриканевому накоплению в шоковом органе.

С помощью Fc-фрагмента IgE сенсибилизирует тучные клетки, активируя их при присоединении аллергена через Fab-фраг-

мент. При этом развивается патохимическая ранняя фаза аллергической реакции, основанная на перемещении ионов Ca^{2+} в клетку и выбросе из клетки гистамина. Вслед за ранней формируется поздняя фаза аллергии. Она обусловлена активацией альвеолярных макрофагов, базофилов, эозинофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, на мембране которых имеются рецепторы к Fc-фрагменту. Это молекулярная основа их активации, опосредованная IgE при появлении аллергена. В указанных клетках на фоне ряда последовательных биохимических реакций активируются циклооксигеназный и липоксигеназный пути метаболизма арахидоновой кислоты с образованием многочисленных провоспалительных веществ (Ishizaka, 1982), повышается сосудистая проницаемость, выбрасываются лейкотриены C_4 , D_4 , выходят из кровотока IgG, лейкоциты. Последние оседают на эпителиальных клетках, эндотелии сосудов за счет взаимодействия с молекулами адгезии. Это в конечном итоге ведет к необратимой перестройке бронхиальной стенки, утолщению и деструкции базальной мембраны бронхиальной стенки, слущиванию, десквамации мерцательного эпителия, что является одним из маркеров БА (А.Л. Черняев с соавт., 1998).

IgG-опосредованные реакции. При тяжелом течении БА с наличием сопутствующего прогрессирующего обструктивного бронхита наряду с реакиновым возможно развитие цитотоксического типа реакции. Антигенами при данном типе реакции являются видоизмененные локусы на мембранах эпителиальных и других клеточных структур, возникающие при участии лекарственных, бактериальных, вирусных компонентов. Поскольку в данном случае антитела класса IgG взаимодействуют с видоизмененными локусами клеток с помощью фрагмента Fab, то остаются свободные фрагменты Fc, которые активируют комплемент, способствуя иммуноцитолиту видоизмененной клетки.

T-лимфоцитозависимый тип повреждения. Клеточный тип аллергической реакции взаимосвязан с сенсibilизированными T-лимфоцитами, которые при взаимодействии с антигеном высвобождают воспалительные цитокины (ИЛ-2, ИЛ-5), индуцирующие накопление клеток воспаления — эозинофилов, тучных клеток, нейтрофилов. Последние в шоковом органе накапливаются особенно в большом количестве при обострении БА.

Пароксизмальная неспецифическая гиперреактивность бронхиального дерева. Неспецифическая пароксизмальная гиперреактивность бронхиального дерева является ключевым звеном при БА, напрямую связанным с морфологическими, биохимическими изменениями дыхательных путей. Хроническое персистирующее воспаление служит основой этого явления (Б.И. Шмушкович, 1997).

Изучение причинно-следственных связей, лежащих в основе гиперреактивности бронхиального дерева, позволяет отнести к их числу не только наличие инфильтрации слизистой, подслизистой оболочки бронхиального дерева эозинофилами, Т-хелперами, макрофагами, но и их активацию с выделением различных воспалительных цитокинов. В гиперреактивности бронхиальных структур провоцирующую роль могут играть вирусные инфекции (риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, вирусы парагриппа), бактериальные и микоплазменные инфекции и развитие сенсибилизации к ним.

В патогенезе гиперреактивности дыхательных путей имеют значение продукты повреждения эпителия и других клеточных структур с выделением фактора активации тромбоцитов (ФАТ), фактора некроза опухолей, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 (рис. 3).

ФАТ обладает способностью вызывать многие реакции, свойственные целому ряду медиаторов, включая бронхоконстрикцию, является мощным индуктором микрососудистой проницаемости дыхательных путей, селективного хемотаксиса и активации эозинофилов. Столь выраженная значимость ФАТ в персистенции воспаления, его хронизации подтверждается увеличением содержания метаболита ФАТ — лизофосфатидилхолина в плазме крови больных БА.

Нарушение целостности эпителия дыхательных путей вследствие разрушительного воспалительного процесса приводит к обнажению нервных окончаний гладкой мускулатуры, афферентных холинергических нервов, вызывает высвобождение ацетилхолина и развитие рефлекторной холинергической бронхоконстрикции в ответ на воздействие триггеров (Barnes, 1987).

В развитии гиперреактивности дыхательных путей имеет важное значение десенситизация β_2 -адренергической рецепции за счет блокады рецепторов дериватами воспалительных продуктов. β_2 -адренорецепторы не только обеспечивают бронходилатацию, но и контролируют функциональную активность воспалительных клеток и продукцию провоспалительных медиаторов, особенно метаболитов арахидоновой кислоты. На фоне снижения активности β_2 -адренорецепторов может повышаться чувствительность H_1 -рецепторов к гистамину, рецепторов к LTC_4 и LTD_4 (к лейкотриенам), рецепторов субстанции P, расположенных на гладкой мускулатуре дыхательных путей, которые представляют собой мощную констрикторную систему.

Псевдоаллергические реакции (ПАР). Аллергические реакции сопровождаются разнообразными патофизиологическими и клиническими проявлениями в ответ на воздействие экзо- и эндоаллергенов. Столь разнообразный характер реакций взаимосвязан с анатомо-физиологическими особенностями шоко-

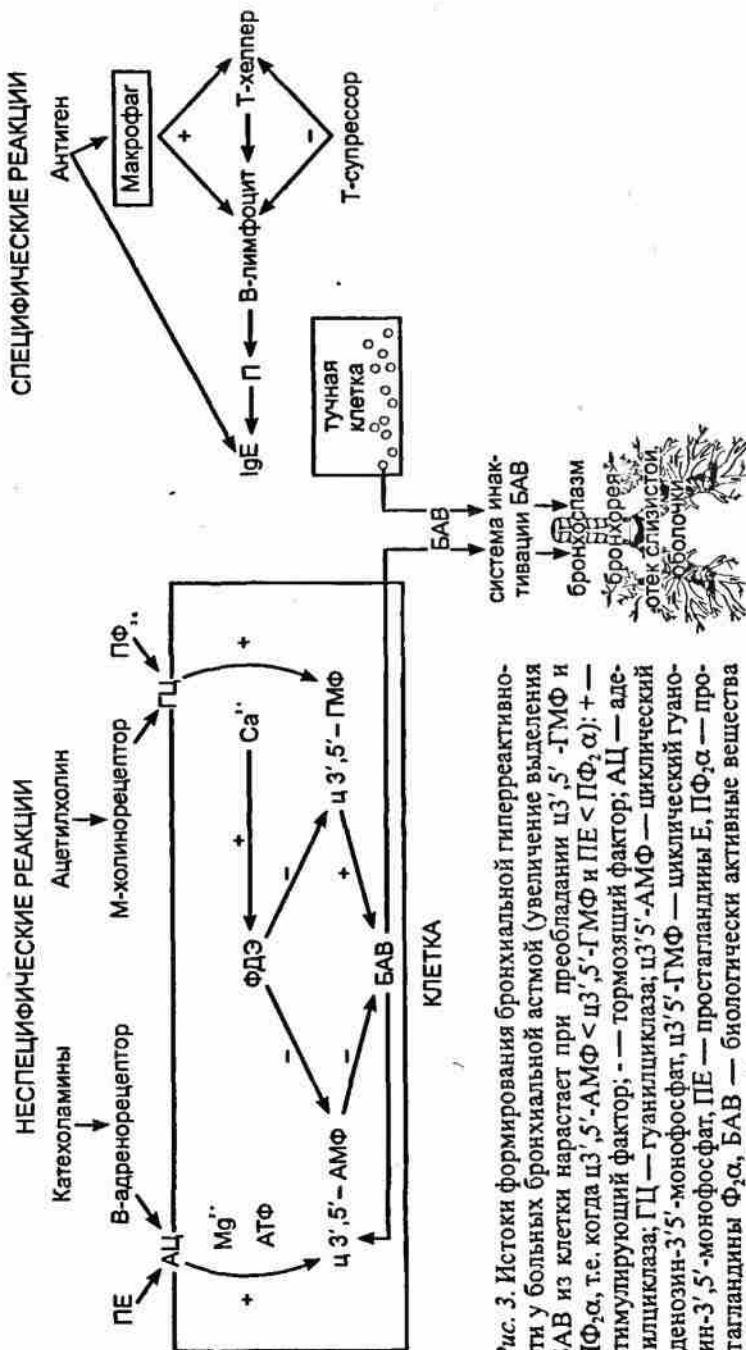


Рис. 3. Истоки формирования бронхиальной гиперреактивности у больных бронхиальной астмой (увеличение выделения БАВ из клетки нарастает при преобладании ц3',5'-ГМФ и ПФ₂α, т.е. когда ц3',5'-АМФ < ц3',5'-ГМФ и ПЕ < ПФ₂α); + — стимулирующий фактор; - — тормозящий фактор; АЦ — аденциклаза; ГЦ — гуанициклаза; ц3',5'-АМФ — циклический аденозин-3',5'-монофосфат, ц3',5'-ГМФ — циклический гуанозин-3',5'-монофосфат, ПЕ — простагландин Е, ПФ₂α — простагландин Е, БАВ — биологически активные вещества (гистамин и др.), ФДЭ — фосфолиэстераза; П — глазомидит

вого органа, что позволяет их классифицировать в виде отдельных номенклатурных заболеваний — аллергического ринита, аллергической бронхиальной астмы, крапивницы и т.д.

Однако идентификация аллергена с помощью современных методов аллергологического тестирования (кожных проб, провокационных, лабораторно-аллергических тестов) свидетельствует, что приступы бронхиальной астмы, крапивница, отек Квинке и др. могут развиваться без сенсибилизации, без иммунологической фазы аллергической реакции, т.е. только при наличии патохимической, патофизиологической фазы — с помощью тех же биологически активных веществ. Наряду с этим Л.В. Лусс (1998) приводит большой перечень медикаментов (препараты пенициллинового ряда, цефалоспорины, анестетики, препараты пиразолонового ряда), способных вызывать псевдоаллергические реакции, так как они обладают гистаминолиберацией (Ф.С. Зарудий, 1995). Это свойственно и ряду пищевых веществ (клубнике, землянике).

В связи с этим Л.В. Лусс выделяет два вида аллергических реакций, различающихся механизмами развития, — истинные, аллергические, реакции и ложные, псевдоаллергические, реакции. На этой основе Д.К. Новиков, В.И. Новикова (1998) предлагают свою классификацию бронхиальной астмы и выделяют в отдельную нозологическую форму неаллергическую, псевдоаллергическую, астму.

В развитии псевдоаллергической реакции активация тучной клетки наблюдается при отсутствии аллергена и IgE. Однако псевдоаллергическая реакция очень похожа на аллергическую, так как наряду с дегрануляцией тучных клеток и выбросом биологически активных веществ прослеживается участие в ней эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов, тромбоцитов с включением в патологический процесс эпителиальных и эндотелиальных клеток (рис. 4).

В качестве триггеров — «индукторов» дегрануляции тучных клеток могут выступать макроэкологические (пыль, окислы азота, серный и сернистый ангидрид и др.) и микроэкологические факторы (грамположительные и грамотрицательные бактерии, естественные пептиды — субстанция P, нейропептиды, нейротензин, каллидин, брадикинин), диагностические рентгеноконтрастные вещества (Л.В. Лусс, 1998).

Вероятность возникновения ПАР возрастает при нарушении инактивации гистамина, которому способствует снижение содержания моноаминоксидазы вследствие приема некоторых медикаментов, повышения проницаемости слизистой оболочки кишечника и избыточного всасывания гистамина и тирамина, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

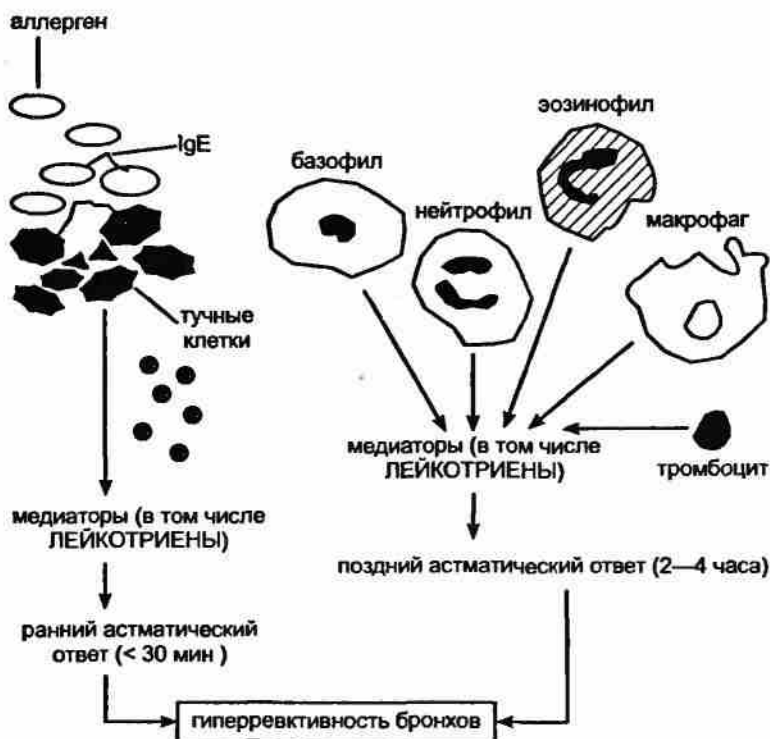


Рис. 4. Роль медиаторов воспаления в формировании ранней и поздней фазы астматического ответа

Л.В. Лусс считает, что при заболеваниях ЖКТ, печени, нейроэндокринной патологии создаются условия для избыточного образования и всасывания гистамина и гистаминоподобных веществ. Существенным условием для развития ПАР является полипрагмазия, одновременное введение несовместимых медикаментов. Один из важных механизмов развития ПАР — неспецифическая активация системы комплемента, в частности, йодосодержащими и рентгеноконтрастными веществами. Многие промежуточные продукты комплемента индуцируют либерацию биологически активных веществ из тучных клеток, базофилов, нейтрофилов, тромбоцитов.

Практически псевдоаллергические реакции могут наслаиваться на аллергические и возникать самостоятельно. Однако из этого, на наш взгляд, не следует, что это самостоятельное заболевание, так как по существу ПАР представляют собой один из вариантов неспецифических проявлений, за которым стоит своя нозологическая форма — БА, крапивница, отек Квинке и др.

Классификация

Классификация БА позволяет врачу правильно сформулировать диагноз. Международная классификация болезней X пересмотра МКБ-10 на современном этапе вполне удовлетворяет практического врача.

Международная классификация болезней X пересмотра (МКБ-10, ВОЗ, Женева, 1992)

45. Астма

45.0. Преимущественно аллергическая астма

Аллергический бронхит
Аллергический ринит с астмой
Атопическая астма
Экзогенная аллергическая астма
Сенная лихорадка с астмой

45.1. Неаллергическая астма

Идиосинкразическая астма
Эндогенная неаллергическая астма

45.8. Смешанная астма

45.9. Неуточненная астма

Астматический бронхит
Поздно возникшая астма

46. Астматический статус

Острая тяжелая астма

Диагноз преимущественно аллергической БА ставится больным при наличии доказанной сенсибилизации к конкретным аллергенам (с учетом аллергологического анамнеза и аллергологического тестирования).

Источником сенсибилизации при этом могут быть неинфекционные, инфекционные аллергены и аллергены паразитарного происхождения (тараканы и др.). Это упрощает формулировку диагноза и избавляет от необходимости делить астму на неинфекционно-аллергическую и инфекционно-аллергическую (как это предлагали в клинико-патогенетической классификации А.Д. Адо и П.К. Булатов, 1968). Тем более что инфекционно-аллергическая форма БА — понятие противоречивое, особенно при сенсибилизации к бытовым и профессиональным аллергенам.

Неаллергическая эндогенная БА разнообразна по характеру своего развития и сложна по патогенезу, нередко с аутоиммунными механизмами, со сложным анамнезом, связанным с перенесенной вирусно-синцитиальной, риновирусной, аденовирус-

ной инфекцией без четких доказательств сенсibilизации к какому-либо аллергену.

Неаллергическая идиосинкразическая астма часто развивается на дисметаболической основе, например при «аспириновой триаде» или при непереносимости некоторых пищевых продуктов, содержащих много гистамина, тирамина, гистаминолибераторов, или при выраженных ложноаллергических реакциях.

Смешанная форма БА может быть установлена при наличии как доказанной сенсibilизации к аллергенам, так и проявлений неаллергической БА, которые могут в течении заболевания преобладать, а также сопровождаться ложноаллергическими реакциями.

В основе неуточненной астмы преобладают механизмы вегетативной дисфункции (выраженного дисбаланса между холинергическими и адренергическими, между β_2 -адренергическими и α -адренергическими системами), эндокринных расстройств, псевдоаллергических реакций и др.

Неуточненная астма ассоциируется с поздно возникшей астмой. Подобная ситуация часто прослеживается на фоне длительно существующего (персистирующего) хронического бронхита у пациентов с варьирующим обструктивным синдромом, на фоне которого в конечном итоге развиваются пароксизмальные приступы удушья и появляется необходимость констатировать наряду с бронхитом поздно возникшую бронхиальную астму. Подобное часто возникает на фоне профессионального (пылевого) бронхита, что дало основание А.Е. Вермелю (1966) при появлении у таких больных приступов удушья констатировать «вторичную» астму.

Приведенная международная классификация бронхиальной астмы продолжает обсуждаться и уточняться. В.И. Пыцкий с соавт. (1999) считают необходимым подчеркнуть важную роль в формировании астмы воспалительных реакций, связанных с инфекционными факторами, и выделяют следующие формы бронхиальной астмы.

1. Атопическая бронхиальная астма, вызываемая аллергенами у лиц с атопической конституцией. Она включает:

- 1.1. Неинфекционно-атопический вариант.
- 1.2. Инфекционно-атопический вариант.
- 1.3. Смешанный вариант (1.1+1.2).

2. Псевдоатопические формы бронхиальной астмы у неатопиков, имеющих дефекты в регуляции бронхиального тонуса (псевдоатопическая конституция).

- 2.1. Формы, вызываемые неинфекционными раздражителями.

Наиболее известны:

2.1.1. «Аспириновая астма».

2.1.2. Астма физического усилия.

2.2. Формы, вызываемые возбудителями инфекционных процессов и объединяемые под общим названием «инфекционная астма».

Авторы подчеркивают, что инфекционная астма может сочетаться с любым вариантом из псевдоатопической группы. Она отличается по механизмам развития и клинике от инфекционно-атопической бронхиальной астмы и практически соответствует варианту неуточненной астмы, сформировавшейся на фоне длительно протекающего хронического бронхита.

Следует отметить, что международная классификация позволяет правильно сформулировать диагноз бронхиальной астмы, а предлагаемые другие классификации БА в значительной мере помогают наглядно представить сущность патогенетического процесса при БА.

Вместе с тем следует констатировать, что до настоящего времени общепринятой классификации БА не существует из-за разнообразия причин, ее вызывающих.

В связи с этим в Методических указаниях по диагностике, профилактике и лечению бронхиальной астмы (Минск, 1999) правильно утверждается, что из множества предлагаемых терминов следует различать следующие формы бронхиальной астмы: 1) аллергическую; 2) неаллергическую; 3) смешанную.

Различия между аллергической и неаллергической БА представлены в табл. 22, из которой можно сделать вывод, что неаллергическая БА в значительной мере спровоцирована предшествующими инфекционно-воспалительными заболеваниями верхних отделов дыхательных путей или бронхиального дерева, имеет сложный генез и ассоциируется с представлениями об эндогенной неаллергической астме.

Подобный подход упрощает диагностику БА и формулировку диагноза в условиях поликлиники, однако это не снимает многие трудные нерешенные вопросы, касающиеся аспириновой, профессиональной БА, кашлевого варианта астмы.

Каждая из форм БА, предусмотренных в МКБ-10, по течению подразделяется на легкую, средней тяжести и тяжелую в зависимости от частоты приступов удушья (или приступообразного кашля) — редких спорадических (эпизодических) или персистирующих, отражающих хронизацию течения с развитием клеточных инфильтративных изменений в слизистых, подслизистых отделах бронхиального дерева (табл. 19).

Табл. 19. Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести

Степень тяжести	Клиническая картина перед началом лечения
Интерmittирующая астма	Симптомы реже 1 раза в неделю. Короткие обострения заболевания (от нескольких часов до нескольких дней). Ночные симптомы 2 раза в месяц или реже. Отсутствие симптомов и нормальная функция легких между обострениями. ПСВ более 80 % должной. Колебания ПСВ менее 20 %
Легкая персистирующая астма	Симптомы 1 раз в неделю или чаще, но реже 1 раза в день. Обострения заболевания могут нарушать активность и сон. Ночные симптомы астмы возникают чаще 2 раз в месяц. ПСВ более 80 % должной. Колебания ПСВ 20—30 %.
Средней тяжести персистирующая астма	Ежедневные симптомы. Обострения нарушают активность и сон. Ночные симптомы астмы возникают более 1 раза в неделю. Ежедневный прием β_2 -агонистов короткого действия. ПСВ 60—80 % должной. Колебания ПСВ более 30 %.
Тяжелая персистирующая астма	Постоянные симптомы. Частые обострения. Частые ночные симптомы. Физическая активность ограничена проявлениями бронхиальной астмы. ПСВ меньше 60 % должной. Колебания ПСВ более 30 %.

Клинические проявления

Бронхиальная астма чаще характеризуется пароксизмальностью кашлевой реакции или удушья в определенное время суток (чаще ночью), наличием экспираторной одышки со свистом на фоне удлиненного выдоха. Внезапность этих проявлений — неприятный сюрприз для больного — требует неотложной помощи. Приступ удушья может так же быстро закончиться с отхождением незначительного количества слизи по характеру

мокроты, при отсутствии каких-либо клинических проявлений в межприступный период.

Однако при сезонной бронхиальной астме, обусловленной пылью растений, чаще заболеванию сопутствуют или предшествуют проявления поллиноза (ринита, конъюнктивита, атопического дерматита), в межсезонный период проявления БА отсутствуют. Частота пароксизмальных приступов удушья зависит от степени тяжести БА.

Диагноз

Главные концептуальные направления диагностики БА отражены в ряде национальных программ по борьбе с бронхиальной астмой, которые позволяют выделить из перечня обструктивных болезней органов дыхания БА в самостоятельную нозологическую форму (А.Г. Чучалин, 1998). В настоящее время идет интенсивное изучение основных биологических маркеров БА.

1. БА — *персистирующее воспаление*, ведущее к хронизации патологического процесса.

2. При БА среди воспалительных клеток преобладают *эозинофилы*, которые под воздействием факторов адгезии прилипают к стенке сосудов и пронизывают все стенки бронхов, проникая в просвет последних.

Морфометрические параметры этих клеток в очаге воспаления обращают на себя внимание тем, что они крайне активизированы и, дегранулируя, осуществляют активный синтез ряда пептидов. Это большой основной протеин, эозинофильный катионный протеин, эозинофильная пероксидаза, эозинофильный протеин X, ряд активных медиаторов воспаления — фактор активации тромбоцитов, лейкотриены (LTC₄), усиливающих бронхоконстрикцию, проницаемость сосудов и активирующих ряд других клеточных образований (Э.Х. Анаев, А.Г. Чучалин, 1997).

3. Основным маркером бронхиальной астмы является *массовая десквамация клеток мерцательного эпителия, оголение и деструкция базальной мембраны бронхиального дерева* на фоне активации эозинофилов, макро- и микрофагов с поражением эпителиальных и эндотелиальных клеток и высоким содержанием эндотелина — белка эпителиальных клеток — мощного провокатора бронхоспазма.

4. *Пароксизмальная гиперреактивность бронхиального дерева*, выявляемая с помощью ингаляционных проб с гистамином, метахолином, ацетилхолином к специфическим и неспецифическим макро- и микробиологическим факторам.

5. В диагностике БА в ряде случаев актуально исследование *бронхиально-альвеолярного лаважа*, который позволяет определить клеточный состав и продукты функциональной активности клеток воспаления (табл. 20).

Табл. 20. Цитограмма бронхиоларно-альвеолярного лаважа у здоровых и больных БА (О.М. Грובה, А.Л. Черняев, 1998)

Показатель	Здоровые		Больные БА
	некурящие	курящие	
Цитоз (в 1 мл)	$(0,1—0,3) \cdot 10^6$	Более $0,3 \cdot 10^6$	-
Альвеолярные макрофаги	82—98 %	94 %	Особенно повышены у детей
Лимфоциты	7—12 %	-	-
Т-лимфоциты	70 %	-	Повышены
Т-хелперы	50 %	-	Повышены
Т-супрессоры	30 %	-	Повышены
В-лимфоциты	5—10 %	-	-
Нуль-клетки	19 %	-	-
Нейтрофилы	1—2 %	0,8 %	Повышены в позднюю фазу аллергии
Эозинофилы	< 1 %	0,6 %	Повышены в раннюю фазу аллергии
Базофилы	< 1 %		
Триптаза			Повышена
Гистамин			Повышен

6. Маркером активности воспаления при БА является *повышение концентрации оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе.*

7. *Высокое наследственное предрасположение при аллергической БА.*

8. При оценке *иммунологического гомеостаза* обращают на себя внимание: а) высокое содержание общего и особенно специфического IgE, б) переключение T α 0 на T α 2 с выбросом ИЛ-4 и ИЛ-5, усиливающих экспрессию В-лимфоцитами IgE.

9. Естественно, что в условиях поликлиники практический врач не сумеет использовать весь этот арсенал биологических маркеров в диагностике БА. Поэтому наряду с вышеприведенными опорными признаками БА принимаются во внимание *аллергологический анамнез; клинические особенности заболевания; аллергологическое тестирование.*

10. Более сложна диагностика неаллергической БА, так как клинические проявления ее во внеприступный период имеют много общих черт с хроническим бронхитом (см. Хронический бронхит).

11. Исследование *функциональных показателей внешнего*

дыхания с проведением фармакологических проб является одним из важных этапов в диагностике БА, принятии экспертных решений и проведении реабилитации.

Среди предлагаемых функциональных тестов заслуживают особого внимания те из них, которые выполняются в скоростном режиме на выдохе и вдохе, в частности: 1) объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁); 2) анализ петли «объем—поток» (пневмотахография); 3) пиковая (максимальная) скорость выдоха — ПСВ (пикфлоуметрия) при мониторинговании в амбулаторных условиях. Мониторирование ПСВ в течение суток дает возможность установить степень выраженности обструкции, а также вариабельность ее и определить тяжесть течения БА.

Наряду с этим фармакологические пробы с β_2 -агонистами и анализ изменения петли «объем—поток» или ПСВ позволяют также судить о наличии обратимой или необратимой обструкции. Фармакологическая проба с гистамином или метахолином в период ремиссии БА с проведением до и после нее пневмотахографии или исследованием ПСВ дает возможность зарегистрировать степень выраженности гиперреактивности слизистой оболочки бронхиального дерева к воздействию различных триггеров, что имеет определенное значение при проведении экспертизы пациентов в случае длительной ремиссии БА. Аналогичную реакцию можно получить при исследовании функциональных показателей внешнего дыхания до и после ступенчатой физической нагрузки при проведении велоэргометрии.

Объем форсированного выдоха за 1 с — весьма ценный функциональный показатель в динамике и при проведении различных фармакологических проб в сопоставлении с ФЖЕЛ. Уменьшение данного показателя ниже 75 % свидетельствует о выраженности обструктивных изменений, а существенное его увеличение на фоне фармакологической пробы с β_2 -агонистами подтверждает обратимый характер их.

Весьма удобным и наглядным функциональным показателем является анализ петли «поток—объем» при пневмотахографии, которая в отличие от ОФВ₁ позволяет дифференцировать уровень (крупные, средние, мелкие бронхи) обструктивных изменений дыхательных путей, поэтому, естественно, ценность ее при проведении фармакологических проб резко возрастает (рис. 5).

Особенно демонстративна кривая выдоха, которая при БА имеет вогнутый характер с непропорционально низкими объемными скоростями при анализе потока из мелких бронхов, тогда как петля вдоха не претерпевает существенных изменений. Если изменяются петли потока существенно на выдохе и вдохе, то обструкция часто захватывает и верхние отделы дыхательных путей.

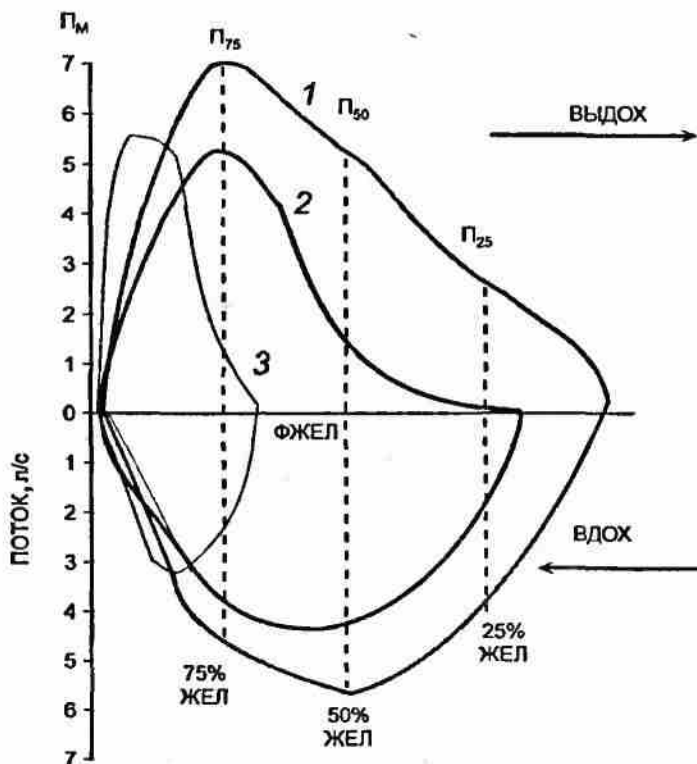


Рис. 5. Анализ петли «поток—объем» при пневмотахографии: 1 — петля—поток в норме; 2 — петля—поток (обструктивный тип); 3 — петля—поток (рестриктивный тип); P_m — максимальный поток—выдох; P_{75} — поток из крупных бронхиальных структур; P_{50} — поток из средних бронхиальных структур; P_{25} — поток из мелких бронхиальных структур

Пикфлоуметрия — метод измерения пиковой (максимальной) скорости выдоха (ПСВ), удобный портативный способ мониторинга в течение суток с приведением показателей на специальном бланке. С помощью этого метода можно определить:

- провоцирующее влияние профессиональных и непрофессиональных индукторов аллергии;
- триггерное воздействие различных неспецифических факторов на течение БА;
- вариабельность изменений ПСВ в течение суток по формуле:

$$ПСВ_{сут} (\%) = \frac{ПСВ_{\max} (\text{л/мин}) - ПСВ_{\min} (\text{л/мин})}{ПСВ_{\max} (\text{л/мин})} \cdot 100;$$

Табл. 21. Стандартные значения пиковой объемной скорости выдоха, л/мин

Рост	Возраст, лет											Дети (до 15 лет)				
	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	Рост	Рост		
	<i>Мужчины</i>															
160	530	570	595	605	610	605	600	585	570	555	535	520	100	120	145	345
168	545	580	605	620	625	620	615	600	585	565	550	530	105	145	150	370
175	555	590	615	630	635	635	625	610	595	580	560	540	110	170	155	395
183	565	600	630	640	650	645	635	625	605	585	570	550	115	195	160	420
191	575	610	635	650	660	655	650	635	620	600	580	570	120	220	165	445
													125	245	170	470
													130	270	175	495
													135	295	180	520
													140	320	185	545
	<i>Женщины</i>															
152	445	475	470	475	475	470	460	445	435	425	410	395				
160	455	480	485	490	485	480	470	455	445	430	420	405				
168	465	485	495	500	500	490	480	465	455	440	425	415				
175	475	495	505	510	505	500	490	475	465	450	435	425				

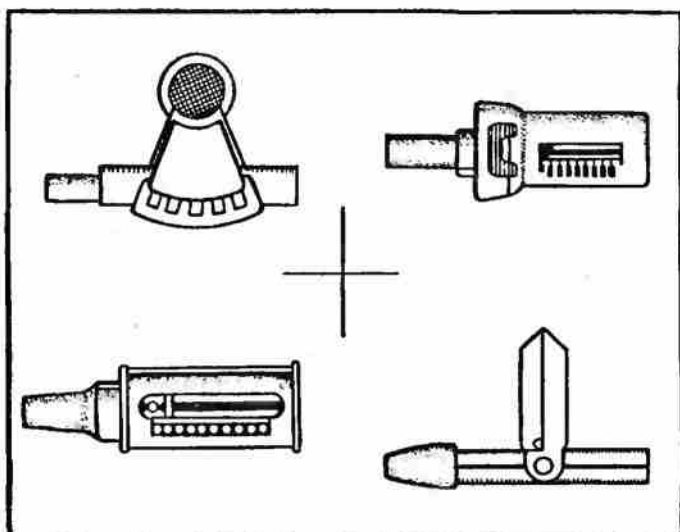


Рис. 6. Виды пикфлоуметров

г) объем (глюкокортикоиды в мкг) проводимой лекарственной терапии, т.е. управлять заболеванием, с одной стороны, а с другой — иметь возможность предупредить нарастающую обструкцию на этапах, когда клинически явное ухудшение состояния пациента еще нельзя идентифицировать.

Мониторирование ПСВ позволяет больному вовремя обратиться к врачу за корректировкой лечения или, приобретая соответствующие навыки в астма-школе, самому принять адекватное решение, не ожидая субъективного ухудшения состояния.

Приводим шкалу стандартных значений пиковой объемной скорости выдоха (табл. 21).

Мониторировать показатели ПСВ больной может после обучения по специальной программе, обеспечивающей адекватное представление больного о характере заболевания, что позволяет ему ориентироваться в изменении своего состояния и принимать правильное решение.

Пациента необходимо обучить принципам самонаблюдения: рекомендовать вести дневник и оценивать свое состояние по специальной шкале, правильно пользоваться методом пикфлоуметрии (рис. 6, 7).

Дифференциальный диагноз

Заключение врача о выраженности симптомов астмы, определение степени тяжести не означают окончательного установления тяжести заболевания. БА отличается, например, от хрони-

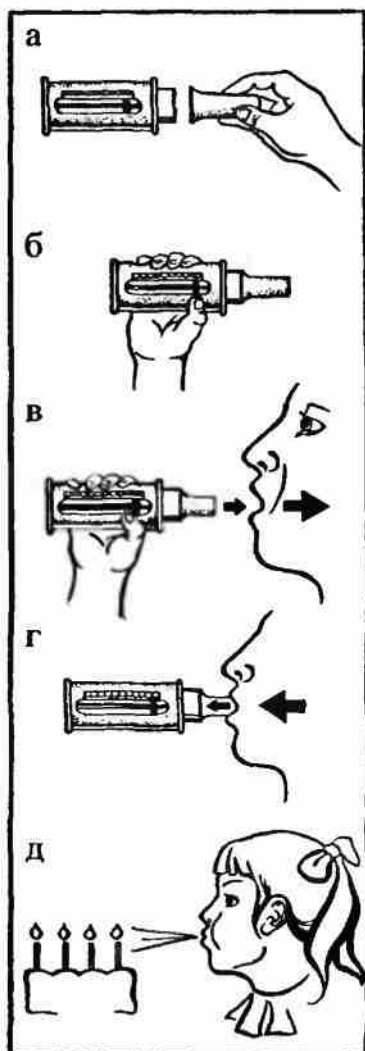


Рис. 7. Последовательность использования пикфлоуметра:

а — надеть мундштуковую головку на пикфлоуметр;
б — встать и держать пикфлоуметр горизонтально, убедиться, что бегунок неподвижен и находится в начале шкалы;
в — 2 глубоко вдохнуть, обхватить губами мундштук и выдохнуть как можно быстрее; отметить результат, дважды повторить стадии *б*—*г*, выбрать наивысший результат, сравнить полученные данные с должными;
д — детям объяснить, что выдохнуть нужно так, чтобы можно было погасить свечи на праздничном торте.

ческого бронхита (ХБ) большей вариабельностью течения, даже более полной обратимостью нарушенной бронхиальной проходимости при адекватной терапии. Поэтому прогноз течения БА значительно утяжеляется при наличии на фоне ее ХБ, поскольку обратимость обструктивного синдрома в таких случаях менее вероятна. При сочетании БА и ХБ межприступный период менее четкий по субъективным и объективным данным вследствие преобладания инфекционно-воспалительного процесса в бронхиальном дереве. Подобное течение БА на

фоне ХБ чаще ассоциируется с понятием инфекционной (неатопической) астмы.

Эти различия ярко продемонстрированы В.И. Пыцким с соавт. (1999) в таблице дифференциальной диагностики различных форм бронхиальной астмы.

Мы заимствовали клинико-патогенетические данные указанных авторов и адаптировали их с учетом клинико-патогенетических представлений (табл. 22) об аллергической и неаллергической БА.

Табл. 22. Диагностика и клинические проявления
аллергической и неаллергической бронхиальной астмы

Признак	Аллергическая астма	Неаллергическая астма
Наследственное предрасположение	Высокое (73 %)	Низкое (10 %)
Аллергены	Экзоаллергены	-
Аллергологический анамнез	Четкая связь проявления аллергии с предполагаемым аллергеном	Аллергологический анамнез неопределенный
Тип аллергической реакции	Чаще реактивный	-
Аллергологическое тестирование		
Кожные пробы	++	-
Общие IgE	Повышены (не всегда)	-
Специфические IgE	Повышены	-
Начало заболевания	Часто в детстве — диспирсираторный синдром или респираторный синдром с затруднением дыхания	Чаще после 30—40 лет
Патология носа и придаточных пазух	Аллергический ринит, риноконъюнктивит, двусторонняя гайморопатия	Гипертрофический ринит, полипы в полости носа, хронический этмоидит
Бронхолегочные инфекции	Отсутствуют	Часто хронический бронхит
Начало приступа	Чаще внезапное, малая продолжительность	Чаще постепенное, медленное обратное развитие
Межприступный период	Хрипы отсутствуют	Хрипы сухие на фоне жесткого дыхания
Элиминация аллергена	Часто высокоэффективна	-
Специфическая иммунотерапия	Высокая терапевтическая эффективность	-
Тест с физической нагрузкой	Чаще отрицательный	Чаще положительный
Триггерные реакции	Менее отчетливы	Более отчетливы
Угроза развития астматического статуса	Менее вероятна	Весьма вероятна

При первичной диагностике БА нередко трудно дифференцировать неаллергическую БА и хронический бронхит или кашлевой вариант БА и трахеобронхиальную дискинезию, центральный рак легких, хронический бронхит.

При дифференциальной диагностике БА и ХБ необходимо принимать во внимание наличие характерных для этих двух заболеваний биологических маркеров (см. диагностика и классификация БА и ХБ).

При трахеобронхиальной дискинезии (ТБД) в отличие от БА отсутствует аллергологический анамнез, не наблюдается вариабельность показателей пикфлоуметрии при мониторинговании их в течение суток (более 20—30 %).

Исследования В.П. Скибы (1994) показывают, что чаще всего для ТБД характерен приступообразный «лающий» кашель днем (в 90,9 % случаев) или в ночное время (в 18,1 % случаев); у 47,3 % больных кашель заканчивается затрудненным дыханием, переходящим в выраженные приступы удушья (чаще на фоне физической нагрузки вследствие повышения экспираторного внутригрудного давления, усиливающего пролапс в просвет трахеи и крупных бронхов мембранозной стенки).

Весьма показательным исследованием при ТБД является запись форсированного выдоха с наличием отрицательных зубцов в виде провалов на отрезке, характеризующем «поток—объем» крупных бронхиальных структур.

Фибробронхоскопическая картина при ТБД весьма своеобразна. В зависимости от степени выраженности экспираторный пролапс мембранозной стенки дыхательных путей прослеживается на участке от 1/2 до 2/3 просвета трахеи и бронхов. У подобных больных при физической нагрузке наряду с приступообразным кашлем может возникать экспираторная одышка. При ТБД у певцов в процессе исполнения арии при появлении столь выраженного экспираторного пролапса на выдохе может внезапно обрываться мелодия или возникать пароксизмальный кашель вследствие выбухания мембранозной части задней стенки — сильного раздражения рецепторов вагуса (рефлексогенной кашлевой зоны) экспираторным коллапсом задней стенки трахеи и бронхов.

Следует отметить, что наличие спонтанного или приступообразного кашля возможно за счет набухания (отека) слизистой оболочки крупных бронхов, трахеи вследствие воспаления аллергического генеза или медленно нарастающего кашля — вследствие отека инфекционно-воспалительного генеза. Похожая ситуация может возникнуть в процессе дифференциальной диагностики этих состояний, которые на фоне лечения легко устраняются. Однако если кашлевая реакция не исчезает, необходимо

углубленное обследование больного с помощью фибробронхоскопии для исключения новообразований с проведением гистоморфологических исследований подозрительных участков слизистых оболочек на выявление метаплазии, анаплазии, гиперплазии.

Бронхиальная астма с ночными приступами удушья. При дифференциальной диагностике не всегда удается принять однозначное решение у пациентов с проявлениями ночных приступов удушья или ночных пароксизмальных кашлевых реакций. Наряду с так называемой «ночной бронхиальной астмой» у подобных больных необходимо исключать гастроэзофагеальный рефлюкс с микроаспирацией желудочного содержимого, а также сердечную астму вследствие подострой (или острой) систолической недостаточности. Казалось бы, эти состояния принципиально отличаются друг от друга. Однако они могут создавать определенные трудности при установлении заключительного диагноза. Тем более, что наличие аллергологического анамнеза, сенсибилизация к экзоаллергенам с повышением содержания общих и специфических IgE, интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6) играют решающую роль в диагностике атопической БА (реактивный тип), тогда как при неаллергической (неатопической) БА эти критерии могут отсутствовать. В таких случаях приходится принимать во внимание широкий диапазон других клинико-диагностических маркеров.

Как отмечают С.Т. Холгейт (1997) и др., в случае атопической и неатопической БА при исследовании клеточного состава бронхиально-альвеолярного лаважа, биопсии слизистой оболочки бронхиального дерева наряду с лимфоцитами повышено содержание тучных клеток и эозинофилов, продуктов экспрессии их — гистамина, триптазы, эйкозаноидов — простагландина D₂, цистенил-лейкотриенов, которые в конечном итоге посредством нейронных эффекторных механизмов провоцируют кашлевую и бронхоспастическую реакцию. Определенную значимость в диагностике БА имеет повышение в выдыхаемом воздухе содержания окиси азота (NO). Это новый интересный диагностический тест. NO продуцируется многими клетками респираторного тракта и существенно возрастает в выдыхаемом воздухе вследствие активации клеток воспаления (С.А. Харитонов с соавт., 1997).

Таким образом, исходя из главного патогенетического аргумента о воспалении при БА, в настоящее время предложен ряд биологических маркеров воспаления, которые позволяют дифференцировать БА с другими состояниями, провоцирующими ночные приступы удушья. Однако этого недостаточно и требуется ряд дополнительных исследований. Приступы ночного кашля и удушья, связанные с рефлюкс-эзофагитом, микроаспираци-

ей желудочного содержимого, слюны или слизиобразной массы при воспалении носоглотки, могут быть расшифрованы при углубленном обследовании рельефа слизистой оболочки носоглотки, исследовании желудочно-кишечного тракта.

Что касается заболеваний сердечно-сосудистой системы, связанных с первичным исходным наличием систолической недостаточности левого желудочка и наблюдаемыми эпизодами сердечной астмы, то должны исключаться:

— ИБС с атеросклеротическим или постинфарктным склерозом миокарда;

— дилатационная миокардиопатия;

— перегрузка левых отделов сердца давлением (гипертензия, аортальный стеноз);

— диастолическая перегрузка объемом (недостаточность аортальных клапанов) и др.

При этом учитывается: отсутствие аллергического анамнеза, наличие инспираторной одышки при физической нагрузке, наличие тахикардии, концентрической, эксцентрической или асимметричной гипертрофии левых отделов сердца, снижение систолического и пульсового давления, высокая эффективность при ночных приступах удушья не только β_2 -агонистов, но нитратов и другой патогенетической терапии, проводимой при сердечно-сосудистой патологии (применение гипотензивных средств при гипертензии).

Дифференциальная диагностика и диагностика профессиональной бронхиальной астмы. Развитие профессиональной бронхиальной астмы вследствие сенсибилизации рабочих к аллергенам в условиях производства зависит от многих обстоятельств (В.Г. Артамонова, В.Ф. Жданов, Е.Л. Лашина, 1997) и может прогнозироваться при:

1) предрасположении вследствие наследственной отягощенности и собственного аллергологического анамнеза;

2) ингаляционном пути поступления аллергена, так как органы дыхания — наиболее чувствительная система в формировании аллергии;

3) наличии сильных аллергенов I-го класса опасности (урсол, бихромат, соли никеля, кобальта, фенилендиамин, аминазин, кормовые дрожжи и др.);

4) периодическом превышении предельно допустимых концентраций гаптенов в воздушной среде, так как при первичной сенсибилизации имеет значение концентрация аллергена, при развитии же аллергии — приступы бронхиальной астмы провоцируются аллергенами в концентрации, значительно ниже предельно допустимой;

5) сочетанном действии аллергенов с другими вредными фак-

торами (неаллергенами), различными поллютантами (пылью, газообразными и масляными аэрозолями), оказывающими повреждающее действие на физиологические барьеры и способствующими тому, что даже слабые аллергены могут вызывать сенсibilизацию.

Существует три основных варианта формирования профессиональной бронхиальной астмы:

1) аллергическая форма, возникающая первично без предшествующих аллергических поражений верхнего отдела дыхательного тракта, кожных покровов;

2) аллергическая форма в сочетании с развившимися первично в местах наибольшего воздействия производственного аллергена профессиональным аллергическим дерматитом на открытых участках кожных покровов (кисти, кожные покровы шеи, лица), риноконъюнктивитом;

3) аллергическая и неаллергическая — смешанная форма БА, развившаяся на фоне предшествующего хронического профессионального бронхита. В данной ситуации возможен вариант неаллергической БА.

Первые два варианта профессиональной бронхиальной астмы развиваются у работающих в контакте с аллергенами 1-го и 2-го класса опасности. При этом наблюдается повышение алергоспецифических IgE. Третий вариант профессиональной астмы (смешанная или эндогенная формы) выявляется у работающих в контакте с поллютантами, в составе которых имеются слабые или умеренные аллергены. Порог риска при этом может составлять 10—12 и более лет работы в контакте с аллергенами, концентрация которых превышает предельно допустимую.

Профессиональный аллергический анамнез — появление аллергических реакций на работе и исчезновение их вне ее — важный клинический и диагностический критерий заболевания.

Мониторинг показателей внешнего дыхания, в частности данных портативной пикфлоуметрии — до работы, во время и после нее, является весьма важным и часто решающим объективным тестом для профессионального аллергического анамнеза в диагностике БА.

Наряду с функциональным мониторингом показателей внешнего дыхания осуществляются по общепринятым диагностическим критериям скарификационные кожные тесты и внутрикожные аллергические пробы со стандартизованными профессиональными аллергенами.

Провокационные ингаляционные диагностические пробы с профессиональными агентами проводятся в тех случаях, когда отсутствует корреляция между данными алергологического анамнеза, экспозиционных тестов и данными накожного тести-

рования. Провокационный ингаляционный диагностический тест с профессиональными аллергенами осуществляется в предусмотренных и разрешенных концентрациях (не выше ПДК) в межприступном периоде в условиях стационара. При испытании небактериальных аллергенов животного или растительного происхождения, содержащих 10 000 PNU, готовят двукратные разведения (1:2, 1:4, 1:8 и т.д. до 1:2048), для ингаляционных проб с химическими аллергенами — десятикратные разведения (1:100, 1:1000 и т.д. до 1:100 000) химического соединения, если оно является жидкостью.

До проведения провокационного ингаляционного теста и через 30—90 мин и 24 ч после него регистрируются аускультативные данные и функциональные показатели внешнего дыхания в виде мониторинга, а также проводится тест деструкции тучных клеток (ТДТК). Данные ТДТК через 24 ч после провокационной ингаляционной пробы с профессиональными аллергенами резко повышаются по сравнению с исходными (до пробы) вследствие индукции аллергоспецифических IgE при наличии сенсибилизации к производственному аллергену, с которым проводилась провокационная проба.

В настоящее время в диагностике профессиональной бронхиальной астмы используются реакции клеток крови на гаптен *in vitro* (реакция специфической агломерации лейкоцитов крови — РСАЛ, реакция специфического повреждения базофилов крови — РСРБ), серологические реакции с химическими аллергенами (реакция связывания комплемента — РСК, реакция пассивной гемагглютинации — РПГА), специфические клеточные реакции гиперчувствительности *in vitro* (реакция торможения прилипания клеток — РТПК, реакция специфического розеткообразования — РОК, реакция торможения миграции лейкоцитов крови — РТМЛ).

Формулировка диагноза

1. Бронхиальная астма, аллергическая форма, легкое эпизодическое течение, фаза ремиссии, ДН₀. Аллергический ринит. Сенсибилизация к бытовым аллергенам.

2. Бронхиальная астма, аллергическая форма, легкое персистирующее течение, обострение, ДН₀₋₁. Поллиноз, риноконъюнктивный синдром. Сенсибилизация к пыльце полыни.

3. Бронхиальная астма, неаллергическая форма, среднее персистирующее течение средней тяжести, фаза обострения. Хронический бронхит, обострение. ДН_{1-II}.

4. Бронхиальная астма, смешанная форма, среднетяжелое течение, фаза обострения. Эмфизема легких, ДН₁. Сенсибилизация к эпидермальным аллергенам (кошки, собаки).

Лечение

1. Главное стратегическое направление в лечении аллергической и профессиональной бронхиальной астмы — определить индуктор сенсибилизации (аллерген) и максимально избавить пациента от дальнейшего контакта с ним — см. Реагиновый тип повреждения и Аллергены. Так, при «аспириновой» астме противопоказаны нестероидные противовоспалительные препараты (содержащие салицилаты или близкие к ним соединения), а также необходима гипоаллергенная диета, исключая возможные примеси салициловой кислоты в пищевом продукте и пищевые красители (тартразин).

2. Необходимо максимально оградить больных бронхиальной астмой от контакта с курильщиками, так как пассивное курение способствует усилению симптомов астмы. К обострению астмы предрасполагают повышение концентрации в воздушной среде частиц SO_2 , NO_2 , пыли.

3. Обращается внимание на тщательное лечение ринита, синусита, патологии желудочно-кишечного тракта, устранение желудочно-пищеводного рефлюкса и др.

4. При реагиновом типе повреждения у больных с БА решается вопрос о возможном применении специфической иммунотерапии, которая осуществляется аллергологом.

5. Противовоспалительная терапия при бронхиальной астме занимает ключевое место.

При легком и среднем персистирующем течении показаны нестероидные противовоспалительные средства — *хромогликат натрия*, или *тайлед*, либо ингибиторы лейкотриеновых рецепторов, при среднем и тяжелом персистирующем течении — ингаляционные глюкокортикоиды. Противовоспалительным действием при мягком течении БА обладают кетотифен, метилксантин, природные факторы — например спелеотерапия.

6. Симптоматическая терапия, направленная на устранение приступов, крайне актуальна и включает симпатомиметики быстрого и пролонгированного действия.

Лекарственная терапия БА проводится во всех случаях, когда есть клинические признаки БА или регистрируется супрессия показателей внешнего дыхания, в частности $ФОВ_1 < 80\%$, $ПОС_{выд} < 80\%$ или индекс вариабельности $ПОС_{выд} > 15\%$.

В соответствии с отчетом экспертов разных стран EPR-2 (1997) создано руководство по диагностике и лечению астмы, которое позволяет врачам лучше управлять этим заболеванием. В нем уточнен характер течения бронхиальной астмы — вместо легкой, умеренно тяжелой и тяжелой предлагается различать легкую интермиттирующую, легкую персистирующую, персистирующую умеренной тяжести и персистирующую тяжелую БА.

Подчеркнуто, что у пациентов с любой тяжестью течения астмы могут наступать обострения легкой, средней и тяжелой степени.

В системе управления астмой ставятся задачи поддержания лёгочной функции, близкой к нормальной, нормального уровня активности, профилактики обострений и снижения до минимума числа госпитализаций, проведения фармакотерапии с минимальными нежелательными эффектами.

Это достигается в процессе обучения пациентов по специальной программе методам самоконтроля за состоянием обструкции, правильному использованию пикфлоуметра, спейсера, небулайзера, элементарному дозированию и правильному приему в аэрозолях лекарственных препаратов. Решение поставленных задач осуществляется частично на основе мониторингованных данных пикфлоуметрии — ПОС_{выд} ранним утром при легком течении БА и утром, в обед и вечером при персистирующем умеренной тяжести и тяжелом течении, с занесением данных в протокол-график (рис. 8). Мониторингование ПОС_{выд} позволяет прогнозировать обострение заболевания, так как накануне его супрессия показателей развивается до появления субъективных признаков обструкции.

Полученные данные опытной ПОС_{выд} сопоставляются с должными ПОС_{выд} из табл. 13, и вычисляется процент отклонения от должного.

$$\text{ПОС}_{\text{выд}} (\% \text{ от должного}) = \frac{\text{ПОС}_{\text{выд}} \text{ опытный}}{\text{ПОС}_{\text{выд}} \text{ должный}} \cdot 100 \%$$

Наряду с этим вычисляется индекс суточной вариабельности (ИСВ).

$$\text{ИСВ} (\%) = \frac{\text{ПОС}_{\text{выд}} \text{ макс} - \text{ПОС}_{\text{выд}} \text{ мин}}{\text{ПОС}_{\text{выд}} \text{ макс}} \cdot 100.$$

При мониторинговании ПОС_{выд} ухудшение своего состояния пациент может прогнозировать на основании вариабельных отклонений показателей пикфлоуметрии в течение суток и при нарастающей их супрессии, т.е. без расчета показателей в процентах.

Чтобы пациент мог правильно оценить состояние по регистрируемой кривой пикфлоуметрии, разработана система зон, которая для облегчения ориентировки адаптирована к цветам светофора — зеленая, желтая, красная.

Зеленая зона констатирует относительное благополучие в состоянии больного — она соответствует ПОС_{выд} > 80 %, суточной вариабельности < 15 %. В данной ситуации симптомы астмы могут отсутствовать или быть минимальными.

Дата День	Воск.			Пон.			Вт.			Ср.			Четв.			Пятн.			Суб.				
	Время	утро	день	вечер	утро	день	вечер	утро	день	вечер	утро	день	вечер	утро	день	вечер	утро	день	вечер	утро	день	вечер	
700																							
650																							
600																							
550																							
500																							
450																							
400																							
350																							
300																							
250																							
200																							
150																							
100																							
Ф.И.О.:																							
ВОЗРАСТ: ДАТА РОЖДЕНИЯ:																							
РОСТ:																							
ЛЕКАРСТВА И ДОЗЫ																							
ДРУГИЕ ЗАМЕЧАНИЯ																							

Рис. 8. Протокол-график мониторинга данных пикфлоуметрии

Желтая зона: $POC_{\text{выд}}$ в пределах 50—80 %, суточная вариабельность — 20—30 %. Если эта ситуация возникает постепенно или быстро, то она обязывает увеличить объем лекарственной помощи, и обученный пациент может сам принять это решение.

Красная зона — сигнал тревоги: при падении $POC_{\text{выд}} < 50\%$ и увеличении суточной вариабельности $> 30\%$ пациент обязан обратиться к врачу, с тем чтобы совместно с ним определить адекватную терапию БА. Переход показателей $POC_{\text{выд}}$ с красной зоны в желтую и снижение объема проводимой терапии осуществляются под наблюдением врача.

На основании опыта мониторингирования $POC_{\text{выд}}$ в сопоставлении с течением БА была сформулирована концепция ступенчатого подхода к лечению при базовом постоянном лечении противовоспалительными препаратами и препаратами для быстрого купирования БА.

При ухудшении состояния пациента количество лекарственных средств и частота их приема увеличиваются, при улучшении — уменьшаются. При такой тактике удается контролировать астму и использовать наименьшее количество медикаментов.

Наряду с этим приводим блок-схему (см. с. 133) метода оптимизации противоастматической терапии (А.Г. Чучалин с соавт., 1997), которая отражает необходимую последовательность действий врача при первом визите к нему пациента и при осуществлении ступенчатого лечения больных БА.

Легкая интермиттирующая астма

Противовоспалительная терапия не проводится.

Для оказания экстренной помощи рекомендуются бронходилататоры короткого действия — ингаляционные β_2 -агонисты.

Вентолин (сальбутамол) — дозированный аэрозоль (1 вдох = 100 мкг) или *вентодиск (сальбутамол)* в дозе 200—400 мкг используются для контроля симптомов, но не более 1 раза в неделю. Прием сальбутамола возможен и с профилактической целью перед предполагаемым контактом с аллергеном.

Следует отметить, что вентодиск в отличие от вентолина содержит сальбутамол в виде дозированного сухого мелкодисперсного порошка, который вдыхается с помощью специального устройства — дискхалера. При обострении астмы с высокой гиперреактивностью слизистой оболочки бронхиального дерева на триггерной неспецифической основе возможна кашлевая реакция на форму препарата — микрокристаллы. Поэтому предлагаются новые технологические формы — *сальтос* с содержанием в одной таблетке 0,00723 мг гемисукцината сальбутамола, который на осмотической основе постепенно выделяется из таблеток после их приема (А.С. Соколов, 1998).



Наряду с применением салбутамола возможно назначение других селективных β_2 -агонистов: фенотерола (беротека) — 200 мкг на 1 вдох или тербуталина (бриканила) — 250 мкг на 1 вдох.

Однако салбутамолом в отличие от фенотерола обладает минимальной активностью на β_1 -рецепторы и является одним из лучших селективных препаратов. Обеспечивает снижение высвобождения гистамина, медленно реагирующей субстанции и других медиаторов тучной клетки с помощью экспрессии на ее поверхности β -адренорецепторов — в результате снижается про-

ницаемость капилляров, продукция слизи, улучшается мукоцилиарный клиренс.

Легкая персистирующая астма

Наряду с β_2 -адреномиметиками быстрого действия, необходимость приема которых не превышает 2—3 раз в неделю, требуются противовоспалительные препараты (тайлед или блокаторы лейкотриеновых рецепторов, ингаляционные глюкокортикоиды).

В качестве альтернативы ингаляционным глюкокортикоидам назначают аэрозоли *кромолин-натрия (интала)* от 2 мг 3 раза в день до 4—8 мг 4 раза в день. Действие препарата оценивается через 3—4 нед. Если при этом показатели пикфлоуметрии (ПОС_{выд} от должного) восстановились и индекс вариабельности стал менее 15 %, то β -адреномиметики при отсутствии необходимости не принимаются, продолжается лечение инталом до 2—3 мес в профилактической дозе (2 мг 3 раза в день). При продолжающемся благополучии интал принимают эпизодически — перед ожидаемой физической нагрузкой, при триггерном воздействии факторов окружающей среды.

Если же приступы удушья периодически появляются или данные пикфлоуметрии нестабильны, то в качестве альтернативы назначают *недокромил-натрий (тайлед)* — натриевую соль пиранохинолиндикарбоновой кислоты, который хорошо сочетается с другими препаратами, подавляет как раннюю, так и позднюю фазу аллергии, оказывает преимущественно местный противовоспалительный эффект. Тайлед подавляет активность тучных клеток, эозинофилов, макрофагов, тромбоцитов, эпителиальных клеток, блокирует активность хлоридных каналов, обеспечивающих гиперполяризацию мембран, необходимую для притока в клетки кальция. В результате блокирования активности хлоридных каналов и снижения притока кальция в клетку предотвращается секреция провоспалительных медиаторов (ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО α , гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора — ГМ-КСФ), ингибируется миграция эозинофилов из кровеносных сосудов в ткани, их адгезия и хемотаксис, предотвращается повреждение эпителия бронхов. Это резко снижает пароксизмальную гиперреактивность бронхиального дерева, способствует сокращению приема β_2 -адреномиметиков. Курс лечения — по 2 вдоха (4 мг) 4 раза (16 мг) до стабилизации состояния — появления устойчивых показателей пикфлоуметрии, через 3—4 нед 2 вдоха 2 раза в сутки. Наши наблюдения в течение 5—8 мес лечения позволяют утверждать, что тайлед обеспечивает управление течением легкой персистирующей астмы и у отдельных пациентов персистирующей астмы средней тяжести (у подростков и пациентов до 35 лет).

К другой группе мощных противовоспалительных средств при

лечении больных БА можно отнести ингибиторы лейкотриеновых рецепторов аколлат (зафирлукаст) или сингуляр (монтелукаст).

Аколлат — таблетированный препарат, средняя суточная доза — 20 (40) мг, принимают 2 раза в сутки, подавляет как ранние, так и поздние реакции аллергии (Т.А. Червинская, Т.Г. Вылегжанина, 1988; Л.А. Горячкина с соавт., 1998).

По данным А.Г. Чучалина, Г.Л. Осиповой (1998), аколлат (антагонист ЛТD₄) через месяц от начала лечения в дозе 40 мг в сутки у больных БА средней тяжести облегчал симптомы астмы, обеспечивал снижение потребности в β_2 -агонистах в 2 раза и практически при 14-месячном применении не вызывал каких-либо побочных реакций.

Сингуляр (таблетки по 10 мг в сутки) показал высокую эффективность при БА с персистирующим легким течением, при астме, провоцируемой физической нагрузкой (в этом случае глюкокортикоиды противопоказаны), при высокой чувствительности к аспирину. Лечение сингуляром при аспириновой астме обеспечивает не только стойкий противовоспалительный эффект, но и регрессирование полипов в полости носа.

Персистирующая астма средней тяжести

Бронходилататоры короткого действия (сальбутамол — 200 мкг) назначают для экстренной помощи (при появлении удушья) не более 3—4 раз в день.

При отсутствии удушья и супрессии данных пикфлоуметрии рекомендуется таблетированный пролонгированного действия β_2 -агонист *волмакс* (сальбутамол) — 8 мг 2 раза в день или ингаляционный пролонгированный β_2 -агонист *серевент* (сальметерол) — 50 мкг 2 раза в сутки (или в виде сухой пудры с дискхалером — 100—200 мкг в день). Пролонгированные β_2 -адреномиметики крайне актуальны для предупреждения ночных приступов удушья. Они обладают наиболее высокой селективностью к β_2 -адренорецепторам, способны поддерживать длительную персистирующую стимуляцию β_2 -адренорецепторов, не вызывают их резистенции, ингибируют антиген-индуцированное высвобождение простагландинов, лейкотриенов, гистамина, способствуя снижению в лаваже эозинофильного катионного белка.

Для достижения устойчивых результатов лечения необходимы более мощные противовоспалительные препараты — *ингаляционные глюкокортикоиды*.

В настоящее время есть много различных топических стероидов, которые позволяют при длительном приеме избегать риска возникновения системного эффекта. Для этого наряду с выбором препаратов необходимо соблюдать определенные правила приема аэрозолей — использовать спейсер, способный сепарировать крупные частицы, каждый раз после приема аэрозолей

полоскать рот, максимально по возможности задерживать вдох после впрыскивания глюкокортикоида.

Противовоспалительный эффект ингаляционных глюкокортикоидов обусловлен низкой растворимостью в воде, высоким сродством к жирам, высокой липофильностью молекул, что позволяет создавать микродепо на слизистой оболочке бронхиального дерева. Это обеспечивает длительный контакт с клеточными структурами, проникновение в клетку через богатую липидами мембрану, связывание с рецептором в цитоллизе клетки, ингибцию ряда продуктов воспаления — фактора агрегации тромбоцитов, лейкотриенов, простагландинов.

Таким образом, высокая липофильность ингаляционных глюкокортикоидов обеспечивает им выраженную противовоспалительную активность, низкую биодоступность — минимальный системный эффект вследствие ограниченной способности к всасыванию и попаданию в общий кровоток.

Общая биодоступность составляет у флунизолида (ингакорта) 21 %, триамцинолона ацетонида — 22,5 %, беклометазона дипропионата (альдецина) — 20 %, будезонида (пультмикорта) — 11 %, флутиказона пропионата (фликсотид) — менее 1 %. Местная противовоспалительная активность глюкокортикоидов (в условных единицах) у флутиказона дипропионата составляет 945, беклометазона дипропионата — 450, бетаметазона валерата — 370, флунизолида — более 100, триамцинолона ацетонида — 110.

Например, при лечении аэрозолями флунизолида в связи с высокой его биодоступностью (всасыванием) и более низкой противовоспалительной активностью, чем у флутиказона, для достижения терапевтического эффекта требуется применение более высоких доз препарата, а это значит, системные эффекты будут выше (А.Г. Чучалин с соавт., 1998). В то же время использование аэрозолей *флутиказона пропионата (фликсотид)* при длительном лечении больных БА дает много преимуществ, так как в случаях обострения астмы доза его может быть увеличена до 2000 мкг в сутки и при купировании приступов не нужно будет назначать на короткий период пероральные глюкокортикоиды. Следует отметить, что максимальная терапевтическая доза *будезонида* не превышает 1200 мкг, *ингакорта* — 1500 мкг.

Фликсотид можно применять как в виде дозированного аэрозольного ингалятора, так и в виде сухой пудры с дискхалером. Это позволяет обойтись без фреонов, используемых для генерации аэрозолей, не безразличных при длительном лечении аэрозолями для пациентов и для окружающей среды.

Заслуживает внимания применение в аэрозолях при длительной терапии больных БА негалогенизированного глюкокортикоида *будезонида (пультмикорта)* — ацетилового произ-

водного окспреднизолона с сильным локальным противовоспалительным действием и низкой биодоступностью. При этом значительная часть препарата при всасывании со слизистой оболочки органов дыхания, поступаая в кровотоки, метаболизируется в печени, превращаясь в неактивные метаболиты, не способные вызывать супрессию надпочечников.

Будезонид мите выпускается в виде дозированных аэрозолей (50 мкг), позволяет в ряде случаев при легком персистирующем течении астмы стабилизировать ситуацию — контролировать заболевание при дозе 200 мкг в сутки (2 вдоха 2 раза в сутки по 50 мкг).

Будезонид форте чаще используется при персистирующей астме средней тяжести и тяжелом течении в виде дозированного аэрозоля (200 мкг).

Аэрозоли будезонида при длительной управляемой местной терапии больных БА (около года) в сочетании с теопэком (пролонгированной формой теофиллина) позволили добиться стойкого противовоспалительного эффекта (по данным морфометрии), восстановления целостности цилиарных эпителиальных клеток над обнаженной базальной мембраной бронхиального дерева (А.Г. Чучалин, 1998). Кстати, вместо теопэка можно использовать неотеопэк с более длительным высвобождением кристаллов теофиллина, смонтированного по особой технологии в виде мелкодисперсного порошка КЛН-1, через мембрану таблетки (А.С. Соколов, 1998).

У нас накоплен определенный материал, свидетельствующий, что наряду с рано начатой лекарственной терапией заслуживает внимания сочетанное применение противовоспалительной лекарственной и «экологической» (управляемой) терапии.

«Экологическая» терапия в противовес триггерному провокационному воздействию, поддерживающему воспалительный процесс, позволяет на время исключать не только специфическое (аллергенное), но и неспецифическое (триггерное) влияние на пациентов.

«Экологическая» терапия представляет собой лечение в специфической спелеосреде — экосистеме, способной привести к ремиссии заболевания, снижению гиперреактивности бронхиального дерева, сокращению объема лекарственной терапии. Эффективность подобной терапии также тем выше, чем раньше начато лечение, перспективность ее крайне высока при мягком течении бронхиальной астмы у подростков.

Бронхиальная астма — заболевание воспалительной природы, на фоне которого весьма ярко прослеживаются хаотические отклонения со стороны функциональных показателей внешнего дыхания, вариабельность их — хаотический эффект. Столь выраженная неопределенность, неравновесность этих показателей

обусловлена провоцирующими специфическими и неспецифическими факторами. Поэтому спелеотерапия представляет своеобразную экологическую систему, обеспечивающую стабилизацию хаотических эффектов у пациентов, по данным пикфлоуметрии, и других клинических проявлений.

Спелеокомплекс на базе Республиканской больницы спелеолечения — это абактериальная среда с наличием постоянного микроклимата (температура окружающего воздуха, атмосферное давление, экранирование электромагнитного поля) в сочетании с активным образом жизни, аэроионотерапией, оксигенотерапией, ингаляцией в виде микропримесей хлористого натрия (в боксах с залеганием минерала галлита), хлористого калия и магния (в боксах с залеганием минерала сильвинита).

Мы проанализировали клинико-функциональные, биохимические, иммунологические данные у 146 больных с atopической бронхиальной астмой до и после спелеолечения (наблюдение до 1 года).

Полученные результаты были оценены как отличные у 78 больных (53,7 %) с ремиссией заболевания более 5 мес, хорошие у 48 (33,1 %) с ремиссией от 2,5 до 5 мес. При этом принимались во внимание стабилизация хаотических ОФВ₁ (до лечения более 30 %), после лечения в пределах 10 % в течение суток, сокращение приема лекарственных препаратов — β_2 -агонистов в 2—3 раза, аэрозолей тайледа — в 2 раза, ингаляционных глюкокортикоидов — в 2 раза, снижение бронхиальной гиперреактивности на ингаляционную пробу с 0,1 % раствором ацетилхолина или метахолина (рис. 9).

Удовлетворительные результаты лечения отмечались у 12 пациентов (8,3 %) с неполной ремиссией до 1—2,5 мес и незначительные — у 7 человек (4,8 %) при отсутствии ремиссии. У этих пациентов оставалась высокой бронхиальная реактивность на неспецифические раздражители вследствие сопутствующего бронхита, с наличием необратимой обструкции.

В период ремиссии у больных с отличными и хорошими результатами лечения существенно повышалось качество жизни, наблюдалась высокая толерантность к физической нагрузке со стабилизацией ОФВ₁, биохимических показателей крови (газовый состав, диеновые конъюгаты, малоновый ангидрид и др.).

Исследование иммунологического гомеостаза больных накануне спелеолечения свидетельствовало о преобладании гиперпролиферативных отклонений со стороны специфических показателей иммунитета (повышение IgE, активности комплемента). После спелеотерапии отмечалось снижение этих показателей, включая и клеточные формы иммунитета.

Таким образом, результаты лечения больных с atopической

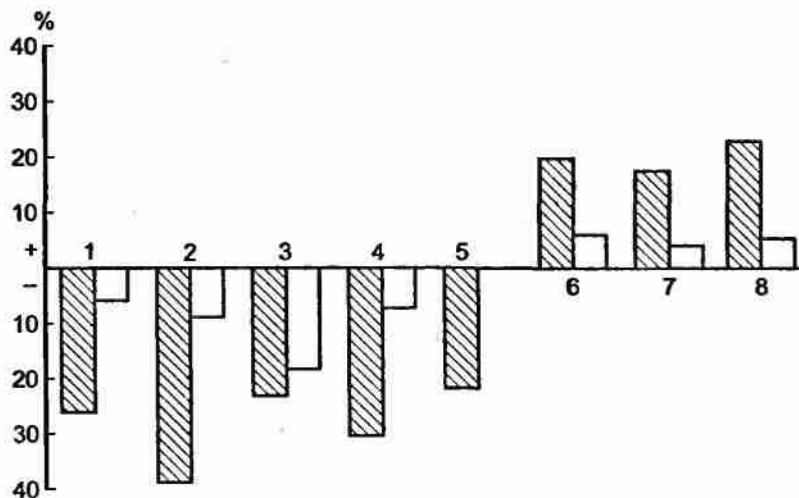


Рис. 9. Клинико-гематологические и биохимические показатели после ингаляционной фармакологической пробы с 0,1 % раствором ацетилхолина до (заштриховано) и после (не заштриховано) лечения в спелеокомплексе: 1 — мощность выдоха; 2 — лейкоциты периферической крови; 3, 4 — эозинофилы; 5 — тромбоциты; 6 — гистамин; 7 — ацетилхолин; 8 — кашлевая реакция; 1, 2, 3, 6, 7 — через 90 мин после пробы; 4, 5 — через 24 ч после пробы

БА позволяют сделать заключение, что спелеотерапия на базе Республиканской больницы спелеолечения представляет собой экосистему с комплексом лечебных факторов, оказывающих благоприятное действие на адаптационно-приспособительные реакции, бронхиальную реактивность, и способствует стабилизации хаотических отклонений у больных со стороны функциональных и биохимических показателей.

Персистирующее тяжелое течение БА. При переходе на 4-ю ступень вследствие ухудшения состояния пациента может повышаться доза ингаляционных кортикостероидов (см. табл. 23), однако если этого недостаточно, то для выведения пациента из тяжелого состояния глюкокортикоиды коротким курсом (2—3 дня) могут назначаться перорально — например, медрол в таблетках.

Приводим обобщенные данные лечения больных БА (табл. 23).

Табл. 23. Ступенчатая терапия больных БА

Степень тяжести астмы	Основные препараты и способы реабилитации	Препараты для оказания экстренной помощи
Ступень 1 Легкое эпизодическое течение	Спелеотерапия (лечение в условиях экосистемы в течение 24 дней)	Бронходилататоры короткого действия Ингаляционный β_2 -агонист: • вентолин (сальбутамол) 100 мкг или • интал плюс (1 мг кромолин-натрия + 100 мкг сальбутамола) для контроля симптомов, но не чаще 1—2 раз в неделю или перед предполагаемым контактом с аллергеном
Ступень 2 Легкое персистирующее течение	Ежедневный прием Нестероидные противовоспалительные средства: • кромолин-натрий в виде дозированного аэрозоля — 1 мг — 2 вдоха через 6—8 ч или • недокромил-натрий в виде дозированного аэрозоля — 2 мг — 2 вдоха 2—4 раза При необходимости можно добавить продолжительные бронходилататоры: • серевент (сальметерол) — 50 мкг 1—2 раза в сутки или • волмакс — 8 мг 2 раза в сутки. Спелеотерапия (лечение в условиях экосистемы в течение 24 дней) через 6 месяцев 2 раза в год	Бронходилататоры короткого действия Ингаляционный β_2 -агонист: • вентолин (сальбутамол) — 100—200 мкг или • дитек (0,05 мг фенотерола + 1 мг хромогликата натрия) или • интал плюс (1 мг кромолин-натрия + 100 мкг сальбутамола)
Ступень 3 Персистирующее течение средней тяжести	Ежедневный прием Ингаляционные кортикостероиды: • фликсотид (флутиказона пропionato) в виде дозированного аэрозольного ингалятора или сухой пудры	Бронходилататоры короткого действия Ингаляционный β_2 -агонист: • вентолин (сальбутамол) — 100—200 мкг или

Продолжение табл. 23

Степень тяжести астмы	Основные препараты и способы реабилитации	Препараты для оказания экстренной помощи
	<p>с дискхалером — 400—1000 мкг/сут или</p> <ul style="list-style-type: none"> • будезонид (пульмикорт) в виде аэрозольного ингалятора — 400—1000 мкг или • альдецин (беклометазона дипропионат) — 800 мкг/сут или • флунизолид (ингакорт) — 800 мкг/сут <p>Пролонгированные бронходилататоры Ингаляционный пролонгированный β_2-агонист:</p> <ul style="list-style-type: none"> • серевент (сальметерол) в виде дозированного аэрозольного ингалятора или сухой пудры, ингалируемой с помощью дискхалера, — 100—200 мкг/сут или • таблетированный пролонгированный β_2-агонист волмакс (сальбутамол) — 8 мг 2 раза в день или • теопэк — 100—200—300 мг 2 раза в сутки или неотеопэк. <p>Спелеотерапия (лечение в условиях экосистемы в течение 24 дней) через 6 месяцев 2 раза в год.</p> <p>Нестероидные противовоспалительные средства:</p> <ul style="list-style-type: none"> • кромолин-натрий (интал) в виде дозированного аэрозоля — 100 мг 2—4 раза в сутки. <p>При аллергической форме БА с мягким течением в качестве альтернативы ингаляционным кортикостероидам:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • вентодиск (сальбутамол) — 200—400 мкг для контроля симптомов не чаще 3—4 раз в день или • фенотерол (беротек) в виде дозированного аэрозоля — 100 мкг не чаще 3—4 раз в сутки или при легком затруднении дыхания • дитек (0,05 мг фенотерола + 1 мг хромогликата натрия) не более 3—4 раз в сутки • интал плюс (1 мг кромолин-натрия + 100 мкг сальбутамола)

Продолжение табл. 23

Степень тяжести астмы	Основные препараты и способы реабилитации	Препараты для оказания экстренной помощи
Степень 4 Персистирующее тяжелое течение	<ul style="list-style-type: none"> • тайлед (недокромил-натрий) — 2 мг (дозированный аэрозоль) от 4—8 до 16 мг в сутки (тайлед мист при длительном приеме не вызывает поперхивания) <p><i>Ежедневный прием</i></p> <p>Ингаляционные кортикостероиды:</p> <ul style="list-style-type: none"> • фликсотид (флутиказона пропионат) в виде аэрозольного ингалятора или сухой пудры с дискхалером — 800—2000 мкг/сут или • будезонид (пульмикорт) в виде аэрозольного ингалятора — 800—1300 мкг/сут или • альдецин (беклометазона дипропионат) — 1000 мкг/сут или • флунизолид (ингакорт) — 1000 мкг <p>Пролонгированные бронходилататоры (особенно для купирования ночных симптомов)</p> <p>Ингаляционный пролонгированный β_2-агонист:</p> <ul style="list-style-type: none"> • серевент (сальметерол) в виде аэрозольного ингалятора или сухой пудры, ингалируемой с помощью дискхалера, — 100—200 мкг/сут или • таблетированный пролонгированный β_2-агонист волмакс (сальбутамол) — 8 мг 2 раза в день или • теопэк — 100—200—300 мг 2 раза в сутки или неотеопэк. <p>При наличии бронхита</p> <ul style="list-style-type: none"> • атровент — 20 мг (дозированный аэрозоль) 	<p>Бронходилататоры короткого действия</p> <p>Ингаляционный β_2-агонист:</p> <ul style="list-style-type: none"> • вентолин (сальбутамол) — 100 мкг или • вентодиск (сальбутамол) — 200—400 мкг

АСТМАТИЧЕСКИЙ СТАТУС

Этиопатогенез

Астматический статус — одно из наиболее грозных осложнений бронхиальной астмы. Это «необычный» по тяжести астматический приступ, резистентный ко многим лекарственным препаратам, используемым при лечении БА.

По мнению Ч.Х. Скоггина (1986), чем дольше астматический статус продолжается, тем тяжелее протекает, чем тяжелее он протекает, тем дольше продолжается. Большинство авторов рассматривают астматический статус как остро прогрессирующую обструкцию, острую гипоксию, гипоксемию с дисциркуляторными расстройствами, с выраженным дисметаболизмом и как следствие надвигающимся отеком головного мозга (комой) и асистолией. В классификации заболеваний бронхолегочной системы (Н.В. Путов, Г.Б. Федосеев, 1978) астматический статус в самостоятельную форму не выделен, однако это состояние может наблюдаться у пациентов при нарастающей сенсибилизации к инфекционным аллергенам, в анамнезе которых бронхиальная астма не регистрировалась.

Астматический статус представляет собой экспираторный стрidor, в механизме которого имеет место резкое снижение чувствительности β_2 -адренорецепторов к катехоламинам, острое нарушение туалета бронхиального дерева вследствие рассогласования в работе мукоцилиарного аппарата, нарастающей дискринии — изменения качества и количества бронхиальных желез, перераздувание легких — резкое нарастание остаточного объема легких с дисциркуляторными расстройствами.

Клинические проявления

Астматический статус — это нарастающие:

острая гипоксия, гипоксемию с гипокapнией (I стадия), гиперкапнией (II стадия), гиперкапнической комой и выраженными дисметаболическими и дисциркуляторными расстройствами (III стадия);

снижение чувствительности β_2 -адренорецепторов к катехоламинам;

накопление содержимого в бронхиальном дереве вследствие выраженной обструкции и формирования «немного легкого»; вегетативная дисфункция.

Алгоритм клинических проявлений I стадии:

тахикардия, тахипноз, бледность кожных покровов, легкое головокружение, элементы ларингоспазма на выдохе, резкое снижение объемов отделяемой мокроты и мощности воздушного потока;

из-за вынужденного увеличения частоты приема аэрозолей адреномиметиков утяжеление состояния больного (симптом «крикошета»), тенденция к повышению артериального давления;

при аускультации — ослабленное дыхание, тенденция к уменьшению хрипов.

При II стадии нарастают цианоз, обструктивные изменения, урежается число дыханий, уменьшаются хрипы в легких («немое легкое»), усугубляется симптом «крикошета».

III стадия — кома (гипоксическая, дисметаболическая, дисциркуляторная).

Лечение

Проводятся мероприятия, направленные на: 1) повышение чувствительности к катехоламинам β_2 -адренорецепторов; 2) разжижение мокроты и эвакуацию содержимого бронхиального дерева; 3) максимальное снижение процессов воспаления в бронхиальном дереве, гипоксии, гипоксемии.

1. 2,4 % раствор эуфиллина в капельнице на изотоническом растворе хлорида натрия каждые 4—6 часов в зависимости от необходимости.

2. Солу-медрол — 60—90 мг в капельнице; при пульс-терапии доза глюкокортикоида может достигать 600—1000 мг в сутки (у пожилых 300—500 мг в сутки).

3. Раствор Рингера—Локка в капельнице до 1 л в сутки с целью дегидратации мокроты.

4. Для разжижения мокроты: натрия йодид — 10 % раствор, 5—10 мл или амбробене (амброксола гидрохлорид) — внутривенно медленно капельно 2 мл, в тяжелых случаях 4 мл (в 1 мл 7,5 мг препарата), в сиропе энтерально — 10 мл 2—3 раза в сутки.

5. При тахипноэ, тахикардии, нормальном или повышенном артериальном давлении, общем возбуждении показан дроперидол — 1 мл (2,5 мг) медленно внутривенно в 20 мл 5 % раствора глюкозы.

6. Коррекция рН крови.

7. В случае отсутствия терапевтического эффекта при II стадии астматического статуса могут быть рекомендованы лаваж бронхиального дерева с помощью бронхоскопии в условиях реанимационного отделения (грозное осложнение — остановка сердца). Промывающие растворы, которые используются для лаважа: фурагина калиевая соль (0,1 %), бикарбонат натрия (1 %) или изотонический раствор хлорида натрия.

8. При прогрессирующем нарушении легочной вентиляции с повышением P_aCO_2 до 70 мм рт. ст. и уменьшении рН ниже 7,3 показано применение ИВЛ, которая требует высокой квалификации персонала.

9. После выведения больного из астматического статуса (пульс-терапия продолжается 2—3 дня) проводят поддерживающую терапию глюкокортикоидами до 32—48 мг в сутки медрола. Если астматический статус сформировался на фоне БА, то при благоприятной ситуации переходят на ингаляционные глюкокортикоиды в течение 7—10 дней. В зависимости от характера нарушения вентиляционной функции органов дыхания продолжают назначать пролонгированные метилксантины (вентакс с подбором дозы 100—200—300 мг в зависимости от показателей пикфлоуметрии, или теотард с подбором дозы 200—350—500 мг, или теостат) или зуфиллин в виде 2,4 % раствора в капельнице 10 мл в изотоническом растворе хлорида натрия 1—2 раза в сутки в сочетании с оксигенотерапией (36—42 % кислород), до 20 минут, при наличии сопутствующего бронхита — базовая терапия в виде аэрозолей атровента, отхаркивающие в виде лазолвана пролонгированным курсом (см. лечение бронхита).

ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИТ

Среди различных заболеваний органов дыхания хронический бронхит (ХБ) наиболее часто сопутствует бронхиальной астме с тяжелым течением или может задолго предшествовать поздно возникшей бронхиальной астме.

В настоящее время признается, что при ХБ наряду с необратимой выявляется и обратимая обструкция. Наличие обратимой обструкции при ХБ на фоне необратимой послужило основанием для поиска биологических маркеров дифференциальной диагностики ХБ и БА. Данная проблема становится еще более актуальной, так как затрагивает вопросы ранней диагностики и лечения БА и ХБ, тем более что ХБ и БА рассматриваются как основное целое с рядом других заболеваний органов дыхания, объединенных в группу хронических обструктивных болезней легких (эмфиземой, облитерирующим бронхитом, болезнью мелких бронхов, муковисцидозом, бронхоэктатической болезнью).

Хронический бронхит — заболевание, с которым врач-аллерголог повседневно сталкивается при обследовании больных с БА.

Заболееваемость

Неспецифические болезни органов дыхания (НБОД) — важная медицинская и санитарно-гигиеническая проблема. Показатель смертности в последние годы от НБОД в Республике Беларусь составляет 65,2 на 100 000 населения (В.В. Борщевский с соавт., 1995); с 1976 по 1994 г. в два раза выросла первичная инва-

лидность по болезням органов дыхания (Л.А. Горбач, 1995). По данным временной нетрудоспособности, НБОД в структуре заболеваемости среди взрослого населения, например в Гомельской области Республики Беларусь, составляют 42,5 % (В.И. Ключанович, 1996). По данным обращаемости городского населения, НБОД почти соответствуют сердечно-сосудистой патологии и составляют 59,7 % (А.Н. Кокосов, 1992).

В структуре НБОД наибольший удельный вес принадлежит наряду с простудными заболеваниями хроническому бронхиту (ХБ). В 1997 г. в Республике Беларусь официально зарегистрировано 132 244 случая ХБ (1288,4 на 100 000 населения), тогда как больных БА 44 400 (424,4 на 100 000 населения), т.е. в соотношении 3:1.

Этиопатогенез

Хронический обструктивный бронхит — хроническое диффузное неаллергическое воспаление бронхов, ведущее к прогрессирующему нарушению легочной вентиляции и газообмена по обструктивному типу и проявляющееся кашлем, одышкой и выделением мокроты, не связанными с поражением других систем и органов.

Хронические бронхиты в общеклинической практике, как свидетельствует углубленное обследование больных с помощью фибробронхоскопии, данных трансбронхиальной биопсии, рентгенографии органов грудной клетки, часто возникают у предрасположенных лиц.

Предрасположенность связана с наличием анатомо-физиологических изменений в бронхолегочном аппарате вследствие снижения функции самоочищения бронхиального дерева при различных пороках развития, бронхолегочных структурных и генетически детерминированных заболеваниях (дефицит α_1 -антитрипсина, дефицит IgA). Крайне неблагоприятное влияние на подобных лиц оказывают ряд вредных макроэкологических факторов, таких как курение, воздействие промышленных поллютантов, а также перенесенные острые инфекционно-воспалительные заболевания (грипп, аденовирусные, риновирусные, вирусно-синцитиальные инфекции). Неблагоприятные факторы еще больше усугубляют нарушение транспортной функции мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов, нарушают самоочищение их, способствуют колонизации ряда инфекций в бронхиальном дереве.

В связи с тем что курение как этиологический фактор в развитии бронхита не вызывает сомнения, многие исследователи уделяют внимание изучению влияния отдельных ингредиентов табачного дыма на дистальные отделы органов дыхания. Макрофаги (альвеолоциты), поглощая смолу табачного дыма, теряют

способность к передвижению — это ведет, как и само курение, к резкому (десятикратному) увеличению количества нейтрофилов (микрофагов) в дистальных отделах респираторной системы, снижению их деформабильности. Этому сопутствует выброс каскада хемоаттрактантов — интерлейкина (ИЛ-8), лейкотриенов (LT-B₄), фактора активации тромбоцитов (ФАТ), экспрессия адгезивных молекул (P- и E-селектинов), активирующих нейтрофилы. В условиях огромного скопления активированные нейтрофилы проникают в межклеточные пространства, выбрасывая катионные белки, α-глокуронидазу, нейтрофильную пероксидазу, эластазу, кислородные радикалы, способные воздействовать на все молекулярные компоненты тканей. Разрушительному процессу в местах накопления нейтрофилов не может противостоять α-антипротеазный ингибитор, так как оксиданты нейтрофилов и компоненты табачного дыма инактивируют его (Gadek et al., 1979). Это ведет к локальному дефициту протеаз и сопровождается убылью эластина вследствие эластолиза, протеолитической деструкцией коллагеновой основы легких, разрушением экстрацеллюлярной матрицы, активацией фибробластов, формированием необратимой обструкции.

Наряду с этим нейтрофильная эластаза способствует разрушению эпителиальных клеток, нарастанию метаплазии их.

Нейтрофилы, таким образом, предрасполагают к развитию оксидантного стресса, который усугубляется продуктами табачного дыма (O₂, O₃, OH, H₂O₂, NO, NOCl₂).

При ХОБЛ в альвеолярных макрофагах накапливается много металлоферментов, богатых железом, которое является мощным катализатором окислителей.

На фоне формирования необратимой обструкции при хроническом бронхите имеет место и обратимая обструкция, обусловленная повышением тонуса гладкой мускулатуры бронхов на холинергической основе, гиперсекрецией бронхиальных желез с дискринией бронхиального секрета, нейтрофильной инфильтрацией вокруг железистых структур.

У ряда пациентов это обусловлено колонизацией бронхиального дерева за счет микрофлоры верхних дыхательных путей (Martinez, 1997).

Колонизация *H. influenzae*, *S. pneumonia* является мощным стимулом оксидантного стресса и способствует дальнейшей протеолитической деструкции. В значительной мере эти деструктивные процессы могут усугубляться риновирусами, вирусами гриппа, парагриппа, вирусно-синцитиальной инфекцией.

Клинические проявления

Хронический бронхит легкой степени (I стадия), характеризующийся преимущественным поражением слизистой обо-

лочки крупных бронхиальных структур, что проявляется утренним кашлем с отделением небольшого объема (2—3 мл) слизистой мокроты (ХБ курильщика или работающего в контакте с производственными поллютантами), может прослеживаться на первом этапе развития от 2 до 3—5 лет. Кашель с мокротой при этом бывает в общей сложности более 3 мес в году и закономерно повторяется в течение двух или более лет. При аускультации могут выявляться «скрытые» жужжащие или сухие единичные свистящие хрипы в горизонтальном положении, исчезающие при кашле. При исследовании функциональных показателей внешнего дыхания изменения незначительные или отсутствуют.

Отмечается ЛН₀ или ЛН₀₋₁ при вовлечении в процесс дистальных отделов за счет рестриктивных изменений (формирующейся у части больных эмфиземы легких вследствие постоянного контакта с пылью на производстве).

Хронический обструктивный бронхит средней степени тяжести (II стадия), проявляющийся кашлевой реакцией с небольшим отделением мокроты в течение большинства дней в году, сопровождается экспираторной одышкой, усиливающейся при неблагоприятных метеорологических условиях, физической нагрузке (с явлениями необратимой и обратимой обструкции). При аускультации отмечаются удлиненный выдох, сухие свистящие хрипы на фоне его, усиливающиеся при форсированном дыхании и кашле. Регистрируется ЛН₁. При ЛН_{II} наряду с экспираторной отмечается инспираторная одышка с более яркими изменениями дистальных отделов за счет эмфиземы легких, изменением функциональных показателей внешнего дыхания по обструктивному и рестриктивному типу (коробочный оттенок перкуторного звука над грудной клеткой, ослабленное дыхание, повышенная прозрачность легочной ткани при рентгенографии легких, увеличенная остаточная ЖЕЛ). Регистрируются гипертензия в малом круге (при отсутствии данных о гипертрофии правых отделов сердца на ЭКГ) на фоне снижения систолического и минутного объемов сердца и повышения периферического сопротивления (по данным центральной и периферической гемодинамики).

Хронический рестриктивно-обструктивный бронхит тяжелой степени с выраженной инспираторной (в покое) и экспираторной одышкой, эмфиземой легких (ЛН_{II-III} или ЛН_{III}), наличием легочного сердца (в компенсированной или декомпенсированной фазе с недостаточностью I—II или IIБ степени) сопровождается частыми обострениями с явными инфекционно-воспалительными изменениями в бронхолегочной системе в виде общих (повышение температуры тела) или местных (увеличение общего объема гнойной мокроты) реакций.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Диагностика ХБ тесно переплетается с дифференциальной диагностикой ХБ и БА.

Чувствительность признаков ХБ и БА, с помощью которых врач должен строить стратегию дифференциальной диагностики, низка, так как многие клинические признаки являются общими для ХБ и БА (Л.Г. Дуков с соавт., 1998).

В связи с этим крайне актуален поиск биологических маркеров, присущих БА и ХБ (А.Г. Чучалин, 1997, 1998; Е.И. Шмелев, 1998).

Главные диагностические маркеры, которые могут быть использованы в специализированных пульмонологических и аллергологических центрах, приведены в табл. 24.

Табл. 24. Дифференциальная диагностика БА и ХБ

Характеристика	БА	ХБ
Распространенность	5 %	10 %
Возраст	Чаще молодой	Средний и пожилой
Этиология	Аллергены и другие индукторы	Курение. Работа в неблагоприятных условиях (пыль, SO ₂ , SO ₃ , NO ₂ и др.). Перенесенные накануне ОРВИ, острый бронхит
Анамнез	Аллергологический анамнез. Триггеры — макро- и микробиологические	Курение 20 папирос в сутки в течение 12—15 лет. Работа в контакте с поллютантами, превышающими ПДК, в течение 12—15—20 лет. Перенесенные неоднократно ОРВИ, острые бронхиты
Наследственное предрасположение	Аллергические заболевания у родственников	Пороки развития, связанные с недоразвитием трахеобронхоальвеолярных структур, с наличием добавочных формирований, генетически детерминированных заболеваний легких — дефицит протеаз, первичные иммунодефицитные состояния

Продолжение табл. 24

Характеристика	БА	ХБ
Патогенез	Хроническое воспаление с преобладанием эозинофилов, макрофагов, лимфоцитов	Хроническое воспаление с преобладанием нейтрофилов, лимфоцитов
Бронхиолярно-лаважное содержимое	Макрофаги, лимфоциты (Тх2), активированные дегранулированные эозинофилы, катионные белки эозинофилов	Макрофаги, лимфоциты (Тх1), нейтрофилы, нейтрофильная миелопероксидаза, нейтрофильная эластаза, в макрофагах избыток металлопротеинов
В альвеолярной порции воздуха	Повышено содержание NO	Повышено содержание H_2O_2
Поражение цилиарного эпителия	Слушивание цилиарного эпителия, оголенная базальная мембрана	Дегенеративные изменения цилиарного эпителия, «облысение» его, метаплазия, плоскоклеточный эпителий
Иммунологические исследования	Повышен уровень общих IgE, специфические IgE. Переключение на Тх2 ИЛ-4, ИЛ-5	Повышена активность ИЛ-2, ИЛ-8, туморнекротического фактора. Снижен уровень IgA (sIgA)
Клинические особенности	Вариабельная одышка. Удушье. Часто ночные приступы удушья. Приступообразный кашель	Кашель с мокротой более трех месяцев в году в течение двух и более лет с присоединением одышки
Гиперреактивность бронхиального дерева	Пароксизмальная	Повышена
Обструкция	Обратимая	Необратимая и частично обратимая
Пикфлоуметрия	Вариабельность высокая, в течение суток > 20—30 %. Восстановление показателей до нормы на фоне противовоспалительной терапии	Вариабельность низкая на фоне общего снижения показателей. На фоне базовой терапии повышение показателей
Аллергологическое тестирование	Положительные реакции с аллергенами	—

Проблема ХБ особенно актуальна среди рабочих пылевых профессий. ХБ у них является своеобразной «моделью» для изучения таких этиотропных факторов, воздействующих на бронхиальное дерево, как поллютанты. Как показало целенаправленное обследование 3236 рабочих различных промышленных предприятий Республики Беларусь, ХБ и БА выявляются значительно чаще (соответственно у 447 больных, или 13,7 %, и у 48 лиц, или 1,46 %), чем официально регистрируются в лечебно-профилактических учреждениях — соответственно в 106 случаях, или 3,2 %, и 12 случаях, или 0,3 % (Н.А. Скепьян, 1997).

Низкая диагностика ХБ у рабочих промышленных предприятий обусловлена тем, что хронический «простой» (необструктивный) бронхит (А.Н. Кокосов, 1998) мало регистрируется, первичная диагностика осуществляется чаще во второй стадии, при наличии выраженных обструктивных изменений.

Следует отметить, что хронический бронхит от воздействия промышленных поллютантов по клиническим данным, по течению практически не отличается от бронхита «курильщиков». В связи с этим ранняя диагностика ХБ I стадии крайне актуальна, так как целенаправленное лечение этого прогрессирующего воспалительного обструктивного заболевания на раннем этапе экономически и клинически оправдано. Опорные пункты ранней диагностики, особенности течения и дифференциальной диагностики приведены в табл. 24. Наряду с этим мы сочли необходимым остановиться на этой проблеме отдельно.

Проведенные эпидемиологические исследования среди рабочих различных производств (Н.А. Скепьян, 1985) показали, что выявляемость у них ХБ существенно зависит от концентрации пыли в воздушной среде, от химического ее состава, стажа работы, тогда как формирование бронхиальной астмы (БА) имеет определенную связь с наличием в воздушной среде производственных аллергенов (плесневых грибов, гаптенов). Наиболее выраженное сенсибилизирующее действие на рабочих льнокомбината оказывали плесневые грибы, обсеменяющие воздушную среду в концентрации 5000—6000 в 1 м³, выявляемость БА у них составляла 4,57 %. Среди рабочих, контактирующих с профессиональными гаптенами (хромом), БА регистрировалась в 0,2 % случаев. Однако количество больных БА от воздействия гаптенов значительно выше, так как пациенты с астматическим бронхитом с верифицированной сенсибилизацией к хрому практически были больными БА.

Данные рис. 10 свидетельствуют, что воздействие на слизистую оболочку бронхиального дерева минеральной пыли сильвинита с преобладанием в ней растворимых фракций — хлористого натрия, калия, магния в концентрации 500 мг/м³ и более при-

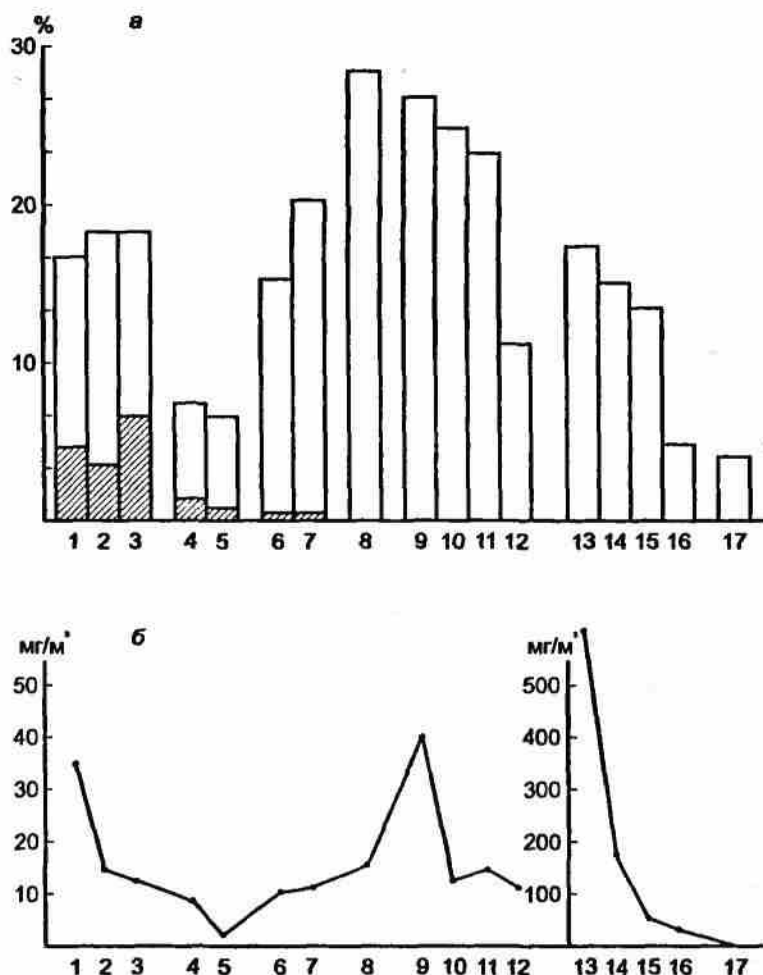


Рис. 10. Хронический бронхит и бронхиальная астма у рабочих промышленных предприятий Беларуси:

а — выявляемость больных (не заштриховано — хронический бронхит, заштриховано — бронхиальная астма); **б** — запыленность воздушной среды в цехах различных предприятий; 1 — цех подготовки сырья, 2 — прядильный цех, 3 — ткацкий цех первой очереди Оршанского льнокомбината; 4 — прядильный цех, 5 — ткацкий цех второй очереди Оршанского льнокомбината; 6 — коробочно-этикеточный, 7 — автоматный и лущильный цеха фанероспичечного комбината; 8 — брикетный цех торфобрикетного завода; 9 — обрубщики, 10 — выбивщики, 11 — плавильщики, 12 — стерженщики литейного цеха; 13 — машинисты комбайнов, 14 — буровзрывники, 15 — скреперисты, 16 — слесари и прочие рабочие Солнгорского каллийного комбината; 17 — рабочие механического цеха и фабрики детской игрушки (контрольная группа)

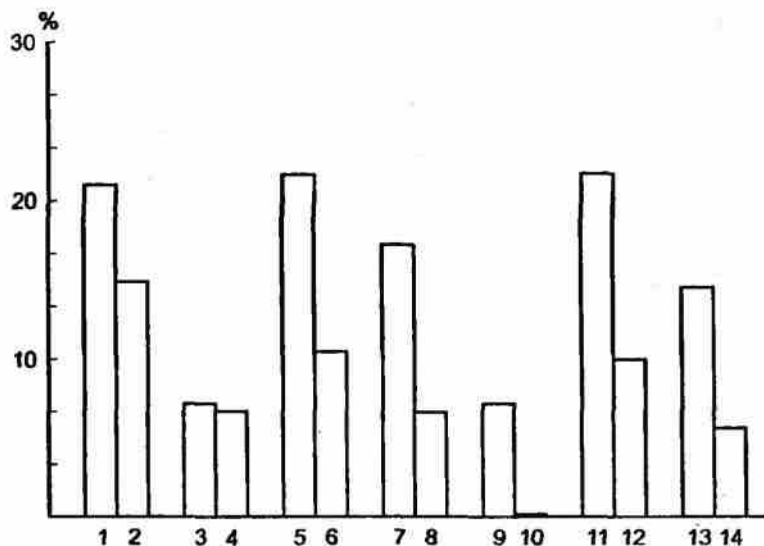


Рис. 11. Выявляемость хронического бронхита:

1 — мужчины, 2 — женщины литейного цеха; 3 — мужчины, 4 — женщины механического цеха и фабрики детской игрушки (контрольная группа); 5 — мужчины курящие и 6 — некурящие литейного цеха; 7 — мужчины курящие и 8 — некурящие калийных комбинатов; 9 — мужчины курящие и 10 — некурящие контрольной группы; 11 — рабочие калийных комбинатов, перенесшие острую пневмонию, 12 — контрольная группа; 13 — рабочие калийных комбинатов, перенесшие хроническое заболевание верхних дыхательных путей, 14 — контрольная группа

водит к развитию ХБ значительно реже, чем минеральной пыли литейных цехов, концентрация которой в воздушной среде составляла чаще 19—20 мг/м³ и реже — 42—45 мг/м³.

Определенное значение имеет структура пылевых частиц. При многолетнем влиянии на органы дыхания органической пыли растительного происхождения (нитеобразной), даже в концентрациях 12—17 мг/м³, чаще выявлялся ХБ, а наличие в ее составе других загрязнителей (плесневых грибов и др.) приводило к сенсибилизации рабочих и формированию у них бронхиальной астмы. В развитии ХБ наряду с промышленными определенную роль играют и бытовые поллютанты (куренные), которые у работающих в контакте с растворимой пылью (сульфинитовой) заметно доминировали в качестве этиологического фактора (рис. 11).

Попытка установить среднестатистические пороги риска развития ХБ у работающих с учетом возрастных, половых различий, концентрации пыли не выявила какой-либо закономерности, тем более что около 2/3 рабочих с большим стажем уходят на пен-

сию без клинических проявлений бронхита. Это дает основание утверждать, что заболевают ХБ те рабочие пылевых профессий, у которых есть предрасположенность в виде различных аномалий и пороков развития бронхолегочного аппарата. Последние регистрировались у 78 % заболевших ХБ (В.В. Милишников, 1990). По данным разных авторов, особенно часто выявляется трахеобронхиальная дискинезия в виде экспираторного пролапса мембранозной части стенки (у 22,4 % случаев, по данным В.В. Милишниковой, 1990, и у 38,6 % случаев, по материалам В.П. Скибы, 1995). Трахеобронхиальная дискинезия и другие аномалии на фоне нарастающих дистрофических изменений слизистой оболочки бронхиального дерева при многолетнем контакте с промышленными поллютантами в значительной мере провоцируют формирование ХБ.

При загрязнении воздушной среды растительной пылью ХБ I стадии чаще клинически проявлялся у рабочих со стажем работы $17 \pm 2,5$ года (69,0 %), минеральной пылью в зависимости от концентрации ее в воздухе — $8,5 \pm 1,5$ года (71,0 %) и $16,7 \pm 2,1$ года (19,5 %). Однако у ряда пациентов ХБ I стадии регистрировался в период до 6 лет работы с промышленными поллютантами. Изучение медицинской документации показало, что на формирование у них бронхолегочной патологии в условиях работы с промышленными поллютантами оказали важную роль перенесенные ОРВИ, острый бронхит. Однако клинические проявления и течение ХБ у этих больных отличались от таковых у остальных больных ХБ I стадии с высоким стажем (табл. 25).

Табл. 25. Особенности течения хронического бронхита в зависимости от влияния предшествующих факторов, I стадии

Этиопатогенетические и клинические особенности	Первично-хронический бронхит	Хронический бронхит на фоне предшествующих ОРВИ
Этиологические факторы	Промышленные поллютанты. Курение	ОРВИ, острый бронхит
Среднестажевой порог риска	8—17 лет	—
Латентный бронхит	+	—
Продолжительность I стадии ХБ	Прослеживается до 2—5 и более лет	Прослеживается до 2—3 месяцев — одного года или не регистрируется вообще
Течение	Медленно прогрессирующее	Быстро прогрессирующее

Продолжение табл. 25

Этиопатогенетические и клинические особенности	Первично-хронический бронхит	Хронический бронхит на фоне предшествующих ОРВИ
Обострение	Нечеткое без повышения температуры тела, без гематологических сдвигов, хрипы сухие, незначительное отделение мокроты (2—5 мл)	Яркое, объемы мокроты варьируют, часто влажные хрипы, ранние признаки обструкции
Фибробронхоскопическая картина при воздействии минеральной пыли	Дистрофические изменения на фоне катарального эндобронхита, часто «татуировка» пылью слизистой оболочки, нередко трахеобронхиальная дискинезия	На фоне катарального бронхита отек и гипертрофия слизистой оболочки, наложение гнойной мокроты
при воздействии растительной пыли	Явления отека, гипертрофия слизистой оболочки	
Функциональные показатели внешнего дыхания	Не изменены или изменены незначительно	Быстро нарастают изменения по обструктивному типу
Дистальные изменения бронхиального дерева	Выявляются на фоне ХБ I стадии у 49,7 % без предшествующих обструктивных проявлений	Выявляются на фоне обструктивных изменений
Сенсибилизация к профаллергенам	В 21,4 % случаев	—

Практически ХБ от воздействия промышленных поллютантов — это первично-хронический бронхит — своеобразное предуготовленное заболевание. Это подтверждается и тем, что дистрофические изменения в слизистой оболочке трахеи и бронхов у рабочих с высоким стажем регистрировались без клинически выраженного бронхита.

Как указывают А.А. Овчинников с соавт. (1978), И.А. Лифшиц (1977), В.В. Милюшников (1981) и др., при развитии ХБ от воздействия промышленных поллютантов прослеживается нис-

ходящий путь его развития — поражение вначале слизистой оболочки крупных, затем мелких бронхов и дистальных отделов.

Комплексная оценка формирования ХБ в условиях воздействия промышленных поллютантов с учетом данных фибробронхоскопии свидетельствует, что ХБ у рабочих пылевых профессий действительно часто развивается по нисходящему типу: вначале это необструктивный ХБ (I стадия), затем обструктивный (II стадия) и рестриктивно-обструктивный (III стадия). Однако на фоне ХБ I стадии у 49,7% (у 92 из 185 лиц) рабочих с большим стажем выявляются дистальные поражения с вовлечением в патологический процесс альвеолярно-капиллярной мембраны (с нерезко выраженной инспираторной одышкой, эмфиземой легких, некоторым усилением сосудисто-бронхиального рисунка, наличием избыточного количества отдельных клеток в бронхиоларно-альвеолярном лаваже). В жидкости бронхиоларно-альвеолярного лаважа отмечалась тенденция к увеличению количества лимфоцитов (9—20%), нейтрофилов (1—2%), эозинофилов (1%); среди альвеолярных макрофагов (85—92%) часто встречались кониофаги. В контрольных образцах при общем подсчете около 400 клеток альвеолярные макрофаги составляли 87—96%, лимфоциты 6—12%, нейтрофилы до 1%.

Это сопровождалось определенными иммунологическими сдвигами — увеличением количества иммунных комплексов ($131,5 \pm 11,2$ усл. ед.) — в контроле $94,5 \pm 6,1$ усл. ед.

На фоне ХБ I стадии с признаками поражения дистальных отделов отмечалась высокая неспецифическая реактивность в ответ на ингаляционную пробу с 0,1% и особенно 1% раствором ацетилхолина — супрессия функциональных показателей внешнего дыхания, преходящие биохимические сдвиги (увеличение через полтора часа после пробы содержания гистамина в цельной крови, нейраминовой кислоты в сыворотке крови).

Изменения дистальных отделов на фоне ХБ I стадии объясняются и многолетним воздействием высокодисперсной пыли (от 1 до 7 мкм) на органы дыхания, захватом ее в альвеолах макрофагами, депонированием пыли в результате ее всасывания через интерстициальные лимфатические структуры легкого, образованием высокоокислительных радикалов (Б.Т. Величковский, 1980). У рабочих с большим стажем работы в неблагоприятных условиях труда депонирование пыли в интерстиции легкого предуготовливает поражение дистальных отделов легкого и наслаивается на ХБ I стадии. Регистрация подобных изменений является основанием для трудоустройства больных вне контакта с производственной пылью уже на этапе развития ХБ I стадии.

Дистальные изменения у рабочих со стажем более $17,0 \pm 2,5$ года при наличии клинических проявлений ХБ I стадии объяс-

няются и тем, что дистрофические изменения в слизистой оболочке крупных бронхов сопровождаются лишь слабой кашлевой реакцией, мелких бронхов — нечеткими явлениями обструктивного бронхита, что в значительной мере скрадывает нисходящий путь развития. Практически эти проявления укладываются в представления о доброкачественно протекающем бронхиолоальвеолите у больных с ХБ, изученном с помощью трансбронхиальной биопсии (В.В. Милюшников, 1990).

Комплексное углубленное обследование больных ХБ I стадии с дистальными изменениями без регистрации пневмоконноза, среди которых преобладали литейщики, свидетельствует, что эти изменения у них лишь частично утяжеляли состояние здоровья. Это утверждение основывается на анализе критериев оценки степени тяжести болезни на базе рутинных, доступных для поликлинического врача исследований — интегральной оценки ЛН (включая обструктивные и рестриктивные показатели внешнего дыхания), предложенных Л.Г. Охнянской с соавт. (1975) и дополненных нами с учетом показателей газового состава крови, центральной и периферической гемодинамики биохимических данных (Н.А. Скепьян, 1985).

Анализируя различные клиничко-функционально-биохимические показатели в зависимости от выраженности легочной недостаточности у больных с легочной недостаточностью II и III степени, можно констатировать, что им сопутствует выраженный оксидантный стресс, сопровождающийся рядом метаболических (нарастание уровня пировиноградной, молочной кислоты, малонового диальдегида и др. на фоне гипоксии, гипоксемии с гиперкапнией) и ферментно-микроэлементных (изменение содержания меди, церулоплазмينا, цинка, активности лактатдегидрогеназы и др.) сдвигов, которые имеют определенную значимость в развитии иммунологических, дисметаболических и микроциркуляторных реакций. Практически с развитием обструктивных изменений качество жизни пациентов резко снижается. Это в значительной мере связано с уменьшением систолического объема (СО), минутного объема кровообращения (МОК), нарушением микроциркуляции в различных бассейнах кровообращения — повышением периферического сопротивления (УПСР, УПСФ), изменением калибра артерий и вен глазного дна, которые предшествуют изменению на ЭКГ. При этом развитие гиподинамического синдрома (снижение СО, МОК) преобладает над повышением периферического сопротивления, о чем свидетельствуют коэффициенты соотношения СО/УПСР, МОК/УПСР.

Формулировка диагноза

1. Хронический бронхит I стадии (легкой степени), необструктивный, ЛН₀, фаза ремиссии.

2. Хронический обструктивный бронхит II стадии (средней степени тяжести). Начальные явления эмфиземы легких. ЛН₁.

3. Хронический обструктивный бронхит II стадии (средней степени тяжести). Эмфизема легких. ЛН₂. Легочная гипертензия, Н₀₋₁.

4. Хронический обструктивный бронхит III стадии (тяжелой степени). Эмфизема легких II—III ст. Пневмосклероз. ЛН₂₋₃. Легочное сердце. Хроническая сердечная недостаточность I степени.

5. Хронический профессиональный, обструктивный бронхит средней степени тяжести от смешанного воздействия (пыль + токсико-химические аэрозоли). Эмфизема легких I ст. ЛН₂. Легочная гипертензия, Н₀₋₁.

Лечение

При наличии столь комплексных сдвигов лечение больных, к сожалению, позволяет лишь задержать прогрессирование заболевания. В связи с этим более перспективны превентивные меры на ранней стадии развития заболевания, такие как рациональное трудоустройство уже на этапе регистрации ХБ I стадии, при появлении первых признаков изменений в дистальных отделах легких. Наряду с этим таким больным в течение года (в периоды наличия кашля с мокротой) необходима лечебная коррекция, направленная на поддержание нормального туалета бронхиального дерева (лазолван, солодка, чабрец, девясил, ЛФК) и на защиту дистальных отделов (лазолван, антиоксиданты в виде витаминов С, Е, А). Среди *отхаркивающих* средств отдается предпочтение *амброксола гидрохлориду* — по 1 табл. (30 мг) 3 раза в сутки с переходом на 2 табл. в сутки через 2—3 нед, который восстанавливает сурфактантную систему и обладает антиоксидантным действием.

При наличии обструктивного синдрома в качестве базовой терапии в течение круглого года наряду с амброксола гидрохлоридом показан *атровент (ипратропиум бромид)* в виде дозированного аэрозоля (20 мкг — 2 дозы 3—4 раза в сутки). Для коррекции нарастающих симптомов обструкции можно использовать *беродуал* (атровент — 20 мкг и фенотерола гидробромид — 50 мкг), пролонгированные формы *зуфиллина*.

У 24 пациентов с сенсибилизацией к профессиональным аллергенам, с наличием хронического астматического бронхита мы использовали новый противовоспалительный и противоаллергический препарат *тайлед*. Первые две недели тайлед назначали в виде дозированного аэрозоля — 2 мг (два вдоха) 4 раза в сутки

и после стабилизации заболевания переходили на длительную поддерживающую терапию — 2 мг (два вдоха) 2 раза в сутки в течение 5 мес. С помощью аэрозолей тайледа у 18 лиц заболевание было стабилизировано без использования ингаляционных глюкокортикоидов, концепция применения которых у больных с астматическим бронхитом была разработана еще в 60-х годах в клинике НИИ медицины труда Российской АМН.

Ингаляционные глюкокортикоиды назначают больным с ХБ I и II стадий, когда нет явных инфекционно-воспалительных изменений в бронхиальном дереве в виде общих (повышение температуры тела, СОЭ, лейкоцитов периферической крови за счет нейтрофилов) и местных (увеличение объемов гнойной мокроты, наличие влажных хрипов) реакций, в случаях отсутствия улучшения качества жизни на фоне базовой терапии. Подобная терапия в отличие от лечения больных бронхиальной астмой назначается в зависимости от необходимости в виде повторяющихся курсов ингаляционных глюкокортикоидов (флунизолид или будезонид от 50 до 500 мкг/сут) на 2—4 нед на фоне базовой терапии. Такое лечение оправданно и в значительной степени снижает обструктивные проявления.

Сложнее осуществлять лечение больных ХБ с явным инфекционно-воспалительным компонентом. При наличии общих воспалительных реакций (включая подозрение на инфильтративные изменения в легких) мы ограничиваемся средствами, направленными на улучшение туалета бронхиального дерева (*лазолван, атровент или беродуал*), применением антибиотиков, активных по отношению к возбудителям *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, иммуннокорректирующей терапией (*витамины С, Е, А или рибомунил*). Курсовая терапия рибомунилом, проведенная нами у 12 пациентов в составе комплексной терапии, способствовала существенному уменьшению обструктивных изменений и уменьшению обострений заболевания.

Появление высокоэффективных лекарственных средств в виде базовой терапии больных ХБ (*лазолван, атровент, беродуал*), а также ингаляционных препаратов с выраженным противовоспалительным (будезонид) и иммуномоделирующим (рибомунил) эффектом в сочетании с ЛФК позволяет существенно задержать развитие обструктивных изменений у больных ХБ от воздействия промышленных поллютантов. Это привело к существенному сокращению выявления больных ХБ тяжелой степени (в 2 раза по сравнению с 70—80-ми годами), чему способствовали своевременная диагностика ХБ I стадии, трудоустройство пациентов вне контакта с вредными факторами, значительное улучшение санитарно-гигиенической среды на промпредприятиях в современных условиях.

Холиналитики. При хроническом бронхите наблюдается дисбаланс вегетативной нервной системы с преобладанием ваготонического типа реакции, связанной с извращением чувствительности холинергических структур на фоне воздействия дериватов воспалительной реакции, что является одним из характерных механизмов ХОБЛ. На холинергической основе идет дегрануляция тучных клеток с выбросом биологически активных веществ, различных продуктов воспаления.

Наряду с этим (в отличие от равномерного распределения в бронхиальном дереве рецепторов симпатического отдела нервной системы) холинергические рецепторы распределены неравномерно — максимальная плотность их в большей мере наблюдается на уровне крупных структур, несколько меньшая в средних структурах бронхиального дерева с яркой кашлевой (рефлексогенная кашлевая зона), секреторной и экспираторной реакциями (с удлинённым выдохом и турбулентным потоком с проявлением свистящих хрипов на выдохе). В связи с этим актуально использование лекарственных препаратов, способных снизить чрезмерную активность холинергических реакций.

Клинико-фармакологические исследования в последние годы выявили наличие трех подтипов М-холинорецепторов.

М₁-рецепторы более широко представлены в парасимпатических ганглиях, регулируя передачу холинергических сигналов в них.

М₃-рецепторы расположены на эффекторных клетках в холинореактивных структурах.

М₂-рецепторы расположены на окончаниях постганглионарных холинергических волокон, которые по законам обратной связи осуществляют ауторегуляцию выброса ацетилхолина, т.е. при их стимуляции снижается выброс ацетилхолина. Наблюдаемое снижение функции М₂-рецепторов на фоне вирусной инфекции, избыточного воздействия продуктов воспаления приводит к усилению вагусопосредованной бронхоконстрикции.

Создание новых селективных холиналитических препаратов, способных включать М₂- и выключать М₁- и М₃-рецепторы, крайне актуально.

Наиболее ярким конкурентным антагонистом нейромедиатора ацетилхолина (в отличие от атропина и атропиноподобных с системными эффектами) является *ипратропиум бромид* (*атровент*). Он связывается с мускариноподобными рецепторами в гладкой мускулатуре бронхиального дерева (М₃ и М₁) и подавляет вагусопосредованную бронхоконстрикцию.

Биодоступность атровента при ингаляционном введении не более 10% от введенной дозы, т.е. он обладает преимущественно местным действием. Период полувыведения препарата состав-

ляет в среднем 5—6 ч, действие его сопровождается увеличением ФОВ₁, уменьшением сопротивления бронхов у больных любого возраста, включая пожилых.

Атровент снижает гиперреактивность бронхиального дерева, связанную с триггерным воздействием макроэкологических факторов. Регулярное его применение при неатопической БА с сопутствующим бронхитом весьма оправданно, при этом наблюдается синергизм атровента с симпатомиметиками (беродуал), метилксантинами, с кромолин-натрием.

Ипратропиум бромид (атровент) предлагается в форме дозированного аэрозоля (0,02 мг) — 1—2 вдоха 3 раза в день, а также в растворе для ингаляции (0,025 % раствор с помощью небулайзера).

Беродуал (фенотерол 0,05 мг + ипратропиум бромид 0,02 мг) — препарат быстрого действия (терапевтический эффект через 30 с), предназначенный для оказания экстренной помощи при появлении приступов удушья.

Атровент в качестве базовой терапии, используемый при хронических бронхитах, оказывает выраженный терапевтический эффект уже через 3—4 нед.

При хроническом бронхите не менее важное значение имеет применение метилксантинов.

Метилксантины являются блокаторами фосфодиэстеразы цАМФ, влияют на снижение уровня активного внутриклеточного Ca^{2+} , снижают высвобождение гистамина из тучной клетки, повышают чувствительность бета-адренорецепторов к катехоламинам. Одним из механизмов действия метилксантинов является переключение пуриновых рецепторов на повышение чувствительности клеток-мишеней к эндогенному и экзогенно вводимому кортизолу, снижение дисфункциональных изменений вегетативной иннервации. Метилксантины способствуют усилению мукоцилиарного клиренса, повышению сродства гемоглобина к кислороду при гипоксии, увеличению сердечного выброса у больных ХБ при гиподинамическом синдроме, что позволяет успешно использовать их в лечении больных не только бронхиальной астмой, но и хроническим бронхитом.

Теofilлины можно рассматривать как препараты «скорой помощи», способные обеспечить быстрый бронхолитический эффект, и как препараты «базисной» терапии (Ю.Б. Белоусов, В.В. Омеляновский, 1996).

Единственным сдерживающим фактором применения эуфиллина является высокая индивидуальная вариабельность терапевтической концентрации в крови после приема препарата, а также взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Однако возможности применения теofilлинов в значитель-

ной мере расширились с появлением пролонгированных его форм, в частности первого поколения (теодур — таблетки по 100, 200, 300 мг; теотард — таблетки по 300 мг; теопэк — таблетки по 100, 200, 300 мг; ретафил — капсулы по 300 мг и др.) с двукратным режимом дозирования и второго поколения (тео 24 — капсулы по 1200, 1500 мг; унифил — таблетки по 200, 400 мг) с однократным режимом дозирования. Пролонгированные формы теофиллинов позволяют сохранить терапевтические концентрации в плазме длительное время, благодаря постепенному высвобождению препарата через оболочку полимерного соединения. Подбор дозы начинают с минимальной под контролем самочувствия пациента. Побочные эффекты чаще возникают у пациентов в возрасте старше 40—50 лет и могут проявляться нарушением сна, увеличением частоты сердечных сокращений, аритмией, которые зависят от индивидуальной чувствительности к препарату.

Отхаркивающие средства. Суточный объем бронхиального секрета составляет 90—150 мл, перемещение его осуществляется с помощью реснитчатого эпителия и особого реологического состояния бронхиального содержимого. Перемещение бронхиального секрета происходит со скоростью 4—10 мм/мин. Бактерии при этом в течение 1 с проскакивают путь 10 клеток и не способны за 0,1 с контакта с клеткой поразить ее.

Бронхиальный секрет состоит из наружного (геля) и внутреннего (золя — более жидкого) слоев, обеспечивая скольжение-перемещение его.

При ХБ вследствие возникающей дискринии — нарушения соотношения между гелем и золем, дистрофических изменений реснитчатого эпителия увеличивается время контакта бактерий с эпителиальными клетками, число бокаловидных клеток, нарушается туалет бронхиального дерева, накапливаются продукты воспаления — ИЛ-2, снижается уровень IgA (sIgA).

Это обязывает регулярно использовать прием отхаркивающих средств разнонаправленного действия в течение всего года.

Отхаркивающие средства рефлекторного действия:

1. *Настой травы термопсиса* (0,6—200,0). Принимают по 1 столовой ложке 3 раза в сутки для разжижения мокроты в течение 3—5—10 дней. При появлении достаточно эффективного кашля переходят на другое отхаркивающее средство.

2. *Глицирам* — препарат солодки, который наряду с отхаркивающим обладает легким противовоспалительным, бронхолитическим действием, применяют по 0,05 г 4—6 раз в день в течение 1—2 месяцев.

Алкалоиды и сапонины

3. *Отвар алтея лекарственного (корни)* — 4,0, *солодки голой (корни)* — 2,0, *мать-и-мачехи обыкновенной (листья)* — 2,0 на 200 мл кипятка.

Принимают теплым по 1/3—1/4 стакана 3—5 раз в день.

4. *Отвар из корней синюхи* (6,0—200) наряду с отхаркивающим обладает седативным эффектом. Принимают до еды по 1 столовой ложке 3—4 раза в день до 10 дней.

5. *Отвар корня и корневища девясила* (20,0—200,0) наряду с отхаркивающим обладает противовоспалительным действием. Принимают по 1 столовой ложке 3—4 раза в день до 2—3 нед.

Средства, оказывающие секрето- и муколитическое действие

6. *Отвар травы чабреца* (15,0—200,0) наряду с отхаркивающим действием снимает чрезмерный кашель и болезненные ощущения от него в грудной клетке и туловище. Применяют по 1 ложке 3—4 раза в сутки или в виде тепловлажной ингаляции.

7. *Бронхikum*, 25 г (чай, сироп, натирание или ванна) — кора ивы, плод аниса, плод фенхеля, масло фенхеля, трава медуницы, стебель плюща, корень цимицифуги, корень лакричный, хлористый аммоний, сапонины.

8. *Ацетилцистеин* — N-производное природной аминокислоты цистеина. Действие препарата связано с наличием свободной сульфгидрильной группы в структуре молекулы, способной расщеплять дисульфидные связи макромолекул гликопротеина слизистого остова бронхиального содержимого. Применяют в виде ингаляций по 2—5 мл 20 % раствора 3—4 раза в день (в течение 15—20 мин) до 1 и более месяцев при хорошей переносимости.

9. *Амброксола гидрохлорид (лазолван)* улучшает мукоцилиарный транспорт с помощью активации мукоцилиарной системы, стимулирует образование трахеобронхиального секрета, снижает вязкость за счет способности изменять состав полисахаридов в мокроте, нормализует соотношение золя и геля в бронхиальном содержимом. Лазолван защищает от повреждения дистальные отделы органов дыхания — восстанавливает сурфактантную систему, снижает проявления оксидантного стресса при базовой терапии больных ХБ. При сочетанном применении лазолвана с антибиотиками в случае инфекционно-воспалительного обострения ХБ локальная концентрация последних в легких при парентеральном введении значительно повышается и вследствие этого противовоспалительный эффект антибактериальной терапии существенно возрастает.

Применяют по 1 таблетке (30 мг) 3 раза в день, в виде сиропа (15 мг амброксола в 5 мл) или внутримышечно (в ампуле 15 мг).

Противовоспалительная терапия при ХБ, в отличие от БА, зависит от клинических проявлений.

Это обусловлено тем, что ХБ с необратимой и обратимой обструкцией бронхиальных структур, нейтрофильной воспали-

тельной инфильтрацией слизистой оболочки бронхиального дерева, наличием активированных макрофагов и лимфоцитов, накоплением воспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-8), высокоокислительных радикалов, с развитием оксидантного стресса является прогрессирующим, трудноуправляемым заболеванием.

При ХБ прослеживается повреждение и метаплазия цилиарного эпителия бронхиального дерева, альвеолярных клеток, гиперплазия базальных и мукозных клеток, метаплазия и разрастание бокаловидных клеток, гипертрофия и гиперплазия мускулатуры воздухоносных путей (Pare et al., 1997).

В конечном итоге воспаления на фоне выброса фиброгенных цитокинов активизированными альвеолярными макрофагами, нейтрофилами, эпителиальными клетками наблюдается резкая пролиферация фибробластов с развитием перибронхиального фиброза, степень выраженности которого играет решающую роль в формировании необратимой обструкции (Puchelle et al., 1997).

К настоящему времени накоплен большой материал о провоцирующем влиянии в развитии ХБ бытовых (курение), промышленных поллютантов, инфекции, колонизация которой в бронхиальном дереве является мощным стимулом оксидантного стресса. Естественно возникает вопрос: колонизация микроорганизмами — это главный или второстепенный механизм при ХБ.

Лечение антибиотиками не уменьшает числа рецидивов ХБ (Riise, 1997), а обострения ХБ не являются синонимами бронхолегочной инфекции, так как часто в формировании и обострении заболевания играет важную роль не бактериальная, а вирусная инфекция (Hogg, 1997). Вирусное повреждение бронхиального дерева (риновирусы, аденовирусы, парагрипп, вирусно-синцитиальная инфекция) может усиливать провоспалительное действие различных поллютантов, способствовать усилению выброса респираторными клетками воспалительных цитокинов, в частности внутриклеточных адгезивных молекул (ICAM-1) и ИЛ-8.

Однако, несмотря на эти противоречия, колонизация микроорганизмами дыхательных путей вносит существенный вклад в хронизацию и распространение воспаления на дистальные отделы легкого, и поэтому ее нельзя игнорировать (Е.И. Шмелев, 1998).

В случаях инфекционного обострения воспаления в бронхиальном дереве лечение при ХБ осуществляется с учетом вида возбудителя (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*) и в зависимости от наличия бета-лактамазпродуцирующих штаммов бактерий (разрушающих пенициллины).

В связи с этим при обострении ХБ с наличием общих реак-

ций (повышение температуры тела, гематологические сдвиги) предпочтительно назначение в виде короткого курса (до 7—10 дней) *амоксиклава* (амоксциллина с клавулановой кислотой — ингибитором бета-лактамаз) или оральных цефалоспоринов: *цефаклора* (*цеклора*), *цефуросима* (*цефуросим аксетила*).

В процессе неоднократной противовоспалительной терапии возможна суперинфекция за счет протей, кишечной палочки, клебсиеллы. В этой ситуации заслуживают внимания парентеральные цефалоспорины: *цефотаксим* (*клафоран*), *цефуросим* (*кетоцеф*), *цефтриаксон* (*лонгацеф*), а при суперинфекции синегнойной палочки — *цефоперазон* (*цефобид*), *цефпирамид*, *цефтазидим*, которые, кстати, высокоэффективны и в отношении *H. influenzae*, *S. pneumoniae*.

При обострении ХБ с яркими общими и местными инфекционно-воспалительными реакциями с нарастающей одышкой, тахикардией высокоэффективны антибиотики из группы макролидов: *klarитромицин* (*кларцин*) — 250 мг 2 раза в сутки или *рокситромицин* (*рилизид*) — 150 мг 2 раза в сутки.

Заслуживает внимания применение хинолонов — *ципрофлоксацина* (*ципробая*), или *офлоксацина* — 200—400 мг 2 раза в сутки, или *лемефлоксацина* — 400 мг в сутки, которые высокоэффективны в отношении *H. influenzae* и не чувствительны к действию бета-лактамаз.

Следует подчеркнуть, что антибиотики не являются базовой терапией ХБ. Применение их — вынужденная мера. Это особенно касается ХБ, в этиологии которого главное значение отводится не инфекционным факторам, а бытовым или производственным поллютантам, а в клинике нет четких инфекционно-воспалительных обострений.

Больным с обострениями ХБ при наличии общих и местных инфекционно-воспалительных реакций часто назначают энтеральные антибиотики. Это приводит к определенным микробиологическим сдвигам, в частности к изменению бактериального пассажа толстого кишечника, выполняющего очень важную защитную и иммунокорректирующую функцию.

В связи с этим весьма целесообразно использование для этой цели заместительной терапии — *биолакты* или *биококтейлей* с различными добавками в виде лизоцима, бифидобактерий.

Такие препараты, как *флорадофилус* (1 капсула 2 раза в день во время еды до 2—3 нед после лечения антибактериальными препаратами), защищают пациента от суперинфекции, обеспечивают восстановление нормального иммунологического гомеостаза и создают благоприятную среду в кишечном тракте. В составе капсулы флорадофилуса содержатся так называемые «дружественные» бактерии: *Lactobacillum acidophilus*, *Bifido-bacterium*

bifidum, Bifidobacterium longum, Lactobacillus vulgaricus, Streptococcus thermophilus.

У курильщиков, у работающих в контакте с производственными поллютантами в патогенезе ХБ преобладает дистрофический тип повреждения слизистой оболочки бронхиального дерева по нисходящему типу с ранним вовлечением дистальных отделов легких. У подобных больных регистрируется также ранняя колонизация дыхательных путей *S. pneumoniae*, *H. influenzae* со снижением уровня IgA (sIgA).

В этих случаях показано проведение иммунокорректирующей терапии с помощью *лиофилизированных «специфических» вакцин*, приготовленных из бактерий, персистирующих в бронхиальном дереве при ХБ.

Подобные вакцины способны противодействовать на защитной иммунологической основе деструктивным инфекционно-воспалительным реакциям в бронхиальном дереве, обеспечивают более надежное противостояние с помощью гуморальной и клеточной реакции защиты в ответ на колонизацию дыхательных путей *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, снижают частоту обострений заболевания.

К таким вакцинам относят *рибомунил*, *бронховаксон* и др.

Выбор необходимых иммунокорректирующих лекарственных препаратов должен основываться не только на клинических данных, но и на исследовании иммунологического гомеостаза. Правильная трактовка отдельных элементов иммунограммы, идентификация возможного дефицита гуморального или клеточного звена иммунитета или выявление состояния избыточного реагирования в ответ на воздействие антигена, аллергена являются ориентиром в выборе того или иного лекарственного средства, с помощью которого можно восстановить то или иное нарушение или отклонение.

При проведении базовой терапии больным ХБ (как и при бронхиальной астме) требуется постоянный контроль за изменением функциональных показателей внешнего дыхания — существенное значение имеет систематическая пикфлоуметрия, которая позволяет на объективной основе управлять объемами лечения в сопоставлении с регрессией обструктивных изменений, подбирать наиболее адекватную терапию с учетом индивидуальных особенностей пациента — его чувствительности к атроVENTу, беродуалу, метилксантинам или сальбутамолу.

В процессе регистрации данных пикфлоуметрии на фоне базовой терапии ХБ и отсутствия существенной регрессии обструктивных изменений, наличия определенной вариабельности ПОС в течение суток, свидетельствующих о прогрессирующем вос-

палении в слизистой бронхиального дерева, требуется дальнейшая коррекция проводимого лечения.

Если отклонения ПОС в течение суток превышает 10—20 % на фоне приема атрорента или теопэка с лазолваном при отсутствии явных общих и местных инфекционно-воспалительных реакций (отсутствуют повышение температуры тела, гематологические сдвиги в виде увеличения числа лейкоцитов и повышения СОЭ, мелкопузырчатые влажные хрипы в легких, повышенные объемы гнойной мокроты, регионарные рентгенологические сдвиги воспалительного генеза), то при коррекции проводимого лечения отдается предпочтение *ингаляционным глюкокортикоидам* (будезониду, флутиказону, ингакорту, бекотиду или альдецину).

Ингаляционные глюкокортикоиды при ХБ назначают на фоне базовой терапии в небольших дозах (до 400—600 мкг/сут) более короткими курсами — до 2—4 нед с сокращением дозы до минимальной — 50—100 мкг/сут и последующей отменой.

Если на фоне приема ингаляционных глюкокортикоидов существенно повышаются показатели пикфлоуметрии, исчезает вариабельность их в течение суток, то прием ингаляционных глюкокортикоидов в виде поддерживающей терапии может при необходимости продолжаться 2—3 и более месяцев до стабильной ремиссии. Однако назначать их можно при отсутствии выраженной дыхательной недостаточности (II—III и III ст).

В случае выраженной дыхательной недостаточности при наличии показаний к назначению глюкокортикоидов лечение лучше проводить медролом в таблетках (1 табл. — 4 мг, до 20 мг в сутки) в виде короткого курса.

У пациентов с ХБ III ст, легочной недостаточностью II—III ст и начальными явлениями легочного сердца в амбулаторных условиях в виде длительных курсов используются вазодилататоры, оказывающие влияние на артериальное русло (антагонисты кальция — *нифедипин*, *коринфар* — 10 мг под язык 2—3 раза в сутки, при повышении АД — *дилтиазем* — 60 мг 2 раза в сутки, которые потенцируют действие эуфиллина, сальбутамола) и венозное русло (нитраты — *сустак мите* — 2,5 мг или *сустак форте* — 6,5 мг). Таким пациентам показаны препараты, улучшающие метаболические процессы в миокарде (*оротат калия*, *рибоксин*), антиоксиданты (*комплекс витаминов С, Е, А*), способствующие регрессии оксидантного стресса; мочегонные (при появлении пастозности на нижних конечностях) из числа салуретиков (*фуросемид* — 40 мг в утреннее время или *гипотиазид* — 15 мг), или ингибиторы карбоангидразы при тенденции к гиперкапнии (*диакарб* — 250 мг), или калийсберегающие средства при гиперальдостеронизме (*верошпирон* — 25 мг).

Физические методы лечения. В составе комплексной базовой терапии физические методы лечения в значительной степени расширяют толерантность к физической нагрузке. Среди них предпочтение отдается массажу, самомассажу, дыхательной гимнастике, сопровождающейся гипероксигенацией в процессе адекватной физической нагрузки, соразмерной с наличием дыхательной недостаточности и максимально адаптированной к компенсаторным реакциям со стороны сердечно-сосудистой системы. При проведении лечебной физкультуры обращают внимание на дыхательные упражнения — осуществление плавного прерывистого выдоха с короткой задержкой дыхания, на активное использование грудобрюшного дыхания, на релаксацию мышечного аппарата (каркаса) в области живота и грудной клетки на выдохе. В процессе тренировок с мышечной релаксацией важное значение имеют упражнения с задержкой дыхания при неполном выдохе (проба Генча). В процессе тренировок оценивают физическую толерантность пациентов по способности увеличивать задержку дыхания на выдохе и по увеличению объемов ПОС (на основании данных пикфлоуметрии).

При достаточной толерантности к физическим упражнениям в процессе тренировок используются и методы бальнеотерапии в сочетании с сауной (с температурой окружающей среды в сауне не выше 80 °С). Однако следует помнить, что сауна противопоказана при наличии даже начальных явлений легочного сердца.

Обучать пациентов способам проведения ЛФК должны врачи-методисты на этапах стационарного лечения или пребывания их в специализированных санаториях-профилакториях, в спелеокомплексе.

ЭКЗОГЕННЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ АЛЬВЕОЛИТЫ

Экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА) — воспаление группы альвеол легкого без поражения бронхиального дерева, вызываемое отложением в легких преципитата из иммуноглобулинов и экзогенного (чаще профессионального) аллергена.

Этиология

Заболевание вызывается вдыханием мелкодисперсной (1—7 мкм), сложной по составу пыли — дериватов растений и животных, бактерий, актиномицетов, сапрофитных грибов в виде пептидов, гистонов, полисахаридов и др. Подобное заболевание в разные годы именовалось как легкое фермера (Cambell, 1932), гиперчувствительный интерстициальный пульмонит (Dickie,

Rankin, 1958), экзогенный аллергический альвеолит (Pepys, 1967).

Проблема экзогенных аллергических альвеолитов обусловлена прежде всего воздействием загрязнителей окружающей среды (антигенов) на органы дыхания в различных отраслях производственной деятельности человека, а также взаимосвязана с бытовым и экологическим неблагополучием (табл. 26). Экзогенные аллергические альвеолиты могут быть одним из компонентов комплексной патологии, именуемой биссинозом у работающих в контакте с хлопковой и льняной пылью или багассозом, возникающим вследствие вдыхания пыли заплесневелого сахарного тростника, — см. Промышленные аллергены.

Табл. 26. Характеристика экзогенных аллергических альвеолитов (К. Бергман, 1984)

Антигены	Источники	Профессия или производственная деятельность	Название болезни	Авторы и годы первых публикаций
----------	-----------	---	------------------	---------------------------------

Точно установленные формы ЭАА

Бактерии Термофильные актиномицеты (антиген сена)	Заплесневелые сено, силос, зерно	Крестьяне, работающие с сеном и силосом; лица, обслуживающие сенообрабатывающие машины	Легкое фермера Легкое молоко-тильщика	Campbell J.M., 1932
Micropolyspora faeni	Кондиционные установки, системы охлаждения машин	Лица, имеющие установки искусственного климата; рабочие, занятые у машин	Легкое лиц, пользующихся увлажнителями	Pestalozzi C.E., 1959
Thermoactinomyces vulgaris	Заплесневелая багасса (осадок багассы при получении сахара из сахарного тростника)	Рабочие сахарных заводов	Багассоз	Jamison S.C., Hopkins J., 1941

Продолжение табл. 26

Антигены	Источники	Профессия или производственная деятельность	Название болезни	Авторы и годы первых публикаций
Micropolyspora faeni, Thermoactinomyces vulgaris и другие термофильные актиномицеты	Компост из конского помета и пшеничной соломы	Рабочие ферм, выращивающих шампиньоны; лица, выращивающие грибы	Легкое лиц, имеющих дело с грибами (шампиньонами, вешенкой и др.)	Brinkhurst L.S. et al., 1959; Noster U. et al., 1976
Бациллы	Детергенты, содержащие Bacillus subtilis и моющие средства	Рабочие фабрик, прачки	Легкое лиц, работающих с моющими средствами	Flindt M.L.H., 1969
Грибы Penicillium casei	Различные сыры	Сыровары, протирающие сыры сукном	Болезнь сыроваров	de Week A.L. et al., 1969
Aspergillus clavatus fumigatus	Заплесневелый ячмень	Лица, обрабатывающие ячмень и солод	Легкое лиц, работающих с солодом	Riddle H.F.V. et al., 1968
Cryptostroma corticale	Кленовая кора	Лесорубы	Болезнь лиц, работающих с кленовой корой	Towey I.W. et al., 1932
Alternaria, Rhizopus, Aspergillus	Древесная масса	Рабочие деревообрабатывающей промышленности	Болезнь лиц, работающих с древесной массой	Schlueter D.P., 1972
Aureobasidium pululans	Опилки американского красного дерева	Пильщики, работающие с красным деревом	Болезнь лиц, обрабатывающих секвойю	Cohen H.J. et al., 1967
Penicillium frequentans	Опилки дуба и дубовой коры, заплесневелая пробковая пыль	Рабочие производства пробки	Субероз	de Carvalho S., 1955

Продолжение табл. 26

Антигены	Источники	Профессия или производственная деятельность	Название болезни	Авторы и годы первых публикаций
Разновидности амёбы	Сауны	Служащие саун	Легкое служащих саун	Wichert P. et al., 1977
Споры <i>Pneumocystis carinii</i>	Споры	Лица, выращивающие грибы	Легкое лиц, выращивающих грибы (всешенки)	Noster U. et al., 1976
Чужеродные белки				
Белок свиной и крупного рогатого скота	Порошок гипофиза свиной и крупного рогатого скота (ингаляция через нос)	Пациенты с пониженной функцией задней доли гипофиза	Легкое лиц, нюхающих порошок гипофиза	Mahon W.E. et al., 1967
Белок птиц	Пыль от помета и перьев птиц	Владельцы птиц, торговцы животными, птицеводы, рабочие по очистке пера для постельных принадлежностей	Легкое лиц, занимающихся разведением птиц (голубей, кур, цесарок, волнистых попугаев, индеек, фазанов, уток, лесных птиц — яблников, щеглов)	Reed C.E. et al., 1965; Elman A.J. et al., 1968; Saugier B. et al., 1977; Hargreave F.E. et al., 1966; Boyer R.S., 1974; Peters G.A., 1977; Plesner M.M. et al., 1960; Bergmann K. et al., 1980
Белок рыбный	Рыбная мука	Рабочие фабрик по производству кормов; фермеры, использующие рыбную муку	Легкое лиц, работающих с рыбной мукой	Avila R., 1971
Экскременты тушканчиков	Экскременты тушканчиков	Торговцы животными; лица, выращивающие тушканчиков	Легкое лиц, работающих с тушканчиками	Kereblat, 1977

Продолжение табл. 26

Антигены	Источники	Профессия или производственная деятельность	Название болезни	Авторы и годы первых публикаций
Антигены животного и растительного происхождения				
Фрагменты из пшеничного долгоносика	Мучная пыль	Мельники	Болезнь, вызываемая пшеничным долгоносиком	Jiminiz, Diaz C., 1947
Экстракты из частей растений	Экстракты из частей растений	Рабочие соответствующих фабрик и ферм	Легкое лиц, имеющих дело с кокосовыми орехами; легкое лиц, перерабатывающих кофе	Pepys J. et al., 1964; Korn D.S. et al., 1968
Антиген из экзотической древесины	Мамонтовое дерево, кедр, красное дерево	Рабочие деревообрабатывающей промышленности, лесорубы		Cohen H.J., 1967
Шерсть животных	Меха	Меховщики, скорняки	Легкое скорняков	Pimentel J.C., 1970

Возможные формы ЭАА

Бактерии Термофильные актиномицеты	Кора осины	Рабочие лесных хозяйств	Легкое лиц, обдирающих кору осины	Thiede H.A., 1975
Грибы Mucor stolonifer, Penicillium clauscum, Rhizopus nigrans	Заплесневелые стручки перца	Лица, перерабатывающие красный перец	Легкое лиц, вылушивающих красный перец	Koväts F., 1932
Streptomyces olivaceus	Соломенные крыши	Жители соломенных хижин	Легкое жителей Новой Гвинии	Blackburn C.R.B., 1966

Продолжение табл. 26

Антигены	Источники	Профессия или производственная деятельность	Название болезни	Авторы и годы первых публикаций
Споры <i>Lycopodium</i> (дождевика)	Инстилляци по поводу носовых кровотечений (в США)		Болезнь, вызываемая дождевиком	Strand R.D. et al., 1967
Сульфат меди, плесневые грибы	Сульфат меди, плесень	Виноградари	Легкое виноградарей	Pimentel J.C., 1968

Патогенез

Иммунологический механизм данной патологии описан разными авторами со ссылкой на обнаружение специфических антител к ингредиентам пыли, наличие сенсibilизированных лимфоцитов. Обращается внимание на способность различной органической пыли вызывать неспецифические реакции на белковые компоненты, а также либерацию гистамина из клеточных структур слизистой оболочки бронхиального дерева (Douglas et al., 1984; Noweir et al., 1984; Mundie et al., 1983; Gosciaki et al., 1985, и др.).

При гистоморфологическом исследовании бронхолегочных структур отмечается появление в ответ на вдыхание органической пыли в альвеолярных перегородках инфильтративно-клеточных образований, состоящих из мононуклеаров и плазматических элементов с последующим образованием эпителиоидно-клеточных гранулем, возможным формированием васкулитов с периваскулярным отложением IgG и комплемента, а в ряде случаев реакций типа феномена Артюса. Иногда в составе клеточных инфильтратов могут преобладать эозинофилы с последующим образованием эозинофильных гранулем. При затянувшемся хроническом течении обнаруживаются неравномерные участки фиброза с разрушенной структурой легкого, напоминающие эмфизему.

Клинические проявления

Течение заболевания может быть острым, подострым и хроническим.

При *остром течении* к концу дня после вдыхания пыли в высоких концентрациях возможны повышение температуры тела,

перераспределительный лейкоцитоз при нормальной СОЭ, одышка инспираторная в покое. Слизистые оболочки верхнего отдела дыхательного тракта слегка гиперемированы. Несколько часов спустя появляются приступообразный кашель, мелкопузырчатые незвучные хрипы в легких. Через 3—4 дня от начала заболевания могут присоединяться инфекционно-воспалительные изменения вследствие нарушения туалета бронхиального дерева с клиникой острой пневмонии или острого бронхита.

Подострое течение характеризуется появлением одышки при физической нагрузке спустя несколько дней после работы в неблагоприятных условиях, при аускультации выслушиваются единичные мелкопузырчатые хрипы, разбросанные по всем полям легких при нормальной температуре тела и отсутствии гематологических сдвигов.

Хроническое течение экзогенного аллергического альвеолита обращает на себя внимание несоответствием между выраженностью инспираторной одышки при физической нагрузке и смазанностью других клинических симптомов. Мелкопузырчатые незвучные хрипы могут отсутствовать или проявляться непостоянно, периодически. Рентгенологические данные весьма неопределенны.

Подобные экзогенные аллергические альвеолиты мы наблюдали у ткачих, работающих в неблагоприятных условиях при высокой концентрации в воздушной среде льняной пыли и большой обсемененности ее плесневыми грибами. Заболевание отличается торпидным течением и после устранения контакта с вредными условиями труда медленно регрессирует.

Диагноз

Диагноз устанавливают на основании данных о вредных факторах в условиях производства, клинических проявлениях, снижении парциального напряжения кислорода в крови при отсутствии существенных изменений со стороны функциональных показателей внешнего дыхания, отсутствии явных рентгенологических изменений. При трахеобронхиальной биопсии определяется явления пневмонита с преобладанием лимфоидно-плазматических клеток и эозинофилов. Определенное значение имеет тест деструкции тучных клеток с компонентами производственной пыли, с полисахаридной фракцией плесневых грибов *Mucor*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Alternaria*.

Лечение

Больных отстраняют от контакта с вредными условиями труда, назначают антигистаминные средства второго поколения — кларитин, эбастин или зиртек.

При остром и подостром течении заболевания целесообразна активная противовоспалительная терапия с помощью глюкокортикоидов — предпочтительно пероральное назначение медрола — вначале в виде иницилирующего курса (с целью изменить течение заболевания — снять острые реакции), который продолжается не более 10 дней. Начальная доза медрола при остром течении может составлять 32—40 мг/сут, при подостром — 24—28 мг/сут с распределением препарата на 3 приема. Если в течение 10 дней не удается купировать заболевание, то переходят на долговременную терапию (продолжают лечить медролом в той же дозе при приеме 2 раза в сутки) в течение 2 и более недель. После купирования острых проявлений со стороны органов дыхания переходят на альтернативный режим лечения — в той же дозе медрол продолжают давать через день и, если состояние пациента стабильно улучшилось, переходят на режим отмены медрола — постепенное снижение дозы на 5 мг за одну или две недели.

Если экзогенный альвеолит развился вследствие вдыхания больших концентраций органической пыли с наличием гипертермии на неспецифической основе в первые дни заболевания, может быть назначен курс (при отсутствии лекарственной аллергии у больного) профилактической терапии антибиотиками (пенициллинового ряда или из группы макролидов) при сильной обсемененности органической пыли различными бактериями. В случае наличия на фоне альвеолита обструктивного синдрома в виде приступообразной одышки или кашля проводят симптоматическое лечение с использованием β_2 -симпатомиметиков (сальбутамола, беротека) и средств, регулирующих кашлевую реакцию (теплое питье, либексин, тусупрекс).

Больным с экзогенным альвеолитом показана терапия, направленная против высокоокислительных радикалов, — лазолван, комплекс витаминов С, Е, А.

В зависимости от отклонений иммунограммы проводят иммунореабилитационную терапию.

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ ПНЕВМОНИИ И ДРУГИЕ ЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ ВИСЦЕРО- И МИОПАТИИ

Эозинофильная пневмония, или синдром Леффлера, или эозинофильный летучий инфильтрат легкого, — аллергическая болезнь, характеризующаяся образованием в легком преходящих инфильтратов, содержащих большое число эозинофилов, а также повышенным содержанием этих клеток в крови. Часто возни-

кает при аллергии к лекарственным препаратам, пыльце растений (липы, лавра, ландыша, плюща), грибам, продуктам жизнедеятельности глистов и др.

Этиопатогенез

Эозинофильные инфильтраты — своеобразная тканевая реакция клеточного (замедленного) типа, регистрируемая в легких, различных других органах и тканях, включая стенки сосудов. Гистоморфологически она может быть ограниченной, инфильтративной (при остром проявлении) и распространенной гранулематозной (с торпидным течением). При астматическом варианте отмечаются распространенные эозинофильные инфильтраты в легком: включая и эозинофильные гранулемы в паренхиме легкого и в бронхиальной стенке.

Клинические проявления

При простой легочной эозинофилии, возникающей в сезон цветения растений или при сенсибилизации к пищевым продуктам, заболевание имеет более благоприятное течение и прогноз — регрессирование на фоне отстранения от контакта с аллергеном.

В случаях сенсибилизации к гельминтам у больных с глистной инвазией, при повышенной чувствительности к аспирину и др. может возникнуть астматический вариант легочной эозинофилии, с миграционным эозинофильным васкулитом, расстройствами мозгового кровообращения вследствие развития эозинофильных инфильтратов в сосудистых структурах головного мозга или с нарушением центральной гемодинамики при развитии эозинофильных инфильтратов в коронарных сосудах, в межжелудочковой перегородке. В периферической крови при этом существенно повышается содержание эозинофилов. Возможно формирование эозинофильных инфильтратов в структурах поперечнополосатых мышц с развитием синдрома миозита.

Диагноз

Важными критериями в диагностике являются аллергологический анамнез, клинические и лабораторные данные. Важно исследовать не только гемограмму, но и отпечатки слизистой оболочки носа на клеточный состав (при рините), мокроту, содержащее бронхоальвеолярного лаважа (при бронхоальвеолите, бронхиальной астме), провести гистоморфологическое исследование биопсийного материала (при миозите и др.). Заслуживает внимания также определение биологически активных веществ эозинофилов — большого основного протеина, эозинофильного протеина X, эозинофильного катионного протеина.

Дифференциальный диагноз

При дифференциальной диагностике следует исключить случаи фибропластического париетального эндокардита (синдром Леффлера (2) — один из вариантов рестриктивной кардиомиопатии), сопровождающегося гиперэозинофилией (выше 30—40 %), одышкой, рецидивирующими выпотами в плевральную полость, в перикард с последующей тахикардией, другими нарушениями ритма, правожелудочковой недостаточностью. Развитие подобной гиперэозинофилии с дегрануляцией эозинофилов, выбросом биологически активных веществ, повреждающих эндокард, миокард с развитием диастолической недостаточности, может провоцироваться иммунологическими нарушениями, паразитарными инфекциями, потреблением продуктов, содержащих серотонин (бананы), нарушением питания и др.

Лечение

Устранение контакта с аллергеном решается индивидуально. При развитии эозинофильных инфильтратов в легком лечение включает комплекс различных мероприятий (см. историю болезни).

Больной Б., 42 лет, отягощенная наследственность — у матери и у сестры полиноз. В детстве отмечалась крапивница при употреблении сырых яиц. До перенесенного гриппа был здоров. После регрессии гриппозной инфекции выписан на работу, через день состояние резко изменилось — появились слабость, одышка в покое, температура тела повысилась до 39 °С, в нижних отделах легких — мелкопузырчатые незвучные хрипы. При рентгенографии органов дыхания — справа негомогенная прикорневая тяжесть. Количество лейкоцитов периферической крови — $12 \cdot 10^9/\text{л}$, палочкоядерный сдвиг влево — 8 %, сегментоядерные — 53 %, лимфоциты — 30 %, эозинофилы — 2 %, моноциты — 7 %, СОЭ — 42 мм/ч, С-реактивный белок положительный, повышен уровень сиаловых кислот. Со стороны сердечно-сосудистой системы патология не выявлена, на ЭКГ — симптоматическая тахикардия.

Диагноз: правосторонняя пневмония. Были назначены клафоран (до 4 г в сутки) парентерально, лазолван, антиоксидантная терапия, в капельнице гемодез — 200—400 мл. Через четыре дня состояние пациента существенно улучшилось — температура тела нормализовалась, прослушивались единичные мелкопузырчатые хрипы справа и слева, через семь дней нормализовались показатели крови. На фоне очередного (пятого) капельного введения гемодеза развился анафилактический шок. Введен 1 мл 0,1 % раствора адреналина внутривенно, солумедрола — 60 мг, исходное АД 50/30 мм рт. ст. повысилось до 110/70 мм рт. ст. Однако через 10 ч опять повысилась температура тела до 38 °С, усилились влажные хрипы в легких, появились одышка в покое и слабость. При рентгенологическом исследовании органов дыхания — гомогенные облаковидные тени в нижних отделах легких справа и сле-

ва. Гемограмма: лейкоциты — $9 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроциты — 11 %, палочкоядерные — 6 %, сегментоядерные — 48 %, лимфоциты — 30 %, моноциты — 5 %, СОЭ — 39 мм/ч. Исследование мокроты на клеточный состав — эозинофилы покрывают все поле, единичные нейтрофилы. Диагноз: эозинофильная пневмония.

Лечение: антигистаминные средства — кларитин по 1 таблетке (10 мг) в сутки в течение 2 нед и медрол по 1 таблетке (4 мг) в виде иницирующей терапии (индукция ремиссии) — 16 мг 3 раза в сутки (48 мг) в течение 8 дней. За этот период состояние больного субъективно и объективно значительно улучшилось (оставались лишь незначительное гомогенное усиление на месте исчезновения облаковидных теней на контрольной рентгенограмме легких и несколько повышенная СОЭ — 19 мм/ч). После этого этапа лечения было принято решение перейти на долговременную противовоспалительную терапию медролом, перераспределив прием его на 2 раза в той же дозе — 48 мг (утром и в обед) с общей продолжительностью курса лечения 2 нед. После значительного улучшения состояния пациента перешли на альтернативный курс лечения медролом — 48 мг через день с постепенным снижением дозы на 4 мг за 2 нед. Общий курс противовоспалительного лечения в составе иницирующей, долговременной терапии, альтернативного режима с постепенным снижением дозы препарата составил 3,5 мес. Пациент полностью выздоровел.

АЛЛЕРГИЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ

Этиология

Реакции организма на лекарственные препараты, как, впрочем, и на другие гаптены в условиях контакта с различными химическими веществами в быту и на производстве, крайне разнообразны (см. Лекарственные аллергены).

Как отмечает Е.А. Северова (1977), сама природа побочного действия лекарств сложна и взаимосвязана с разнообразной структурой химического вещества, а также с состоянием реактивности организма — влиянием лекарственных препаратов и их метаболитов на гомеостаз, с физиологической и патологической микрофлорой, с микробиологией здорового или больного человека.

Создание в настоящее время классификации побочных эффектов лекарственной терапии больше основывается на патогенетических принципах, терминология отдельных положений их постоянно меняется. Приводимый в литературе перечень побочного действия лекарственных веществ рассматривается с позиций:

передозировки и кумуляции;
токсического действия (ототоксического, гепатотоксического, иммуносупрессивного, тератогенного и др.);

- реакций, обусловленных массивным бактериолизом (Яриша—Герсгеймера и др.);
- реакций, связанных с изменением бактериального пейзажа (дисбактериозом, суперинфекцией);
- психогенных реакций;
- реакций, обусловленных особой чувствительностью в виде ложноаллергических;
- аллергических реакций.

Среди этого разнообразия побочных действий лекарственных веществ идентифицировать аллергические реакции часто сложно, однако они занимают ведущее место и по последствиям являются самыми опасными для жизни пациента (Е.М. Тареев, Е.А. Северова, 1970; Ю.П. Бородин, 1971; Е.С. Брусиловский, 1977; А.С. Лопатин, 1983, и др.). Наиболее грозными осложнениями являются анафилактический шок (А.С. Лопатин, 1983; С.В. Федорович, 1992), синдром Лайелла, синдром Стивенса—Джонсона, токсидермии (Ю.Ф. Королев, 1976).

Перечень лекарственных препаратов, вызывающих аллергическую реакцию, из года в год растет, они опасны не только для пациентов, принимающих лекарственные вещества, но и для работающих в контакте с медикаментами — рабочих заводов медпрепаратов, фармацевтов, медицинских и ветеринарных работников (С.В. Федорович с соавт., 1998).

Среди лекарственных средств, способных sensibilizировать пациента и привести к анафилактическому шоку, ведущее место, по данным А.С. Лопатина (1983), принадлежит пенициллинам, стрептомицину, анальгину, новокаину.

В последние годы накапливается все больше данных о расширении подобного перечня: большую степень риска в развитии аллергических реакций представляют собой белково- и полисахаридсодержащие препараты, которые при повторных введениях могут приводить к развитию не только анафилактического шока (немедленного IgE-зависимого типа), но и после купирования его к различным другим последствиям (кардиопатии, нефропатии, эозинофильной висцеропатии) — развитию клеточного, тканевого типа реакции.

На начальном этапе чаще наблюдается моновалентная аллергия к одному медикаменту или к нескольким, близким по химическому строению лекарственным препаратам. Некоторые из них, имеющие общий химический радикал или структуру, которые в качестве гаптена вызывают sensibilizацию при назначении лекарственного вещества, приведены в разделе «Лекарственные аллергены», а также в табл. 27.

Табл. 27. Группы лекарств, имеющих общие детерминанты

Общая детерминанта	Лекарственные препараты, имеющие общую детерминанту
Анилин (фениламин)	Новокаин, анестезии и родственные вещества. Парааминосалициловая кислота. Сульфаниламиды (сульфадимезин, норсульфазол и др.)
Бензол-сульфон-амидная группа	Сульфонамиды (урбсульфан, сульфапирдазин и др.). Производные сульфонилмочевины — пероральные гипогликемические препараты (бутамид, цикламид и др.). Тиазиды диуретического действия (гипотиазид и др.). Фуросемид. Ингибиторы карбоангидразы (диакарб)
Фенотиазиновая группа	Нейролептики (аминазин, пропазин и др.). Антигистаминные (дипразин, пипольфен) средства. Антиаритмические (этмозин) препараты и др.

Патогенез

Первые эксперименты, проводимые Ландштейнером и Джекобсом (1936), показали, что галогенопроизводные бензола обладают способностью не только вступать в контакт с белком субстрата и сенсibilизировать его в качестве гаптена, но и оказывать повреждающее действие на субстрат. Однако при соприкосновении с тканями человека пенициллинов природных и синтетических, цефалоспоринов с общей детерминантой в виде β-лактамного кольца раздражающего действия не наблюдается, сенсibilизирующее же действие этих препаратов весьма высоко и даже опасно. Предпринимались попытки объяснить сенсibilизирующее действие того или иного лекарственного вещества не только химической особенностью детерминанты, но и растворимостью в воде или в жирах, способностью к депонированию в организме, тем не менее какой-либо строгой закономерности даже в условиях эксперимента проследить не удалось.

Степень выраженности сенсibilизации к лекарствам отчасти зависит от путей введения (местная реакция типа феномена Артюса), от природы заболевания, по поводу которого проводится лекарственная терапия.

Лекарственная болезнь, исходя из трактовки Е.М. Тареева, — заболевание, которое развивается на аллергической, аутоиммунной, ложноаллергической, дисметаболической основе.

Сложна идентификация немедленного типа реакций — специфические IgE выявляются при аллергических реакциях, связанных с низкомолекулярными соединениями, например к пенициллину-конъюгату, при сенсibilизации к чужеродным белкам — ферментам, сыворотке и не всегда идентифицируются при аллергии к простым химическим соединениям.

На фоне лекарственной аллергии часто наблюдаются неспецифические (ложноаллергические) реакции. Они могут провоцироваться у пациентов без явной связи с индуктором аллергии, т.е. при отсутствии иммунологической развивается патохимическая и патофизиологическая фаза.

Ложноаллергические реакции возникают:

на дисметаболической основе (при так называемой триаде с проявлением полипоза носа, бронхиальной астмы и непереносимости нестероидных противовоспалительных средств — аспирина и др.);

вследствие вегетативной дисфункции на холинергической основе (на фоне приема препаратов раувольфии, гидралазина, α -адреноблокаторов), приема гистаминолибераторов (рентгеноконтрастных веществ, индометацина, морфина, декстрана, хлортетрациклина);

при нарушении дезинтоксикации гистамина (на фоне дисметаболических, дисгормональных расстройств);

при активации комплемента на неспецифической основе под влиянием протеаз, йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ. Активация комплемента на неспецифической основе приводит к либерации медиаторов из тучных клеток, базофилов, нейтрофилов, тромбоцитов (Л.В. Лусс, 1998).

Ложноаллергические реакции на медикаменты чаще наблюдаются при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы, эндокринопатиях. У подобных пациентов, как правило, отмечается непереносимость лекарственных средств разных фармакологических групп, различных пищевых веществ — формируется синдром идиосинкразии, непереносимости.

Классификация

Аллергические реакции на медикаменты могут быть I типа (IgE-зависимый, немедленный тип) с проявлением бронхиальной астмы, анафилактического шока, крапивницы, отека Квинке, риноконъюнктивита, атопического дерматита; II типа (см. Цитотоксический тип) — синдром Лайелла, синдром Стивенса—Джонсона, агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая

анемия; III типа (см. Иммунокомплексный тип) — сывороточная болезнь, аллергический васкулит, синдром Гудпасчера, альвеолит, фиксированная эритема, феномен Артюса); IV типа (см. Клеточный, замедленный тип) — контактный дерматит, эозинофильные инфильтраты, аллергические гастриты (эозинофильный вариант), пневмония Леффлера.

Клинические проявления

Симптомы лекарственной аллергии могут быть весьма полиморфными и на начальном этапе протекать под маской основного заболевания. В связи с этим врач должен заподозрить неблагоприятное, неадекватное действие лекарственной терапии не только когда на фоне основного заболевания возникает новая реакция (крапивница, дерматит, реакция типа феномена Артюса на месте введения лекарств — уплотнение, гиперемия), но и при ухудшении течения основного заболевания, особенно на фоне неуклонного повышения содержания эозинофилов периферической крови в абсолютных и относительных цифрах. Это может быть, например, в случае нарастания протеинурии, форменных элементов в мочевом осадке при заболеваниях мочевыделительной системы, усилении обструктивного синдрома в случае заболеваний органов дыхания. При подобных сдвигах следует особенно предполагать лекарственную аллергию, если лечение пациента по поводу основного заболевания продолжается в течение 7—14 дней. Это связано с тем, что первые аллергические реакции на применяемое лекарственное вещество могут возникать вначале в очаге поражения. Например, мы наблюдали реакцию волдырного типа, отеки Квинке после излечения рожистого воспаления, которые проявлялись вначале в местах обратного развития воспаления на инфекционной основе.

Клинические проявления аллергической реакции на лекарства могут быть острыми местными (реакция Артюса, аллергический дерматит, крапивница, отек Квинке) или острыми общими, часто угрожающими жизни пациента, в виде токсидермии — системного поражения кожных покровов, синдрома Лайелла — распространенного эпидермального некролиза, синдрома Стивенса—Джонсона — слизисто-кожного синдрома. Острые общие аллергические реакции на лекарства сопровождаются выраженным интоксикационным, дисметаболическим синдромом, зудом кожных покровов и слизистых оболочек, резким повышением температуры тела, гематологическими (перераспределительный лейкоцитоз, повышенная СОЭ вследствие выраженных реологических сдвигов) и биохимическими изменениями (снижение содержания альбумина вследствие потери белка и дисметаболизма его).

После купирования указанные аллергические реакции могут продолжаться в виде рецидивирующей крапивницы, отеков Квинке, эозинофильных инфильтратов самой разной локализации. Подобные реакции возможны и после перенесенного анафилактического шока (см. Анафилактический шок).

Лекарственная реакция, возникающая на дисметаболической основе, часто обусловлена индуцированием нестероидными противовоспалительными препаратами (аспирином и др.) липоксигеназного пути обмена простагландинов с повышенным образованием лейкотриенов. Последние в значительной мере способствуют формированию воспалительной реакции, сопровождающейся инфильтрацией, пролиферацией тканевых структур слизистой оболочки органов дыхания эозинофилами, способствуя рецидивам полипозных разрастаний в полости носа и резкому повышению бронхиальной гиперреактивности к различным неспецифическим раздражителям.

Лекарственная профессиональная аллергия у медицинских и ветеринарных работников, фармацевтов чаще проявляется в местах наибольшего контакта с аллергеном — дерматитом кистей, шеи, лица; при контакте с лекарственными аэрозолями — ринитом, риноконъюнктивитом. Трансформация аллергических реакций, как правило, возникает на работе или к концу ее и исчезает в выходные дни, в отпускной период. Поэтому ранняя диагностика лекарственной аллергии и своевременное устранение контакта с аллергеном — важный этап лечения и профилактики профессиональных алергозов (см. Перечень аллергенов, обладающих перекрестной сенсибилизацией, табл. 5).

Диагноз

Диагностика лекарственной аллергии включает:

- сбор алергологического анамнеза;
- правильную оценку клинических проявлений;
- алергологическое тестирование с помощью кожных проб;
- лабораторные методы диагностики (тест Шелли, РДТК, тест торможения миграции нейтрофилов, определение специфических IgE и др.).

Алергологический анамнез позволяет заподозрить развитие лекарственной аллергии, составить определенное представление об алергене, предположительно установить характер алергической реакции.

При сборе алергологического анамнеза врач должен выяснить:

- 1) страдает ли больной или его родственники какими-либо алергическими заболеваниями;
- 2) получал ли больной ранее лекарственные препараты, какие у него были алергические реакции и через какое время пос-

ле приема лекарства они проявлялись (при первичном контакте с лекарственным веществом период сенсibilизации составляет не менее 5—7 дней, однако к пенициллину, биомицину аллергическая реакция может возникнуть при первичном их применении, так как эти антибиотики в виде примесей могут встречаться в пищевых продуктах, поэтому контакт с ними возможен задолго до лечения);

3) какими лекарствами больной лечился многократно, так как повторное их применение повышает вероятность сенсibilизации организма. При этом следует учитывать возможность перекрестной сенсibilизации к препаратам, близким в антигенном отношении, или к их метаболитам;

4) возникли ли аллергические реакции от применения лечебных мазей, поскольку эти реакции могут быть обусловлены как лекарствами, входящими в них, так и основой, содержащей отдельные фракции нефти или консервант;

5) вводились ли больному иммунные сыворотки и вакцины и какие были при этом осложнения. Как известно, лицам с эпидермальной аллергией не рекомендуется введение лошадиной противостолбнячной сыворотки, так как белки сыворотки имеют общие аллергенные структуры с перхотью лошади и другими эпидермальными аллергенами.

Пациентам с аллергией к белковым компонентам яйца запрещается введение вакцин, изготовленных с использованием тканей куриного, перепелиного вибриона (противовирусные вакцины);

6) какие кожные болезни были или есть теперь у пациента (микозы, трихофития, кандидоз и др.), поскольку у 7—8 % лиц с патологией грибковой этиологии возникают острые аллергические реакции на первое введение пенициллина из-за общих антигенных структур у возбудителей дерматозов и продуцентов пенициллина, в составе которого они могут находиться в виде микропримесей;

7) имеется ли повышенная чувствительность к бытовым, косметическим и пылевым аллергенам;

8) как формировалась аллергическая реакция: имелись ли локальные проявления ее, трансформировалась ли она в полисистемную патологию.

Оценка клинических проявлений. При сборе аллергологического анамнеза важно обратить внимание на тип аллергической реакции. Немедленный тип аллергической реакции на лекарственные препараты, в частности наличие анафилактикоидных реакций или анафилактического шока в анамнезе, свидетельствует о большом риске повторения подобных реакций при очередном применении лекарств.

Это же относится и к перенесенным сывороточноподобным реакциям, синдрому Лайелла и др.

Аллергологическое тестирование.

1. При необходимости проведения лекарственной терапии в связи с заболеванием до того здоровым людям аллергологическое тестирование не проводится при отсутствии у них какого-либо аллергологического анамнеза.

2. У пациентов с неблагоприятным аллергологическим анамнезом (но при отсутствии сенсибилизации к гаптенам) аллергологическое тестирование должно проводиться перед назначением лекарственных веществ по медицинским показаниям.

Наиболее доступной является подъязычная проба. Положительной проба считается при наличии местной (покраснение, отек) и общей реакции: увеличение частоты пульса более чем на 10 ударов в минуту, снижение артериального давления более чем на 15—20 мм рт. ст. через 15—45 мин от начала пробы. Если подъязычная проба отрицательная, то ставится внутрикожная проба лишь с теми лекарствами, которые могут вводиться подкожно, внутримышечно, внутривенно. Дозировка лекарств, используемых для тестирования, минимальная — от 10 до 100 мг. При проведении подъязычной пробы с таблетированными формами применяется 1/4 таблетки.

3. Пациентам с лекарственной аллергией в анамнезе в плановом порядке, как диспансерным больным, рекомендуется провести лабораторное аллергологическое тестирование (РДТК или РТМН) с наиболее распространенными гаптенами (пенициллином, тетрациклином, анальгином, аспирином, витаминами В₁, В₆, В₁₂, сульфаниламидами, новокаином, включая лекарства, которые, возможно, вызывают аллергию).

При необходимости лекарственного лечения по медицинским показаниям таким пациентам, прошедшим этап лабораторного аллергологического тестирования, лекарства-аллергены (исходя из аллергологического анамнеза и данных РДТК или РТМН) не назначаются. Те же препараты (неаллергены), которые рекомендуются для лечения, оцениваются предварительно с помощью подъязычной пробы. При отрицательной подъязычной пробе ставят внутрикожную, скарификационную пробу, используя минимальные дозировки — от 10 до 1000 мг лекарственного вещества, не обладающего химически раздражающим действием при соприкосновении с тканями, которое может вводиться внутривенно, внутримышечно, подкожно.

Терапия с помощью лекарства-неаллергена осуществляется под прикрытием антигистаминных препаратов с обязательным динамическим наблюдением за изменением пульса, артериального давления, количества эозинофилов периферической крови,

клеточного состава мокроты и др. (каждые 3 или 5 дней). Если в процессе лечения нарастает содержание эозинофилов в периферической крови, более тщательно анализируются клинические данные и решается вопрос о дальнейшем применении препарата.

4. Истории болезни пациентов с лекарственной аллергией маркируются: лекарства-аллергены заносятся на первую страницу амбулаторной карты, истории болезни.

Пациенту дается информация об аллергенах, обладающих перекрестной сенсibilизацией, которых он должен избегать, и, если возникнет аллергическая реакция при приеме лекарства, — о действиях, которые он или окружающие его люди должны предпринять (принять антигистаминный препарат, вызвать «скорую помощь»).

Особенности диагностики и профилактики профессиональной лекарственной аллергии у медицинских, ветеринарных работников и фармацевтов. Профессиональные аллергические заболевания, обусловленные лекарственными веществами, у медицинских, ветеринарных работников и фармацевтов развиваются (при соблюдении элементарной техники безопасности) в условиях крайне малых концентраций в окружающей среде лекарственных веществ (не превышающих ПДК).

При контакте с лекарственными веществами в таких случаях наблюдается преимущественно сенсibilизирующее действие при отсутствии других триггерных эффектов на механической (пыль, аэрозоли токсико-химического характера), токсической (концентрация вредных веществ выше ПДК), бактериальной основе (плесневые грибы и бактерии в воздушной среде выше ПДК), которые больше актуальны для работающих на промпредприятиях.

В условиях производственного контакта с лекарствами преобладает контактный аллергический дерматит (чаще реакция замедленного типа), при воздействии же лекарственных аллергенов в виде аэрозолей наблюдается аллергический ринит, бронхиальная астма (немедленный тип реакции).

Профессиональные аллергические реакции на лекарственные вещества в отличие от лекарственной аллергии у пациентов характеризуются меньшей частотой сывороточной болезни или сывороточноподобных реакций (при введении вакцин, сывороток, кровезаменителей), анафилактического шока.

Тем не менее лекарственные вещества как гаптены по классу опасности следует отнести к сильным аллергенам. Обуславливая контактные формы аллергии, они чаще вызывают трансформацию в другие, более тяжелые, системные реакции с аутоиммунной патологией (буллезные дерматиты с температурными и гематологическими сдвигами, профессиональные экземы и др.).

При *диагностике* профессиональной лекарственной аллергии основное внимание следует обращать на факты, приведенные в санитарно-гигиенической характеристике, свидетельствующие о производственном контакте с лекарственными веществами, профессиональный аллергологический анамнез (возникновение аллергических реакций на работе и регрессия их вне ее), характерные клинические проявления (развитие первых аллергических реакций в местах наибольшего контакта с лекарствами в производственных условиях — открытые участки кожных покровов или слизистые оболочки верхних отделов дыхательных путей), подтверждение сенсибилизации с помощью лабораторных методов (тест деструкции тучных клеток, тест торможения миграции нейтрофилов, лейкоцитов, определение специфических IgE и др.).

Аллергологическое тестирование в диагностике профессиональной лекарственной аллергии допускается при соблюдении существующих стандартов в виде капельных и аппликационных проб при контактном аллергическом дерматите. Внутрикожные, ингаляционные диагностические тесты при профессиональной лекарственной аллергии не проводятся, так как они опасны последствиями — анафилактическим шоком.

Профилактика профессиональных лекарственных аллергий. Наиболее действенны профилактические мероприятия в виде предупредительного врачебного надзора, которые осуществляются в процессе:

1) предварительных осмотров при приеме на работу — не допускаются лица с неблагоприятным аллергологическим анамнезом на работу в контакте с аллергенами высокого класса опасности;

2) ранней диагностики профессиональной лекарственной аллергии и своевременного трудоустройства заболевших вне контакта с профессиональным аллергеном.

В настоящее время предлагается большой перечень различных гидрофильных (паста «биологические перчатки», «невидимые перчатки» и др.), гидрофобных (на силиконовой основе) паст и мазей, однако при лекарственной аллергии, проявляющейся аллергическим контактными дерматитом, они малоэффективны.

Антигистаминные средства второго поколения (кларитин или эбастин и др.) позволяют избавиться от аллергической реакции немедленного типа в период отстранения пациента от контакта с аллергеном. При аллергической реакции замедленного типа в виде контактного аллергического дерматита для более быстрой регрессии заболевания можно использовать защитные пасты на силиконовой основе, которые защищают кожные покровы от триггерного влияния различных неспецифических раздражителей.

лей. А если этого окажется недостаточно, то весьма эффективны кремы на глюкокортикоидной основе (элоком — мометазона фураат моногидрат), которые обладают выраженным местным противовоспалительным действием, не всасываются и не оказывают системного действия.

Особенности диагностики аллергических заболеваний, обусловленных гаптенами, у рабочих промышленных предприятий. В условиях промышленного производства рабочие подвергаются комплексному воздействию ряда физических, химических, инфекционных, паразитарных факторов, способствующих при наличии производственных аллергенов возникновению аллергических и ложноаллергических реакций. Рабочие промышленных предприятий часто имеют контакт с превышением ПДК как лекарственных веществ (на заводах медпрепаратов), так и низкомолекулярных соединений в виде сложных полимерных продуктов — малеинового ангидрида, сополимера стирола, формальдегида, акрилнитрила, металлов, металлоидов (на различных объектах химической промышленности, машиностроения и др.).

Подавляющее большинство промышленных аллергенов относится к тимусзависимым антигенам; низкомолекулярные соединения (малеиновый ангидрид, сополимер стирола и др.) могут самостоятельно вызывать иммунный ответ.

Низкомолекулярные соединения, образуя конъюгаты с белком как гаптены, при соприкосновении с кожными покровами вызывают замедленный тип реакции — контактный дерматит, при ингаляционном воздействии — экзогенный аллергический альвеолит или немедленный тип иммунного ответа — аллергический ринит, бронхиальную астму, отек Квинке.

При *диагностике* профессиональных аллергических заболеваний, обусловленных химическими веществами (включая производство лекарственных веществ на заводах медпрепаратов), запрашивается выписка из трудовой книжки, санитарно-гигиеническая характеристика рабочего места заболевшего, выписка из истории болезни, подтверждающая данные профессионального аллергологического анамнеза.

В процессе диагностики контактного профессионального аллергического дерматита проводят капельные, а если они отрицательные при положительном профессиональном аллергологическом анамнезе, — то и компрессные диагностические пробы, строго соблюдая условия их постановки — использование профессиональных аллергенов в принятых концентрациях, не вызывающих при аппликации неспецифических реакций.

Следует отметить, что у большинства пациентов с аллергическими дерматозами при проведении капельных и компрессных проб с аллергенами возникают типичные реакции по замед-

ленному типу и редко наблюдаются реакции волдырного типа. Реакции немедленного типа возникают у тех рабочих, у которых наряду с контактным наблюдается и ингаляционное воздействие аллергена.

При ингаляционном воздействии аллергенов кожные реакции у пациентов могут не наблюдаться, так как индукторами аллергии в данной ситуации являются профессиональные аллергены в виде аэрозолей. Однако это не исключает развития отсроченно-немедленного типа аллергической реакции в виде экзогенного аллергического альвеолита.

Для выявления реакций немедленного типа используются провокационные ингаляционные пробы с профессиональными аллергенами в концентрациях, не превышающих ПДК, с оценкой до и после пробы клинических, функциональных и других показателей. Принимаются во внимание и данные пикфлоуметрии при неоднократном измерении до и после работы.

При диагностике профессиональных аллергических заболеваний у промышленных рабочих учитываются данные лабораторного тестирования с промышленными аллергенами для выявления реакций немедленного (непрямой тест Шелли, реакция пассивной гемагглютинации по Бойдену, определение специфических IgE и др.) и замедленного типов (реакция торможения миграции лейкоцитов и макрофагов и др.).

Формулировка диагноза

При лекарственной аллергии в диагнозе отражаются синдромные проявления заболевания с указанием индукторов аллергии — лекарственных веществ. Это обусловлено крайне частым сочетанием при лекарственной аллергии истинных аллергических и ложноаллергических реакций, непереносимостью многих лекарственных веществ на дисметаболической, нейровегетативной основе, наблюдающихся часто у лиц при наличии неаллергических полиорганных заболеваний.

1. Анафилактический шок в анамнезе. Аллергия к новокаину, пенициллину (по данным анамнеза и ТДТК).

2. Токсидермия, рецидивирующая крапивница, отеки Квинке в анамнезе. Непереносимость сульфаниламидных препаратов, левомецетина, баралгина, промедола.

3. Сывороточноподобная реакция (полилимфаденопатия, полиартралгии, крапивница). Феномен Артюса. Непереносимость плазмы, баралгина.

При формулировке диагноза непереносимость того или иного лекарственного вещества обозначается в тех случаях, когда по данным ТДТК реакция сомнительная, а по анамнезу на фоне введения лекарственного вещества наблюдались побочные реакции.

Аллергический контактный дерматит

Клинические проявления. Аллергический контактный дерматит развивается у работающих с лекарственными препаратами на начальном этапе в виде моновалентной сенсибилизации. В местах соприкосновения с аллергеном наблюдаются участки гиперемии с папулами или пузырьками, сопровождающимися зудом. На начальном этапе для возникновения контактного аллергического дерматита важна концентрация аллергена, при повторных контактах заболевание проявляется при минимальных концентрациях. Вначале возникают изменения в виде дерматита на открытых участках кожных покровов (кисти, шея, лицо) или в виде аллергического ринита в случаях воздействия лекарственных аэрозолей. Впоследствии аллергический дерматит или ринит может трансформироваться в системные проявления — токсидермию.

Лечение. 1. Устранение контакта с аллергеном, в случаях профессионального заболевания — трудоустройство вне контакта с лекарственными веществами.

2. Лечение в амбулаторных условиях антигистаминными средствами второго поколения — кларитином или эбастинном — 1 табл. (10 мг) один раз в сутки. Длительность курса лечения зависит от продолжительности заболевания.

3. Местно глюкокортикоид злоком в виде мази или геля — смазывание 1 раз в сутки в местах наибольшего воспаления кожных покровов.

4. Гипоаллергенная диета.

Токсидермия

Клинические проявления токсидермии отличаются ограниченными или генерализованными полиморфными, диссеминированными высыпаниями в виде сплошной гиперемии, отеком собственно кожи, диффузным распространением различных элементов — уртикарных или розеооло-эритематозных, эритематозно-сквамозных, геморрагически-сливных, сопровождающихся интенсивным зудом, чувством жара, жжения, напряжения и болезненности кожных покровов, общими реакциями (повышением температуры тела, перераспределительным лейкоцитозом).

У большинства больных клинические проявления лекарственной токсидермии не имеет типичных для какого-либо медикамента признаков.

Однако некоторые лекарственные средства вызывают только им присущие проявления токсидермии. Например, под воздействием йодистых препаратов чаще возникает угреподобная сыпь, сульфаниламидных — ограниченные красновато-бурые с

сиреневым оттенком очаги, имеющие четкие, округлые очертания.

В отличие от дерматитов немедикаментозной этиологии лекарственные токсидермии часто сопровождаются поражением внутренних органов (цитологический синдром при гепатитах), васкулитами, поражением нервной системы (раздражительность, эмоциональная лабильность и др.).

Лечение. 1. Устранение контакта с аллергеном.

2. Голод в течение трех дней с соблюдением водного режима.

3. Дезинтоксикационная терапия — изотонический раствор хлорида натрия капельно до 1 л в сутки (2—3 дня), очистительные клизмы, энтеросорбенты (белосорб до 12 г, активированный уголь до 25 г в сутки).

4. Соблюдение строгого санитарно-гигиенического режима, обработка кожных покровов (в местах мокнутия) водными растворами метиленовой сини (1 % раствором).

5. Для быстрого устранения выраженной общей реакции, диссеминированной кожной реакции капельно растворы супрастина (2,5 % — 1 мл), а также глюкокортикоидные препараты — солу-медрол (90—120 мг), или преднизолонгемисукцинат (лиофилизированная форма, 90—120 мг) в течение 2—3 дней, или преднизолон внутримышечно (60—90 мг). При недостаточном терапевтическом эффекте вводимых внутривенно глюкокортикоидов показан энтеральный прием медрола в виде иницилирующей терапии до 48 мг (в течение 3 дней), который оказывает лучший терапевтический эффект по сравнению с внутривенным его введением.

6. При фиксированной эритеме могут использоваться местные глюкокортикоиды — элоком в виде мази или геля 1 раз в сутки.

Сывороточная болезнь

Сывороточная болезнь — системное аллергическое заболевание, которое возникает при сенсибилизации к чужеродному белку, сыворотке, вакцине, плазме, лекарственным препаратам (см. Иммунокомплексный тип реакции).

Клиническая картина. Период сенсибилизации длится от 7 до 12 сут.

По интенсивности клинических проявлений сывороточную болезнь разделяют на легкую, средней тяжести, тяжелую и анафилактическую.

При легкой форме сывороточной болезни общее состояние больного остается удовлетворительным, на фоне повышения температуры тела до 38 °С появляются полиморфная сыпь, ангионевротический отек, увеличение лимфатических узлов незначительное.

Сывороточная болезнь *средней тяжести* характеризуется зудом, припухлостью и краснотой вокруг места инъекции антигена, легким увеличением регионарных лимфатических узлов, появлением уртикарной сыпи. Отмечаются головная боль, тахикардия, полиартралгия. Температура тела достигает 38—39 °С и держится 1—2 нед. В крови умеренный лейкоцитоз с тенденцией к лейкопении, относительный лимфоцитоз и эозинофилия. СОЭ повышена. В моче следы белка. Длительность течения — до 3 нед.

Тяжелая форма сывороточной болезни проявляется повышением температуры тела на более длительный период, частыми рецидивами, наличием кореподобной или геморрагической сыпи, развитием синовитов и невралгий, припухлостью суставов, их болезненностью, лимфаденопатией, учащением пульса, падением артериального давления, одышкой. В крови лейкопения с относительным лимфоцитозом, тромбоцитопения, увеличение СОЭ, снижение свертываемости крови.

Анафилактическая форма чаще возникает при повторном внутривенном введении сыворотки. Клинически она проявляется внезапной оглушенностью больного, падением артериального давления и повышением температуры тела. Оглушенность сменяется возбуждением, появляются судороги, непроизвольное отхождение мочи и кала, альбуминурия, одышка, цианоз, может наступить смерть.

Осложнения: миокардит, гломерулонефрит, гепатит, полиневрит, энцефалит.

Лечение. См. Иммунокомплексный тип реакции. При анафилактической форме сывороточной болезни необходимо срочно ввести 1 мл 0,1 % раствора адреналина, 1 мл 5 % раствора эфедрина подкожно, преднизолон (60—90 мг) внутримышечно или внутривенно капельно, сердечные средства. Показаны антигистаминные препараты — 2 мл 2 % раствора супрастина или 1 мл 1 % раствора димедрола. Для устранения зуда назначают обтирание 5 % раствором ментолового и 1 % раствором салицилового спирта или 10 % раствором карбамида.

При затянувшемся проявлении сывороточной болезни проводится курсовая терапия глюкокортикоидами до 1,5 мес, периодически вводятся антигистаминные препараты, показаны антиоксидантная терапия, гемосорбция, гипоаллергическая диета.

Синдром Лайелла

Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз, синдром ошпаренной кожи) — тяжелейшее осложнение лекарственной аллергии, летальность при котором достигает 50 %, развивается через несколько часов или дней (от 10 ч до 21 дня) после приема медикаментов (см. Цитотоксический тип реакции).

Клиническая картина. Заболевание часто начинается остро. Появляются озноб, рвота, понос, высокая температура тела (40—41 °С), головные боли, боли в горле, суставах, мышцах, пояснице. Положение вынужденное: больной лежит только на спине. Сознание может быть затемнено. Сон, аппетит отсутствуют, отмечается тахикардия. Кожные покровы на груди, в подмышечных впадинах, промежности, на конечностях резко гиперемированы, с синюшным оттенком, множеством вялых пузырей различной величины, местами слившихся. Пузыри наполнены серозным содержимым. Резко положительный симптом Никольского — при малейшем механическом воздействии на пузырь эпидермис легко отслаивается и за пределами пузыря, на видимой здоровой коже. На коже лица, живота и ягодицах — участки, лишенные эпидермиса (кожа напоминает таковую при ожоге II степени). По краям эрозивной поверхности (на боковых поверхностях груди, ягодиц) эпидермис легко отслаивается и свисает в виде лохмотьев, местами пузыри имеют вид грушевидных образований. Отмечается гиперестезия — даже прикосновение простыни причиняет боль. Кожа кистей снимается, как перчатка.

Язык обложен грязно-желтым налетом, отечен. На губах и вокруг глазных щелей эрозии, которые могут трансформироваться в вялозаживающие язвы с корочками. Глотание затруднено, неприятный запах изо рта. Рот открывается с трудом, в зеве множество эрозий. Конъюнктивы гиперемированы. Могут наблюдаться различные поражения со стороны ЦНС и паренхиматозных органов.

В крови лейкоцитоз, эозинофилия, увеличение СОЭ. В протеинограмме повышенное количество глобулинов и сниженный уровень альбуминов. В моче белок. Выявляются изменения водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия.

Лечение. Больной изолируется, соблюдается режим строгой антисептики, организуется индивидуальный пост по уходу за ним. Проводится дезинтоксикационная, гипосенсибилизирующая и корригирующая терапия: вводят внутривенно капельно гемодез, сухую плазму той же группы, плазмозамещающие препараты — реополиглюкин, полиглюкин, 10 % раствор альбумина, в капельнице — антигистаминные препараты, кортикостероидные гормоны (солу-медрол — в виде пульс-терапии до 500—1000 мг/сут в течение 2—3 дней), препараты калия, кальция, ингибиторы протеолитических ферментов (контрикал — 40 000 МЕ/сут, лазикс — по 10 мг 2 раза в сутки). Суточный объем внутривенных инфузий составляет около 5000 мл.

Эрозированные участки кожи обрабатывают гидрокортизоновой мазью. Полость рта полощут слабым раствором перекиси водорода, марганцовокислого калия, конъюнктивы промывают

2 % раствором борной кислоты. При появлении на эрозивных поверхностях кожи, в полости рта гнойных выделений к лечению добавляют антибиотики в адекватной дозе, к которым у больного нет сенсибилизации.

При наличии в посевах из крови и пузырей стафилококков показано введение противостафилококкового гамма-глобулина.

По мере улучшения состояния больного дозу солу-медрола снижают до 60—120 мг/сут, продолжают введение антигистаминных средств, 5 % раствора глюкозы до 1,5 л/сут с добавлением 0,5—1 мл 0,06 % раствора коргликона, 8 ЕД инсулина, назначают аскорбиновую кислоту — до 1000 мг/сут. По показаниям переливают одногруппную и резус-совместимую кровь.

В диете предусматривают яичный белок, творог, сливки в виде коктейля, обильное питье, для коррекции белкового обмена может назначаться неробол по 15 мг/сут.

Синдром Стивенса—Джонсона

Синдром Стивенса—Джонсона (острый слизисто-кожно-глазной синдром, эритема экссудативная злокачественная) чаще вызывают сульфаниламидные, жаропонижающие средства, пенициллин, кодеин, тетрациклин в случаях их применения для лечения ОРВИ.

Патогенез. См. Цитотоксический тип реакции.

Клиническая картина. Синдром протекает с повышением температуры тела, появлением сильной головной боли, болезненности в полости рта, болей в суставах. Пузырьки и пузыри в большом количестве возникают на слизистых оболочках губ, языка, мягком и твердом нёбе, зеве, иногда в гортани, на конъюнктиве, слизистых оболочках носа, половых органах, у заднего прохода. На месте вскрытия пузырей появляются ярко-розовые эрозии с выделением геморрагического содержимого. Их образование сопровождается носовыми кровотечениями, светобоязнью, изъязвлением роговой оболочки. В крови — лейкоцитоз со сдвигом влево, эозинофилия, повышение СОЭ.

Могут наблюдаться изменения на коже кистей, стоп в виде экссудативной эритемы, во внутренних органах — в виде пневмонии, нефрита.

Лечение. Необходимо отменить лекарственные средства, которые вызвали синдром, и организовать уход за больным. Для гигиенической обработки пораженных слизистых оболочек используют фурацилин, содовый раствор, для ликвидации геморрагических явлений — витамины С, Р, К, хлористый калий. Назначают глюкокортикоиды — преднизолон при средней степени тяжести — 30 мг/сут, при тяжелой степени — 30—60 мг/сут внутримышечно или внутривенно (в капельнице). Для борьбы с обез-

воживанием организма и для дезинтоксикации рекомендуется внутривенное введение в капельнице 5 % раствора глюкозы, раствора Рингера (500—1000 мл), плазмы (100—150 мл). Показаны антигистаминные средства — 2 % раствор супрастина по 1—2 мл внутримышечно или внутривенно, тавегил в таблетках по 0,001 г 2—3 раза в день. В качестве ингибитора образования кининов назначают эpsilon-аминокапроновую кислоту в виде 5 % стерильного раствора на изотоническом растворе хлористого натрия до 100 мл внутривенно капельно.

При угрозе развития пиодермии, пневмонии, сепсиса назначают антибиотики, к которым у больного нет сенсibilизации.

ИНСЕКТНАЯ АЛЛЕРГИЯ

Этиопатогенез. Инсектная аллергия возникает при ужалении перепончатокрылых (пчел, ос, шмелей, шершней) отряда Ниме-портега, рыжих муравьев из семейства муравьиных (Formicidae) вследствие попадания их яда в организм пострадавших; при укусе двукрылых из отряда Diptera, кровососущих насекомых (гноса, мошек, комаров, слепней) при проникновении их слюны через кожные покровы; при вдыхании аэропланктона — компонентов чешуек отряда чешуекрылых (Dipidoptera); при контакте, соприкосновении с выделяющимися биологически активными веществами из ворсинок гусеницы-червя ручейников, семейства волнянок, златогузков, желтогузков.

Наиболее сильные реакции — токсического и аллергического генеза — наблюдаются при укусе перепончатокрылых. У самок пчел медоносных есть жало (орудие защиты), которое в спокойном состоянии втянуто в брюшко и имеет 5—7 зубрин. При ужалении жало вместе с ядовитым мешком остается в теле жертвы. Мышцы ядовитого мешка, сокращаясь, выдавливают в ткани пострадавшего яд. Что касается семейства осиных, то они как хищники, пережевывая убитых насекомых для выкармливания личинок, могут при ужалении наряду с ядом вносить в рану инфекцию. В составе яда перепончатокрылых наряду с биогенными аминами (гистамином, серотонином, допамином) содержатся различные протеины и полипептиды (меллитин, нейротоксин и др.), ферменты (фосфолипаза А, гиалуронидаза, кислая фосфатаза и др.), которые варьируют в зависимости от особи, вызывая у пострадавших разнообразные патофизиологические эффекты. Токсические эффекты яда пчел чаще связаны с меллитином, ос — с нейротоксином и проявляются головной болью, тошнотой, рвотой, познabливанием.

Сильное сенсibilизирующее действие обусловлено фосфолипазой А, гиалуронидазой, кислой фосфатазой (аллерген В) и

др. При сенсибилизации к компонентам яда перепончатокрылых у пострадавших, особенно при повторном ужалении, обнаруживаются в высоком титре специфические IgE с высокой готовностью пациентов к развитию аллергической реакции немедленного типа. При проведении СИТ снижается количество специфических IgE на фоне нарастания концентрации блокирующих антител типа IgG, что крайне важно для пациентов с угрозой развития анафилактического шока при укусе перепончатокрылых.

Клинические проявления

Наряду с местными реакциями на месте укуса в виде гиперемии, отека, резкой боли у пострадавших часто наблюдается общая реакция, сопровождающаяся шоком (в 11—12 % случаев), удушьем, болями в животе, тошнотой, рвотой, головокружением (в 19—23 % случаев) или общей оглушенностью, генерализованной крапивницей, зудом, недомоганием.

У 95—98 % ужаленных пациентов развиваются в течение часа ранние реакции, у 2—5 % — поздние аллергические реакции.

Ранние реакции могут быть: легкими с преимущественными генерализованными проявлениями со стороны кожных покровов и слизистых оболочек; средней тяжести с выраженными общими полисистемными изменениями — дыхательного, пищеварительного тракта, сердечно-сосудистой системы (коллаптоидным состоянием на фоне высыпаний со стороны кожных покровов); тяжелыми в виде анафилактического шока, генерализованной уртикарной сыпи, набухания слизистых оболочек.

Развитие поздних аллергических реакций спустя 6—12 часов после укуса перепончатокрылых может сопровождаться проявлениями генерализованного васкулита или местной артериосподобной реакции на месте укуса, развитием экземы или формированием бронхиальной астмы с легочной гипертензией и развитием легочного сердца. После ужаления ос наряду с местными артериосподобными реакциями возможно развитие полиневрита, энцефаломиелополирадикулоневрита.

Следует отметить, что при укусе перепончатокрылых могут наблюдаться псевдоаллергические реакции, так как в составе их яда имеются гистаминолибераторы. Подобные реакции трудно отличить от аллергических, они могут быть как местными в виде распространенных плотных инфильтратов на месте укуса, сопровождающихся зудом и жжением, так и общими в виде полиартралгии, субфебрильной температуры тела, затягивающимися на несколько недель.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Для исключения ложноаллергической реакции следует принимать во внимание, что при первом в жизни ужалении пере-

поначатокрылых общие реакции, связанные с аллергией к компонентам яда, как правило, отсутствуют. Аллергические реакции при укусе перепоначатокрылых чаще наблюдаются у атопиков. Для диагностики инсектной аллергии важное значение наряду с аллергологическим анамнезом имеет накожное тестирование. Последнее проводится через 4—5 нед после перенесенной острой реакции вследствие ужаления при обязательном аллергометрическом титровании аллергена, начиная с дозы 0,000001 PNU/мл, так как диагностические аллергены, приготовленные из перепоначатокрылых, весьма реактогенны. В конечном итоге тестирования при отрицательной внутрикожной пробе с аллергеном в концентрации 1000 PNU/мл делается заключение об отсутствии инсектной аллергии. При повторном ужалении пациента и возникновении у него реакции может проводиться повторное тестирование. Однако при проведении накожного тестирования с инсектными аллергенами возможно развитие и ложноаллергических реакций, которые, по данным А.В. Артомасовой (1999), наблюдаются в 30 % случаев. Поэтому наряду с накожным тестированием для диагностики реактинового типа реакции используется радиоаллергосорбентный тест — определение специфических IgE к инсектным аллергенам, корреляция которого с прямыми кожными пробами весьма высока. Не допускается при диагностике проведение ингаляционных, провокационных диагностических тестов с инсектными аллергенами из-за крайней их опасности.

В процессе дифференциальной диагностики следует учитывать аллергические реакции на укусы кровососущих насекомых — комаров, мошек, moskitов, слепней. Слюна кровососущих насекомых содержит наряду с аллергозирующими токсические, анестезирующие и противосвертывающие кровь вещества, а также в ряде случаев возбудителей различных инфекций. Колумбацкая мошка, например, может быть опасной для животных, вызывая при массовых укусах падеж скота вследствие обильных кровоизлияний в паренхиму внутренних органов.

При укусе людей преобладают местные аллергические реакции в виде нарастающего плотного отека, который исчезает через 7—10 дней. Возможны местные везикулезно-буллезные и некротические реакции. Общие реакции в виде уртикарной сыпи, затрудненного дыхания, бессонницы наблюдаются редко.

Что касается аллергических реакций на ингаляционные аллергены насекомых отряда чешуекрылых, отряда таракановых, прямокрылых (саранча, кузнечики, шелкопряд), то в природных условиях они могут встречаться крайне редко. Чаще наблюдается аллергия к слюне, фекалиям тараканов, живущих в квартире, при контакте с мотылем (его дериватами) — кормом рыб в аква-

риуме, которая может проявляться риноконъюнктивальным синдромом, приступами бронхиальной астмы.

Ингаляционная аллергия, сопровождающаяся ринитом, приступообразным кашлем, затрудненным дыханием, крайне актуальна для работающих в лабораториях, шелкопрядильных, шелкоткацких цехах, при папильонаже — массовом вылете из коконов бабочек, их спаривании и откладывании грены.

Контактная аллергия, связанная с выделениями из ворсинок гусеницы-червя (волянок, златоглузок, желтоглузок), также может сопровождаться как местными, так и общими реакциями, однако степень их выраженности гораздо меньше по сравнению с аллергическими реакциями, наблюдаемыми при ужалении перепончатокрылых.

Лечение и профилактика

Основное внимание пациентов должно быть направлено на предупреждение контакта с перепончатокрылыми и другими насекомыми.

Пациентам с угрозой развития анафилактического шока вследствие укуса перепончатокрылых рекомендуется иметь при себе необходимый набор для оказания неотложной помощи (шприц, вату, спирт, две ампулы адреналина, димедрола, солу-медрола), а также памятку с изложением порядка оказания неотложной помощи.

Важно своевременно удалить из кожи «жало» насекомого, блокировать возможное поступление яда с помощью жгута, накладываемого выше места укуса, там, где это физиологически возможно. При развитии анафилактического шока проводится комплекс противошоковых мероприятий (см. Анафилактический шок). В зависимости от степени выраженности местных и общих реакций наряду с антигистаминными могут использоваться анальгетирующие и глюкокортикоидные средства.

При наличии местных реакций для снятия зуда и жжения пораженный участок кожи обрабатывается аэрозолями аллергодила (см. антигистаминные средства второго поколения), при выраженных местных реакциях можно использовать кремы, лосьоны, содержащие глюкокортикоиды (целестодерм-В, в 1 г которого содержится 1 мг бетаметазона валерата, или элоком, в 1 г — 1 мг мометазона фуората, или флуцинар с содержанием в 1 г 250 мкг флуоцинолона ацетонида).

Пациентам, склонным к инсектной аллергии к компонентам перепончатокрылых с угрозой развития тяжелых аллергических реакций, профилактически показано проведение СИТ в условиях аллергического кабинета. Для приготовления лечебных аллергенов используют экстракты из тела медоносных пчел, ос или

диализаты яда перепончатокрылых. Чтобы подобрать исходную дозу для проведения СИТ, осуществляют предварительное алергометрическое титрование аллергена. Начинают СИТ в конце ноября с разведения, которое неопасно для пациента. При хорошей переносимости СИТ заканчивается в апреле на дозе 1000 PNU/мл с последующим введением поддерживающей дозы (0,5 мл 1 раз в 3 нед) до сентября. Для достижения оптимальной защиты от яда отряда перепончатокрылых рекомендуется провести три курса СИТ с перерывом на один год (А.В. Артомасова, 1999). В дальнейшем оценивается степень выраженности сенсибилизации к яду перепончатокрылых и решается вопрос индивидуально о необходимости проведения повторных курсов СИТ.

Часто при наличии инсектной аллергии к перепончатокрылым пациенты опасаются укусов других насекомых, и это резко снижает степень их свободы. Следует отметить, что перекрестная сенсибилизация возможна к антигенам одного семейства и часто отсутствует к антигенам других отрядов насекомых. Однако у лиц, склонных к инсектной аллергии, при повторных укусах насекомых повышенная чувствительность может появиться к их новым представителям и в связи с этим подобным пациентам нужно иметь с собой аптечку (с наличием антигистаминных средств и др.), чтобы оказать себе своевременную помощь.

АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК

Portier, Richet в 1902 г. наблюдали необычную реакцию со смертельным исходом в эксперименте на собаках при повторном введении вытяжки из щупалец актиний, которую они назвали «анафилаксией» (от греч. «ана» — обратный и «phylaxis» — защита).

Долгое время считалось, что анафилактическая реакция — это экспериментальный феномен, воспроизводимый у животных при повторном введении белоксодержащих веществ (лошадиной сыворотки, плазмы и др.). Подобные реакции, наблюдаемые у человека, стали называть анафилактическим шоком. В настоящее время причиной его развития могут быть не только белоксодержащие вещества, но и полисахариды, лекарственные вещества, гаптены и др.

Анафилактический шок — состояние, угрожающее жизни пациента, наиболее тяжелое проявление аллергической реакции немедленного типа, по скорости развития и тяжести течения не имеющее себе равных. В отличие от кардиогенного шока (при инфаркте миокарда) с острой сердечной недостаточностью на начальном этапе анафилактического шока преобладает острая сосудистая недостаточность.

Этиология

Шок анафилактический часто развивается среди полного здоровья, однако его можно прогнозировать при наличии аллергологического анамнеза, аллергической реакции немедленного типа (отеков Квинке, крапивницы и др.). Вероятность развития анафилактического шока особенно возрастает при парентеральном введении белковых препаратов, полисахаридов, гаптенон (в виде лекарственных веществ), при укусе перепончатокрылых, при вакцинации.

Патогенез

При анафилактическом шоке (см. Реагиновый тип реакции) в отличие от местной аллергической реакции (атопический ринит, отек Квинке и др.) развивается острая генерализованная реакция на обильное выделение тучными клетками биологически активных веществ на фоне резкого снижения процессов инактивации гистамина и др. Наряду с этим при анафилактическом шоке вследствие выраженной вегетативной дисфункции могут наблюдаться на ложноаллергической основе (йодсодержащие контрастные вещества, миелорелаксанты, промедол и др.) процессы гистаминолиберации из различных клеточных структур, индуцирующих системные расстройства микроциркуляции.

При более медленных вариантах развития анафилактического шока немаловажная роль отводится участию в его формировании иммунных комплексов (см. Иммунокомплексный тип реакции). При этом на фоне анафилактического шока определяются различные проявления капилляротоксикоза — токсидермия, церебральный, почечный вариант анафилактического шока, картина острого миокардита. Этот механизм развития часто сочетается с реагиновым типом. Анафилактический шок может быть дебютом сывороточноподобного синдрома, эозинофильных инфильтратов.

Клинические проявления

При анафилактическом шоке падение минимального артериального давления часто обгоняет снижение максимального при тенденции к повышению пульсового давления с явлениями быстро развивающейся слабости, нарушением мозгового кровообращения («проваливания», потеря ориентации пациента в окружающей среде), элементами бронхоспазма.

Легкая форма анафилактического шока характеризуется резко выраженным падением артериального давления (на 20—30 мм рт. ст) на фоне нарастающей слабости, бледности, тахикардии, головокружения, иногда зуда кожных покровов, чувства тяжести в грудной клетке вследствие бронхоспазма.

При *средней степени* картина сосудистой недостаточности более выражена и сопровождается существенным падением АД, появлением холодного липкого пота, сердцебиения, аритмии, бледности, резкого беспокойства, слабости, головокружения, нарушения зрения, тяжести в грудной клетке с затруднением дыхания. Может развиться обморочное состояние.

Тяжелая форма анафилактического шока развивается молниеносно, с картиной тяжелого коллапса, комы. Расширяются зрачки, могут быть произвольная дефекация, мочеиспускание, остановка сердца, дыхания.

Различают пять вариантов анафилактического шока: типичный, гемодинамический, асфиктический, церебральный, абдоминальный.

При *типичном варианте* (наиболее частом) остро нарастает оглушенность — шум, звон в ушах, головокружение, покалывание и зуд кожных покровов, чувство жара, затрудненное дыхание, сжимающие боли в сердце, спастические боли в животе, тошнота, рвота.

Объективно обращают на себя внимание бледность кожных покровов и слизистых оболочек, возможны отеки в области лица типа отека Квинке, уртикарная сыпь, обильная потливость, понижение систолического и диастолического давления (последнее может снизиться до 0—10 мм рт. ст.), возможны клонические и тонические судороги, нарушение сознания.

Асфиктический вариант чаще наблюдается на фоне острой дыхательной недостаточности при нарастающем ларингобронхоспазме, отеке гортани, интерстициальном или альвеолярном отеке легких. Может развиваться у лиц с легочной патологией.

При *абдоминальном варианте* отмечаются умеренное снижение АД (не ниже 70/30 мм рт. ст.), приступы сильных болей по всему животу, рвота, диарея при отсутствии выраженного бронхоспазма, который чаще может наблюдаться при пищевой аллергии, энтеральном приеме лекарств.

Церебральный вариант с нарушением сознания, эпилептиформными судорогами, симптомами отека головного мозга чаще сопутствует тяжелой форме шока.

Различают острое злокачественное (молниеносное), затяжное, abortивное, рецидивирующее течение анафилактического шока.

При типичном варианте острого злокачественного течения у пострадавшего за 3—10 мин развиваются коллапс, кома, нарастают острая дыхательная недостаточность и признаки отека легких, отмечается резистентность к проводимой терапии.

Abortивное течение — благоприятная для больного форма, при которой симптомы типичного варианта быстро купируются.

При затяжном течении обнаруживается устойчивость к проводимой терапии до двух суток вследствие развития шока на препараты пролонгированного действия (бициллин и др.).

Лечение

Схема лечения включает:

1. Синдромную неотложную помощь, направленную на коррекцию артериального давления, сердечного выброса, устранение бронхоспазма.

2. Подавление выработки и высвобождения медиаторов аллергии.

3. Блокаду тканевых рецепторов, взаимодействующих с медиаторами аллергии.

4. Коррекцию объема циркулирующей крови.

Препаратом выбора при анафилактическом шоке является адреналин, оказывающий комплексное действие на α -адренорецепторы (повышение периферического сопротивления), β_1 -адренорецепторы (усиление сердечного выброса), β_2 -адренорецепторы (снижение бронхоспазма), способствующий увеличению в тучных клетках циклического аденозинмонофосфата и подавлению (вследствие этого) высвобождения гистамина и синтеза метаболитов арахидоновой кислоты. Адреналин — дозозависимый и короткоживущий в кровеносном русле (3—5 минут) лекарственный препарат. Комплексный эффект адреналина наступает при введении его в дозе 0,04—0,11 мкг/кг/мин (т.е. при введении 3—5 мкг/мин взрослому массой 70—80 кг).

Одновременно предпринимаются меры по прекращению поступления аллергена в организм пострадавшего: при ужалении перепончатокрылыми удаляется жало насекомого пинцетом или ногтем, прикладывается пузырь с холодной водой или льдом на место поступления аллергена, накладывается жгут или давящая повязка проксимальнее места поступления аллергена, если это возможно, большая укладывается на спину в положение Тренделенбурга, обеспечивается вдыхание кислорода.

Лучше всего вводить адреналин в титрованном растворе — с этой целью 1 мл 0,1 % раствора (1000 мкг) адреналина разводят в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно из расчета 20—60 капель в минуту. Если нет времени для приготовления капельницы, берут 0,5 мл 0,1 % раствора (500 мкг) адреналина, разводят в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят шприцем внутривенно струйно по 0,2—1,0 мл с интервалами 30—60 с. При невозможности внутривенного введения раствор адреналина вводят интратрахеально, внутрикостно или при асистолии внутрисердечно.

Если нет выраженного снижения артериального давления, адреналин в виде 0,1 % раствора вводят подкожно в объеме 0,3—0,5 мл.

При неадекватном снижении минимального артериального давления показано введение внутривенно в капельнице 0,2 % раствора норадреналина в дозе 0,5—1,0 мл. Для снятия избыточного бронхоспазма используется эуфиллин в виде 2,4 % раствора в капельнице от 5 до 10 мл.

Одновременно с введением адреналина тяжелым больным назначают глюкокортикоиды (солу-медрол — 50 мг/кг), для ликвидации гиповолемии используются кристаллоиды и коллоиды. В первые минуты при анафилактическом шоке отдается предпочтение 0,9 % раствору хлорида натрия в дозе 20 мл/кг, в последующем рекомендуется применение неорондекса — полифункционального корректора гемодинамических нарушений — 10—15 мл/кг/сут.

После стабилизации гемодинамических показателей все больные госпитализируются в реанимационное отделение на 2—4 сут, где осуществляется постоянный мониторинг показателей деятельности сердечно-сосудистой системы и их коррекция при необходимости.

При продолжающемся коллапсе вводят повторно указанные препараты, а также мезатон или норадреналин и осуществляют мероприятия по борьбе с гиповолемией (реополиглюкин, 5 % раствор глюкозы и др.). Однако следует помнить, что препараты, содержащие полисахариды, также могут быть причиной сенсibilизации. Для ликвидации метаболического ацидоза вводят внутривенно капельно 4 % раствор натрия бикарбоната.

Внутримышечно или внутривенно назначают антигистаминные средства (1 мл 0,1 % раствора тавегила внутримышечно, 1—2 мл 2 % раствора супрастина или 1 мл 1 % раствора димедрола) как нейтрализующие биологически активные вещества. Противопоказаны препараты типа пипольфена (производный фенотиазина, обладающий α -адреноблокирующим эффектом).

При бронхоспазме применяют эуфиллин, оксигенотерапию, при наличии отеков — фуросемид.

Анафилактический шок после купирования может трансформироваться в различные аллергические реакции — сывороточную болезнь, бронхиальную астму, эозинофильный инфильтрат разной локализации, рецидивирующую крапивницу.

В подобной ситуации продолжается курсовое лечение глюкокортикоидами, длительность которого определяется характером аллергической реакции. Наряду с этим тщательно анализируется аллергологический анамнез с тем, чтобы полностью устранить контакт с аллергеном.

Пациент обследуется с целью выявления интеркуррентного заболевания (наличие эндокринопатии, транзиторной формы иммунодефицита).

Тяжелая форма анафилактического шока может осложняться внутриорганными изменениями (нефропатией, кардиопатией, патологией гепатобилиарной системы, энцефалопатией), имеющими свои особенности течения и лечения.

Медицинская реабилитация

После купирования анафилактического шока терапия может быть разнонаправленной в зависимости от аллергологического анамнеза. При продолжающейся тенденции к снижению артериального давления назначают инъекции 5 % раствора эфедрина, аналептиков, этимизола или кофеина. Продолжают вводить в капельнице глюкокортикоиды — солу-медрол в дозе 30—60 мг в сутки в зависимости от показаний с последующим приемом их энтерально до 1—2 и более недель.

При болях в сердце назначают венозные вазодилататоры — пролонгированные формы нитроглицерина: сустак форте — 6,4 мг, в капсулах, антиангинальный эффект до 6—8 ч, глотать не разжевывая, или нитросорбид (изосорбида динитрат — 5, 10 мг), или нитро-тайм в розовых капсулах по 2,5 мг, в голубых по 6,5 мг, в зеленых по 9 мг. При головокружении, снижении памяти уделяется внимание снижению дисметаболических процессов в центральной нервной системе (пирацетам), улучшению микроциркуляции (кавинтон или циннаризин).

При развитии эозинофильных инфильтратов терапия глюкокортикоидами энтерально (медрол в таблетках по 4 мг — до 20 мг в сутки) может продолжаться до 3—4 мес.

Показана гипоаллергенная диета (исключение молока, яиц, рыбы, шоколада, цитрусовых, маринадов), лечение антигистаминными средствами (кларитин, эбастин и др.).

Пациенты, перенесшие анафилактический шок, находятся на учете, на лицевую сторону истории болезни, амбулаторной карты заносятся сведения о непереносимости медикаментов.

Лечение медикаментами в последующем осуществляется строго по показаниям и на фоне профилактического приема антигистаминных препаратов (см. Аллергия лекарственная).

АЛЛЕРГИЯ ПИЩЕВАЯ

По замечанию Р.А. Грегори (1981), желудочно-кишечный тракт «является самым большим и наиболее сложным эндокринным органом», в котором эндокриноподобными клетками нарабатываются разнообразные пептиды. Нейросекреторные

гранулы в составе нейронов, G-, D-клетки секретируют разнообразные нейропептиды в виде гастрина, соматостатина, бомбезина, нейротензина, вещества P, энкефалинов, простагландинов и др. (Д.М. Полак, С.Р. Блум, 1981, и др.).

Среди многочисленных нейропептидов следует выделить те, которые обеспечивают саморегуляцию такой сложной системы, как желудочно-кишечный тракт. В их числе: *соматостатин* — мощный ингибитор высвобождения гастрина и секреции кислоты в желудке; *холецистокинин* — стимулятор сокращения желчного пузыря и секреции ряда ферментов поджелудочной железы, моторики желудка и кишечника; *вазоактивный кишечный пептид* — мощное сосудорасширяющее средство, ингибитор секреторобразующей функции желудка, обусловленной гистамином, и стимулятор выброса инсулина на фоне гипергликемии; *вещество P* — усиливающее перистальтику кишечника, секрецию слюнных желез; *бомбезин* — стимулятор выброса гистамина, ферментов поджелудочной железы, двигательной активности кишечника, желчного пузыря; *энкефалины (эндорфины)* — эндогенные опиаты, контролирующие болевые ощущения; различные гетерогенные *гастрины* — мощные стимуляторы желудочной секреции (с различной функциональной активностью G-клеток и большой вариабельностью их распределения — рецепторов гастрин); *простагландины* — мощные ингибиторы желудочной секреции, обеспечивающие процессы регенерации слизистых оболочек и защиту их от агрессивной среды. Наряду с этим в желудке существует самостоятельная система гистаминообразования с H₂-гистаминорецепцией, которая является одним из каскадов регуляции пищеварения.

В связи с этим проблема пищевой аллергии ассоциируется со сложной анатомо-физиологической системой пищеварения, роль которой в развитии различных системных реакций крайне велика (отеки Квинке разной локализации, рецидивирующая крапивница, неспецифические ложноаллергические реакции в виде нейродермита, ипохондрии, неврозоподобных и сердечно-сосудистых расстройств).

Этиология

Этиология пищевой аллергии сложна и противоречива. Никто не сомневается, что пищевая аллергия есть, но наряду с ней существует непереносимость пищевых продуктов в виде различных преходящих и непреходящих состояний, связанных с врожденными и приобретенными ферментопатиями, с генетически детерминированными заболеваниями в виде лактазной, галактазной недостаточности, целиакии (глютеновой энтеропатии) или в виде гистаминолиберации при употреблении клубники, земля-

ники и др., продуктов, богатых тирамином, — например консервированной рыбы (Р.С. Барнетсон, М.Х. Лессоф, 1986; А.М. Ногаллер, 1983, и др.).

В связи с этим А.М. Ногаллер (1983) отмечает, что провоцировать похожие клинические проявления могут пищевые аллергены в виде продукта питания (**пищевая аллергия**), химические примеси в качестве пищевой добавки к продукту питания (**алиментарная аллергия**) или пыльца злаковых растений, например, в хлебобулочных изделиях (**дигестивная аллергия**) — см. Пищевые аллергены.

Кстати, при дигестивном типе реакций желудочно-кишечный тракт часто рассматривается с позиции «шокового органа» в случаях системных проявлений при сывороточноподобной реакции, сывороточной болезни, глистной инвазии, дисбактериозе, ферментопатии и др.

Эрль Лиз (1994) оригинально замечает, что пищевая аллергия «подобна зыбучему песку», может весьма варьировать и зависит от многих внешних обстоятельств — стрессов, непереносимости пищевого продукта, т.е. может быть не связана с проблемой сенсibilизации к конкретному пищевому продукту, тем более что клинические проявления пищевой аллергии и пищевой непереносимости практически идентичны. Особенно ярко это проявляется с первого года жизни ребенка.

Видимо, неслучайно в данной проблеме особое место занимает описание различного генеза реакций на молоко. Это наглядно продемонстрировано в монографии С.Л. Бахна, Д.К. Хейнер (1985) «Аллергия к молоку».

На примере аллергических реакций к *аллергенам цельного молока* можно видеть сложный спектр его сенсibilизирующих компонентов — бета-лактоглобулин, казеин, альфа-лактоглобулин, гамма-глобулин, сывороточный альбумин, включая различные потенциальные примеси в виде разнотравья (амброзия, примула, тимофеевка и др.), лекарственных добавок, используемых при лечении маститов или при приготовлении комбикорма. Аллергия на компоненты молока в одних случаях может запускаться следовыми количествами бета-лактоглобулина в виде тяжелых реакций, в других — при больших количествах аллергена, не сопровождаясь положительными реакциями на тест при аллергологическом тестировании.

Весьма распространен аллергенный компонент *яиц* в виде термостабильного овомукоида и термолабильных овальбумина, лизоцима, включая противогриппозную вакцину и вакцину против клещевого энцефалита, содержащие примесь тканей куриного вибриона, а также различного вида сдобу с наличием термостабильного овомукоида.

Аллергены *рыбных продуктов*, устойчивые к тепловой и ферментативной обработке, в виде саркоплазматических белков опасны для sensibilizированных лиц не только при употреблении их в пищу, но и при соприкосновении с ними в виде водяных паров при варке рыбы, аэрозолей при механической переработке. Большая часть аллергенных субстанций не видоспецифична с высокоспецифичной широко распространенной перекрестной sensibilizацией, особенно это касается ракообразных — креветок, устриц, раков, крабов, лангуста, омаров.

Среди аллергенных компонентов *мясных изделий* обращает на себя внимание глобулин бычьей сыворотки, который по химическому строению и иммунологическим свойствам близок к бета-лактоглобулину коровьего молока. Вот почему столь часто встречается непереносимость говядины и коровьего молока. Кстати, белки и глютеин как компоненты аллергенов из злаков, образующих клейковину, также часто имеют перекрестную sensibilizацию с лактоглобулином молока.

Многие аллергены из *злаков* вызывают перекрестную sensibilizацию, в частности рис и кукуруза, рожь, пшеница и кукуруза, бобы и горох.

Что касается семейства *пасленовых* (картофеля, помидоров, баклажанов, перца), то их аллергенные компоненты содержатся в алиментарных токсинах, представленных в помидорах томатином, в картофеле — соланином. Наряду с этим томаты сами содержат большое количество гистамина и отдельные их белковые фракции могут высвобождать биологически активные вещества, способные активировать комплемент.

На неспецифической основе обладают гистаминолиберацией такие пищевые продукты, как *клубника, цитрусовые, бананы, кофе, лимоны* и др.

Актуальную проблему в алиментарной аллергии представляют многочисленные *пищевые добавки* в виде красителей (тартразин, обозначаемый символом E102), антиоксидантов и консервантов (сульфиты — бисульфит натрия, салицилаты и др.), вкусовых и ароматических добавок (нитриты и нитраты в составе сосисок, сарделек, ветчины), синтетических подсластителей, осветлителей, желирующих веществ. Пищевые добавки способны вызвать аллергические реакции в виде крапивницы, отека Квинке, бронхиальной астмы, диспепсидерматологический, диспепсиреспираторный синдромы. Сульфитные компоненты провоцируют полиаллергические реакции.

При алиментарной аллергии целесообразно обращать внимание и на добавки, используемые для очистки питьевой воды, в частности соли алюминия, хлора, фтористые соединения, а также различные другие экологические загрязнители.

Чем больше индукторов аллергии в пищевом продукте, тем сложнее пищевой аллергологический анамнез, тем больше указаний пациента на непереносимость ряда пищевых продуктов, поскольку многие пищевые вещества имеют общие антигенные детерминанты и наблюдается перекрестная сенсибилизация к ряду пищевых продуктов, например к мясу лошади и кролика, к хлебным злакам и пыльце злаковых трав (овсянице, тимофеевке), к пыльце амброзии и салату, к цитрусовым и ягодам и др., см. таблицу перекрестной сенсибилизации (табл. 5, с. 36).

Патогенез

А. Фергюсон, С. Стробел (1986) справедливо замечают, что «невозможно отделить функции пищеварения от иммунологической функции кишечника». Это касается как содержимого кишечника, так и пищевых веществ, которые в него поступают. Известную роль в поддержании иммунологического гомеостаза играют нормальные, физиологические обитатели, составляющие микрофлору толстого кишечника, защищающие от суперинфекции и обеспечивающие адекватный иммунологический гомеостаз.

Пищевые вещества — это гетерогенная антигенная масса, которая под влиянием сложной физиологической системы пищеварения с участием ферментов и многочисленных нейропептидов, гормональных пептидов теряет свою гетерогенную антигенность. Однако при наличии дисрегуляторных расстройств в желудочно-кишечном тракте в виде гастрита, энтеропатий, патологии гепатобилиарной системы гетерогенность пищевого комка резко возрастает — возникают аллергические пищевые и дигестивные реакции. Это ярко проявляется с первого года жизни ребенка. Ведь первая встреча грудного ребенка с пищевыми продуктами — прикормом сразу же ставит эту проблему в виде диспепсического (ребенок плохо спит, или содержимое каловых масс — консистенция, запах, окраска не адекватны возрасту) или диспесидерматологического, диспесиреспираторного синдромов, которые свидетельствуют о возникновении реакций у малышей как на аллергической, так и на ложноаллергической основе (Сутхилл, 1986).

Природа предусмотрела в связи с этим в желудочно-кишечном тракте мощную иммунную защитную систему, представленную в виде: узелковой лимфоидной ткани (групповые лимфатические фолликулы), рассеянного множества отдельных лимфоидных клеток — Т-лимфоцитов, плазматических и тучных клеток. Плазматические клетки (трансформирующиеся из В-лимфоцитов) продуцируют IgA, IgM, IgG в интересном соотношении 82—16—2 с преобладанием IgA, т.е. секрет кишечника, бога-

тый иммуноглобулином А, обеспечивает надежную местную защиту от чужеродной микрофлоры. В дополнение к этому в кишечник постоянно поступает IgA (до 10 % от содержимого) из гепатобилиарной системы и циркулирующий IgA из кровотока.

Предполагается, что в случае пищевой аллергии при наличии гиперпролиферативного ответа — повышения IgE к пищевым антигенам — имеет значение дефицит IgA. Ferguson (1976) подтвердил, что при дефиците IgA у больных с изъязвлением и воспалением слизистой оболочки кишечника выявляются антитела типа IgM и IgG по отношению ко многим пищевым белкам.

Продуцирование IgE по отношению к пищевым антигенам, в частности к молоку, у атопиков коррелирует с длительностью и количеством потребления его (Firer et al., 1981).

Избыточное поступление антигенов в слизистую оболочку кишечника приводит к образованию аллергических антител IgE. При взаимодействии высокоспецифичных IgE с пищевым антигеном тучные клетки обильно секретируют биологически активные вещества (гистамин, серотонин и др.), в значительной мере добавляя к функционирующим нейропептидам активную биологическую массу, что ведет к дисрегуляции пищеварения — повышению возбудимости гладкомышечных элементов желудка и кишечника, к изменению секреторной функции пищеварительных желез, к снижению контакта пищевого комка с рядом ферментов и к еще большему воздействию гетерогенных, антигенных индукторов на иммунологический гомеостаз желудочно-кишечного тракта. Способность циркулирующих специфических антител IgE оседать на тучных клетках при пищевой аллергии в других системах и органах предрасполагает к аллергическим реакциям за пределами желудочно-кишечного тракта и в силу анатомо-физиологических особенностей его, с наличием столь разнообразных высокоактивных нейропептидов, ведет к полисистемным реакциям — вегетативной дисфункции, неврозоподобному и другим синдромам.

При пищевой аллергии часто формируется иммунокомплексный тип реакции при участии IgA (Levinsky et al., 1981) или IgG и IgE (Brostoff et al., 1979).

Как считают С.Л. Бахна, Д.К. Хейнер (1985), только при аллергии к молоку могут наблюдаться, в соответствии с классификацией механизмов аллергии Gell, Coombs (1975), реакции как реактинового, так и иммунокомплексного и даже клеточного типа.

М.Х. Лессоф (1986) отмечает, что, «хотя изменения иммунологического характера интерпретировать трудно, они явно имеют важное значение во многих случаях при непереносимости пищи». Идентификация различных типов реакций с большой вероятностью осуществляется с учетом клинических проявлений

пищевой аллергии и лишь частично с помощью лабораторных маркеров дифференциации их. Среди существующих лабораторных методов диагностики наиболее надежно определение специфических IgE к пищевым аллергенам.

Алиментарная и дигестивная аллергия излагается в литературе с определенными противоречиями и часто рассматривается в рубрике ложноаллергических реакций или ферментопатий, в других же случаях — как реакции, развивающиеся на иммунологической основе.

Предполагается, что некоторые пищевые добавки могут выполнять роль гаптенов — азокрасители (тартразин), особенно в присутствии производных пиразолона. Существование специфических антител класса IgE против тартразина продемонстрировали в эксперименте Moneret-Vautrin et al. (1979), против таких красителей, как амарант красный, зеленый, оранжевый, желтый — Brighton (1981).

Даже при глютеневой энтеропатии (целиакии) — непереносимости глиадина (клейковины зерновых), связанной с наследственной ферментопатией, Holmes et al. (1976) констатировали наличие сенсибилизированных лимфоцитов к глютену. O'Donoghue et al. (1979) наблюдали значительное увеличение клеток с IgE после экспозиции к глютену с параллельной дегрануляцией тучных клеток и увеличением числа эозинофилов. При целиакии отмечается также повышенное образование иммунных комплексов и активация комплемента параллельно с повреждением слизистой оболочки (Feisberg et al., 1977, и др.).

При пищевой аллергии часто наблюдаются ложноаллергические реакции — готовность многочисленных тучных клеток, диффузно рассеянных по слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и, по-видимому, за пределами его отвечать на неспецифические раздражители выбросом биологически активных веществ. Этим можно объяснить столь частое проявление рецидивирующей крапивницы, отеков Квинке при отсутствии явного аллергологического анамнеза, но при наличии неблагоприятия со стороны желудочно-кишечного тракта: по анамнезу или при углубленном обследовании пациентов с использованием фиброгастроуденоскопии, с помощью УЗИ паренхиматозных органов брюшной полости. Эти состояния могут быть обусловлены снижением дезактивационной функции биологически активных веществ, избыточным поступлением гистамина с пищевыми продуктами. Например, это может наблюдаться при употреблении в пищу тунца, который содержит 400 мг гистамина на 100 г продукта, при избыточном потреблении пищевых веществ, богатых тирамином (пивных дрожжей, маринованной селедки), при употреблении некоторых красных и белых вин с высоким содержанием гистамина, при избыточном эндогенном проду-

цировании путем синтеза тирамина кишечной флорой вследствие суперинфекции (Д.А. Монере-Вотрин, 1986).

Ложноаллергические реакции в виде покраснения кожи туловища, лица с появлением чувства жара и головной боли часто возникают на пищевые добавки: бензоаты, азокрасители — тартазин, хинолин желтый и др.

Клинические проявления

А.М. Ногаллер (1983) отмечает, что клинические проявления пищевой аллергии относятся преимущественно к гиперчувствительности немедленного типа и чаще в связи с этим развиваются в короткие сроки после приема пищи — через 5—10 мин или 3—4 ч (отсроченно-немедленная).

Подобные симптомы в связи с этим возникают внезапно и могут протекать остро, чаще с преобладанием общих реакций — падением артериального давления, тахикардией, зудом кожных покровов, внезапной общей слабостью, повышением температуры тела (анафилактический или анафилактоидный тип). При бурном развитии пищевой аллергии возможны рвота, болезненные ощущения в области живота с явлениями диареи.

У таких пациентов четко прослеживается пищевой алергологический анамнез в виде непереносимости того или иного пищевого продукта, аллергические реакции исчезают через несколько часов после изъятия из пищи аллергена, при оказании неотложной помощи у них высокоэффективны адреналин — 0,1 % раствор (0,5—1,0 мл) на изотоническом растворе хлорида натрия внутривенно, солу-медрол — до 60—120 мг в зависимости от необходимости, антигистаминные средства.

У пациентов без ярко выраженной реакции на пищевой алерген в случаях неоднократного приема его как пищевого продукта могут сформироваться стертые аллергические реакции, сопровождающиеся хронизацией процесса, формированием патологических изменений в желудочно-кишечном тракте.

Представляют интерес наблюдения А.М. Ногаллера (1983), приведенные в табл. 28, из которой следует, что наиболее часто подобная патология возникает в виде гастроэнтероколита, хронического колита. Обращает на себя внимание и тот факт, что на фоне пищевой аллергии могут отмечаться изменения со стороны гепатобилиарной системы. По мнению А.М. Ногаллера, при пищевой аллергии возникают диффузные изменения в гепатоцитах с развитием гепатомегалии, холестатического синдрома. Изменения паренхиматозных органов брюшной полости (печени и поджелудочной железы) чаще наблюдаются при аллергии к продуктам животного происхождения, при сенсибилизации к молоку преобладают изменения в виде энтеропатий и колита (С.Л. Бахна, Д.К. Хейнер, 1985), что может сопровождаться рвотой, болями в животе, диареей, стеатореей, даже кишечными кро-

вотечениями, т.е. энтеропатией с синдромом нарушения всасывания, энтероколитом, язвенным колитом, прокталгией, стоматитом, отеком губ.

Табл. 28. Частота пищевой аллергии при хронических заболеваниях органов пищеварения (А.М. Ногаллер, 1983)

Нозологическая форма	Число больных	Число больных с пищевой аллергией*	% к числу больных с данным заболеванием	В том числе к					
				молоку	яйцам	рыбе	помидорам	клубнике	дыне
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	63	7	11,1	—	4	2	3	—	—
Хронический гастрит с сохраненной секрецией	86	6	6,9	1	2	4	—	—	—
с секреторной недостаточностью	152	20	13,1	—	10	9	3	1	1
Состояние после резекции желудка	25	3	12,0	—	—	2	1	—	1
Хронический гастроэнтероколит	59	13	22,1	5	2	3	3	—	3
Хронический колит	156	31	19,8	11	4	15	—	2	6
Хронический холецистит	167	24	14,1	4	9	10	—	2	5
Хронический гепатит и цирроз печени	42	6	14,2	—	3	2	1	—	1
Всего	750	110	14,7	21	34	47	11	5	17

* Число больных с пищевой аллергией к одному или нескольким продуктам.

При аллергии к молоку возможно развитие через несколько минут после его приема отечности губ и языка, регрессирующей через несколько часов при отсутствии каких-либо других изменений.

Весьма пестрой может быть палитра клинических аллергических реакций вне желудочно-кишечного тракта с поражением дыхательных путей (ринит, бронхит, астма, «хронический кашель»), кожных покровов (нейродермит, крапивница, отек Квинке, себорейные высыпания, перианальная сыпь, пурпура, герпетический дерматит), кроветворной системы (анемии, тромбоцитопении, эозинофилии), центральной нервной системы («аллергический синдром напряжения и усталости»), мочевыводящих путей (непроизвольное мочеиспускание, цистит, нефротический синдром).

С.Л. Бахна, Д.К. Хейнер (1985) указывают на задержку развития, синдром внезапной смерти у детей моложе одного года во время сна вследствие сенсибилизации их к коровьему молоку. Синдром внезапной смерти можно объяснить развитием анафилактического шока после вечернего приема молока или регургитацией содержимого желудка с последующей аспирацией его в бронхиальные пути.

Диагноз

В диагностике пищевой аллергии определяющее значение имеют: аллергологический анамнез; клинические проявления; аллергологическое тестирование — проведение элиминационных и провокационных проб, кожное тестирование с пищевыми аллергенами, лабораторные методы специфической диагностики, определение специфических антител (IgE) к пищевым аллергенам.

Аллергологический анамнез. У пациентов с пищевой аллергией в раннем детстве часто прослеживается непереносимость пищевых продуктов, которая может проявляться беспокойным сном и периодическим изменением стула — легкой преходящей диареей, изменением консистенции, запаха и цвета кала (диспепсический синдром). Эти явления могут отмечаться от начала прикорма или даже на этапе кормления сцеженным грудным донорским молоком.

В анамнезе таких пациентов в годовалом возрасте наряду с диспепсическим синдромом часто отмечаются проявления экссудативного диатеза (диспесидерматологический синдром) или ринита, конъюнктивита (диспесиреспираторный синдром), которые на втором-третьем году жизни подвергаются инволюции при соблюдении определенного отработанного практикой режима питания или могут трансформироваться и приобрести характер нейродермита или экземы.

Важны при этом указания на периодические различные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта при изменении режима питания, несоблюдении гипоаллергенной диеты, употреблении с пищей подозреваемого аллергена и ухудшении течения заболевания или при его рецидивах.

Проведение элиминационных и провокационных проб. При подобном «тестировании» целесообразно ведение пищевого дневника с указанием пищевой нагрузки в течение суток и описанием клинических проявлений заболевания. При проведении элиминации — исключения определенного продукта в течение недели тщательно, подробно анализируются и регистрируются субъективные и объективные реакции пациента. Подобное тестирование осуществляется вначале с предполагаемым пищевым аллергеном, а затем с вероятностным неподозреваемым — молоком, яйцом, рыбой и т.д.

Если этого недостаточно для идентификации пищевого аллергена, то приступают к провокационным пробам — после элиминации подозреваемого пищевого продукта в течение пяти дней осуществляется его прием в утреннее время в количестве до 100 г. При наличии у пациента аллергологических реакций немедленного типа пробы проводятся под контролем врача в условиях стационара. На фоне проведения провокационной пробы с пищевым продуктом оцениваются клинические проявления (со стороны желудочно-кишечного тракта и вне его), гематологические сдвиги (лейкоциты, эозинофилы, тромбоциты периферической крови), гемодинамические показатели (параметры артериального давления, частота пульса).

Провокационная проба с пищевыми аллергенами считается положительной при обострении проявлений пищевой аллергии, снижении числа эозинофилов, тромбоцитов более 20 %, снижении параметров АД на 15—20 мм рт. ст., ускорении частоты пульса более 10 ударов в минуту, регистрируемых через 30 и 90 мин после провокационной пробы.

Накожное тестирование с пищевыми аллергенами. В зависимости от способа приготовления пищевого аллергена накожное тестирование может осуществляться с помощью скарификационных или внутрикожных проб — см. Диагностические аллергены.

Лабораторные методы специфической диагностики. Тест деструкции тучных клеток, определение специфических IgE — см. Специфическая диагностика.

Исследование иммунологического гомеостаза позволяет осуществлять дифференциальную диагностику типа аллергической реакции при пищевой аллергии с учетом изменений иммунных комплексов, активации комплемента, спектра иммуноглобулинов.

С учетом предполагаемых механизмов аллергии к молоку, обобщенных С.Л. Бахна и Д.К. Хейнер, 1985 (см. табл. 29), приводим некоторые критерии дифференциации различных типов аллергических реакций при пищевой аллергии.

Табл. 29. Предполагаемые механизмы аллергии к молоку

Иммунологическая реакция	Повышенная чувствительность немедленного типа	Реакция иммунного комплекса	Повышенная чувствительность замедленного типа
Классификация Gell и Coombs	Тип I	Тип III	Тип IV
Способ осуществления	IgE или короткоживущие IgG	Иммунные комплексы	T-лимфоциты
Скорость появления симптомов	От нескольких минут до нескольких часов	От 4 до 12 ч	От 24 до 72 ч
Продолжительность реакции	То же	От нескольких часов до нескольких суток	Несколько суток
Реакция преобладает при следующих патологических состояниях	Анафилаксия, крапивница, васкулит, нейродермит, ринит, астма, рвота, диарея	Желудочно-кишечные кровотечения, энтеропатия с потерей белка, нарушения всасывания, заболевания легких, васкулит, пурпура	Контактный дерматит, синдром напряжения и усталости
Характерно увеличение следующих показателей	Эозинофилы, высвобождение лейкоцитарного гистамина, общее количество IgE и IgA	Преципитины, гематлутинины, активация комплекса	Лимфобластная трансформация, образование лимфокинов
Максимальная реакция кожи	Эритема и волдырь через 10—20 мин	Индурация или плотный отек через 4—8 ч	Индурация через 24—48 ч

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика осуществляется исходя из общепринятых представлений, что наряду с пищевой следует различать алиментарную аллергию к компонентам пищевых веществ в виде различных пищевых добавок в составе продуктов

питания, *дигестивную аллергию*, когда желудочно-кишечный тракт является объектом реагирования вследствие сенсибилизации к пыльцевым аллергенам, содержащимся в виде примесей в составе пищевых веществ или в виде загрязнителей лекарственными веществами, например пенициллина в молоке, тетрациклина, кормовых витаминов группы В и др.

При дигестивных реакциях возможны проявления, похожие на аллергию, вследствие ферментопатии, гистаминолиберации или из-за избытка гистамина в составе пищевых веществ.

При подозрении на алиментарную или дигестивную аллергию должно проводиться углубленное исследование, направленное на исключение скрытой патологии со стороны желудочно-кишечного тракта, так как наличие изменений в этих органах часто бывает определяющим в появлении реакций, похожих на аллергию (крапивницы, отека Квинке), вне желудочно-кишечного тракта и, естественно, становится приоритетным в адекватном лечении данной патологии.

Дифференциальная диагностика *гастрита* осуществляется с учетом «новой его классификации», опубликованной в 1989 г. Выделены: аутоиммунный (тип А); бактериально обусловленный (тип В); смешанный (тип А и В); химико-токсический индуцированный (тип С); лимфоцитарный, эозинофильный; особые формы (А — аутоиммунный гастрит, В — бактериальный, С — химически опосредованный — рефлюкс-гастрит).

Л.И. Аруин (1993) считает, что 70 % всех гастритов приходится на поверхностный, диффузно-антральный гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, наиболее распространенный, гиперсекреторный тип В гастрита, который обычно встречается в организованных коллективах вследствие контактного инфицирования. Это чаще активный гастрит с нарастающей нейтрофильной инфильтрацией собственной пластинки и эпителия слизистой оболочки желудка с образованием криптогенных микроабсцессов, при вскрытии которых могут образовываться дефекты (повреждения) слизистой оболочки за счет активации нейтрофильной миелопероксидазы, нейтрофильной эластазы. Индуктором формирования нейтрофильных инфильтратов являются опосредованные реакции, связанные с колонизацией слизистой оболочки инфекционными агентами, активацией комплемента при содействии IgG и IgM. Если заражение — инфицирование *Helicobacter pylori* — происходит, когда в фундальном отделе желудка сформировался гастрит, то бактерии заселяют фундальный и антральный отделы и гастрит из поверхностного трансформируется в атрофический, т.е. тип А+В.

У 15—18 % больных, чаще имеющих генетическое предрасположение, развивается атрофический фундальный диффузный

или мультифокальный (тотальный) гастрит, нередко ассоциированный с пернициозной анемией.

У 10% больных гастриты развиваются на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикоидов, у 5% встречается рефлюкс-гастрит, который ассоциируется исключительно с оперированным желудком.

У 1% лиц развиваются особые формы гастрита — лимфоцитарный, эозинофильный, аутоиммунный — гранулематозный (болезнь Крона) и др.

В большинстве случаев гастрит не является активным и морфологические изменения слизистой оболочки характеризуются наличием избыточной клеточной (лимфоидно-плазматической) инфильтрации за счет преобладания плазматических клеток в соотношении при поверхностном гастрите 1:7,5, атрофическом — 1:11,5 (при норме 1:4,3). Следует отметить, что избыточная плазматическая инфильтрация слизистой оболочки при гастрите, обусловленном *Helicobacter pylori*, сопровождается увеличением продукции IgA в 4,5 раза, IgM — в 5 раз, а IgG — даже в 16 раз (Л.И. Аруин, О.Л. Шаталова, 1981). При атрофическом гастрите заметно снижено количество IgA и существенно повышено — IgG.

При эозинофильных гастритах в анамнезе 25% больных констатируются аллергические заболевания в виде астмы, экземы или гастроэнтеропатии. В слизистой оболочке наблюдаются пролиферативные изменения, представленные эозинофильными инфильтратами, лимфоцитами, макрофагами, IgE-плазматическими клетками.

У пациентов с системными заболеваниями — склеродермией, дерматомиозитом также наблюдается развитие эозинофильных инфильтратов, которые захватывают более глубокие отделы желудка без проявления эозинофилии в периферической крови.

При болезни Крона гранулематозные изменения в желудке характеризуются развитием эпителиоидноклеточных гранулем, иногда с примесью гигантских многоядерных клеток либо явлениями фиброза, приводящего к деформации и стенозу привратника желудка.

Лимфоцитарный гастрит — одна из разновидностей реакции на *Helicobacter pylori*, пищевые ингредиенты или результат целиакии. Лимфоцитарный, инфильтративный гастрит, как правило, сопровождается эрозированием слизистой оболочки желудка.

При пищевой аллергии наиболее часто встречаются проявления, укладываемые в представления энтеропатии, которые предусматриваются в классификации хронических энтеритов. Следует отметить, что при хронических энтеритах довольно часто наблюдаются различные изменения кожных покровов, даже

при отсутствии пищевой аллергии. Наряду с этим при хронических энтеритах многие пациенты указывают на непереносимость ряда пищевых продуктов при отсутствии явной сенсибилизации к ним. Это часто обусловлено наличием различных энтеропатий, ферментопатий, которые по клиническим проявлениям могут напоминать аллергическую энтеропатию.

Только исходя из классификации хронических энтеритов, врач-аллерголог может провести целенаправленную дифференциальную диагностику пищевой аллергии и дигестивных пищевых реакций, связанных с ферментопатией и другими состояниями. Согласно классификации А.Р. Златкиной, А.В. Фролькиса (1985), выделяют хронические энтериты: инфекционный; паразитарный; токсический; медикаментозный, вследствие дисбактериоза; аллергический; радиационный; вследствие врожденной энзимопатии; механический; после операции на тонкой кишке; болезнь тяжелых цепей, абеталипопротеинемия, агаммаглобулинемию; алиментарный.

При подозрении на инфекционный энтерит исключается сальмонеллезная, иерсиниозная, аденовирусная инфекция; паразитарный — глистная инвазия; токсический — употребление алкоголя и других суррогатов; на энзимопатию — непереносимость углеводов (лактазная, мальтазная, галактазная недостаточность, фавизм — недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и др.), непереносимость аминокислот (глутеновая энтеропатия — целиакия, гиперфенилаланинемия, нарушение обмена лейцина и изолейцина, гипертирозинемия, нарушение обмена метионина), непереносимость жиров и жирных кислот.

Непереносимость сахарозы — наследственное заболевание, связанное с отсутствием в кишечнике нескольких дисахаридаз, что приводит к накоплению нереабсорбированных дисахаридов, которые под действием бактериальной флоры расщепляются до молочной, ацетоуксусной кислот, вызывающих раздражение слизистой оболочки кишечника — диарею с нарушением всасывания других продуктов питания.

При *лактазной недостаточности* нарушается обмен углеводов, расщепление лактозы на глюкозу и галактозу, т.е. вместо ферментативного расщепления осуществляется бактериальное, что ведет к диарее, лактоземии, лактозурии, нарушению функции почек.

Целиакия — глютеновая энтеропатия, непереносимость глина, клейковины зерновых — сложного комплекса с высоким содержанием глютamina и пролина, обладающих токсическим действием на слизистую оболочку кишечника.

Латентная форма целиакии проявляется легкой диареей при употреблении избыточного количества хлебобулочных и крупя-

ных изделий. Выраженная, типичная форма сопровождается вначале проявлением диареи без нарушения всасывания, а затем с синдромом нарушения всасывания и последующей кахексией. Целиакия у детей может сопровождаться анорексией, депрессией, замедлением развития, афтозным стоматитом, герпетическим дерматитом и другими полисистемными реакциями.

При целиакии наблюдается непереносимость лактозы до двухлетнего возраста, употребление яиц также ухудшает ее течение (В.Т. Кук, Г.К. Холмс, 1986).

В основе диагностики характера энтеропатии наряду с аллергологическим обследованием для исключения сальмонеллеза, иерсиниоза проводят бактериологическое и специфическое иммунологическое исследование (титры антител), при глистной инвазии — исследование кала на яйца глистов, лабораторные диагностические тесты; проводят общий анализ крови, мочи, функциональные пробы печени; копрологическое исследование кала, копроцитограмму, кал на дисбактериоз, фиброгастроуденоскопию, УЗИ органов брюшной полости, определение в кишечном соке щелочной фосфатазы, энтерокиназы. Для выявления глютенной энтеропатии или лактазной недостаточности сопоставляют течение заболевания с аглютенной или алактозной диетой, осуществляют поиск генетически детерминированных маркеров.

Формулировка диагноза

1. Пищевая аллергия. Хронический аллергический гастрит вне обострения. Энтеропатия реактивного типа вне обострения. Аллергия к куриным яйцам, хеку, треске.

2. Пищевая аллергия. Рецидивирующая крапивница. Хронический гастродуоденит. Дуоденогастральный рефлюкс. Энтеропатия реактивного типа. Аллергия к молоку.

При наличии атопического нейродермита, в этиологии которого наряду с пищевыми аллергенами играют важную роль и другие не менее весомые причины: дисметаболические, нейровегетативные, психозмоциональные и др., при формулировке диагноза пищевая аллергия не является определяющей. Заключительный диагноз оформляется так: «Атопический нейродермит, хронический гастрит диффузный вне обострения. Непереносимость аспирина, клубники, земляники. Латентная сенсibilизация к бытовым аллергенам».

Лечение

Лечение — см. *Реагиновый тип реакции*. Исключение пищевого аллергена из рациона питания — обязательный и наиболее эффективный момент в лечении. Нельзя употреблять при сенсibilизации:

1) к молоку — молоко и продукты, содержащие его: сметану, творог, мороженое, пирожные, кондитерские изделия, вафли, шоколад, сосиски, колбасные изделия и др.;

2) к куриному белку — яйца, продукты, содержащие их, куриное мясо, кондитерские изделия, пирожные, мороженое, белые вина, очищенные яичным белком, майонез, докторскую и другие колбасы;

3) к рыбе — треску, хек, продукты, содержащие рыбные изделия, — колбасы, котлеты, рыбные консервы, икру и др.;

4) к белковым компонентам ячменя, ржи, пшеницы — хлебо-булочные изделия, манную, перловую, ячменную крупы, пиво, заменители кофе. При аллергии к злаковым гипоаллергенная диета включает соевый хлеб, картофельные изделия, свежеприготовленную говядину, овощи, фрукты и др. Следует исключить продукты, содержащие пищевые красители, тартразин в составе пирожных, тортов, мороженого, пудингов, сыров, покрытых оболочкой. Рекомендуются ограниченный прием быстро всасывающихся из желудочно-кишечного тракта углеводов, экстрактивных веществ, различных пряностей, напитков, содержащих алкоголь, лекарственных веществ (антигистаминных, раздражающих слизистую оболочку желудка).

Больным с пищевой аллергией проводят тщательное лечение основного заболевания желудочно-кишечного тракта, при глистной инвазии — дегельминтизацию. При выраженных аллергических реакциях показаны голод в течение 1—3 дней, прием воды до 1,5 л/сут, очистительные клизмы, энтеросорбенты — активированный уголь (до 6—12 г в сутки), белосорб-п или ваулин (5 г 3 раза в сутки) с последующим переходом на гипоаллергенную диету. При частых рецидивах средством выбора в лечении является гемосорбция.

Высокоэффективен хромогликат натрия (налкром) в капсулах или порошках (100 мг). Назначается по 2 капсулы или 2 порошка 4 раза в день перед едой. По достижении терапевтического эффекта дозировка препарата может быть снижена до минимума.

Неспецифическая гипосенсибилизирующая терапия включает прием кетотифена (задитена) — по 1 мг 2 раза в день в течение 1,5—3 мес. При гиперацидном гастрите, язвенной болезни желудка лечение кетотифеном может сочетаться с приемом фамотидина (40 мг перед сном), ранитидина (150 мг утром или вечером) или кваматела (40 мг на ночь), блокирующими H_2 -рецепторы в течение 4—6 нед, могут использоваться несистемные антациды (алмагель, фосфалюгель, магнезия оксид, соевая мука), или препараты, снижающие продукцию соляной кислоты в желудке, блокаторы H^+/K^+ -протонового насоса обкладочных клеток (омепразол) (табл. 30), или средства, защищающие слизистую оболочку

ку желудка (викалин, де-нол, сукралфат), средства, активирующие регенерацию слизистой оболочки (облепиховое масло, алоэ, гастрофарм), в случаях гиперацидного гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, антибактериальные средства (метронидазол, клафоран или цефобид), иммунокорректирующие адаптогенные препараты (сапарал, тималин, нуклеинат натрия, спленин).

При пищевой аллергии с наличием анацидного гастрита, ферментативной недостаточности в составе комплексной терапии показаны ферментативные препараты (панзинорм, фестал, дигестал), при персистирующем гепатите рекомендуются эссенциале, тюбажи с ксилитом, сорбитом.

Табл. 30. Основные группы лекарственных препаратов, применяемых в гастроэнтерологии

Препарат	Основной курс (дозы, кратность)	Пролонгированный (поддерживающий) курс (дозы, кратность)
Антисекреторные средства		
Метацин	Внутрь по 0,002 г 3 раза в день до еды и 0,004 г перед сном вечером, под кожу по 1—2 мл 0,1 % р-ра 1—2 раза в день	Внутрь по 0,04 г вечером перед сном
Гастроцепин*	Внутрь по 25—50 мг утром перед завтраком и 50 мг вечером перед сном, внутримышечно по 10 мг 2—3 раза в сутки	Внутрь по 25—50 мг вечером после ужина
Перитол*	Внутрь по 1 мг 3 раза в день и 4-й раз 2 мг перед сном	Внутрь по 2—4 мг перед сном
Блокаторы H₂-рецепторов гистамина		
Циметидин	Внутрь по 200 мг 3 раза в день во время еды и по 400 мг перед сном, внутривенно или внутримышечно по 200 мг через 4—6 ч	Внутрь по 200—400 мг вечером перед сном
Ранитидин*	Внутрь по 150 мг утром и по 150—300 мг вечером перед сном, в/венно или в/мышечно по 50—100 мг через 6—8 ч	Внутрь по 150 мг после ужина
Фамотидин*	Внутрь по 20 мг утром и 20—40 мг вечером перед сном	Внутрь по 20 мг вечером после ужина

Продолжение табл. 30

Препарат	Основной курс (дозы, кратность)	Пролонгированный (поддерживающий) курс (дозы, кратность)
Омепразол (ингибитор Н ⁺ /К ⁺ - АТФазы)	Внутри по 30 мг вечером после ужина	Внутри по 15 мг после ужина
Средства, оказывающие защитное действие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки (цитопротекторы)		
Сукралфат	Внутри по 0,5—1,0 г 3 раза в день за 30 мин до еды и 4-й раз 1,0 г вечером перед сном	Внутри 1—2 раза по 1 дозе в межпищеварительном периоде и перед сном
Энпростил (синтетический аналог ПГЕ ₂)	Внутри по 35 мкг утром после завтрака и 35—70 мкг после ужина	Внутри по 35—70 мкг после ужина
Висмута нитрат основной	Внутри по 0,5—1,0 г 3 раза в день за 30 мин до еды и 4-й раз перед сном	Внутри в той же дозе за 30 мин до завтрака и перед сном
Антациды и адсорбенты		
Алмагель (или фосфалюгель, или другие препараты алюминия и магния)	Внутри по 1—2 дозы в межпищеварительном периоде 3—4 раза в день и вечером перед сном	Внутри в той же дозе за 30 мин до завтрака и на ночь
Викалин (викаир)	Внутри по 1—2 табл в межпищеварительном периоде 3 раза в день и вечером перед сном	Внутри по 1—2 табл за 30 мин до завтрака и вечером перед сном
Средства, подавляющие НР		
Де-нол*	Внутри 120 мг 4 раза в сутки	Внутри 120 мг 4 раза в сутки
Тинидазол Метронидазол	Внутри 500 мг 2 раза в сутки	—
Производные пенициллина	Внутри 500 мг 4 раза в сутки	—
Фуразолидон	Внутри 100 мг 4 раза в сутки	—

Продолжение табл. 30

Препарат	Основной курс (дозы, кратность)	Пролонгированный (поддерживающий) курс (дозы, кратность)
Симптоматические средства		
Антагонисты дофамина		
Метоклопра- мид (церукал)	Внутрь по 5—10 мг 4 раза в день до еды, в/мышечно по 10 мг 2 раза в сутки	Внутрь по 5 мг 2 ра- за в сутки
Сульпирид (эглонил)	Внутрь по 50 мг 3—4 раза в сутки или в/мышечно по 100 мг 2 раза в сутки	Внутрь по 50 мг 2 ра- за в сутки
Препараты разносторон- него действия (облепиховое масло, аекол, этаден, метил- урацил, сол- косерил и др.)	В обычных дозах сроком на 20 дней	Не используются в связи с отсутствием эффекта
Миогенные спазмолитики (папаверина гидрохлорид, но-шпа, га- лидор)	В обычных дозах на короткий срок по особым показаниям	Не показаны
Нейропсихо- тропные сред- ства (беллоид, рудотель, ами- триптилин)	В обычных дозах на короткий срок	Не показаны

Примечание: * — препарат с высокой активностью и отсутствием побочных влияний.

Дерматит атопический. Нейродермит

Атопический дерматит является составной частью атопической болезни, объединяющей различные формы хронически протекающего заболевания со специфическими аллергическими и ложноаллергическими реакциями.

Это позволило различным авторам называть это заболевание нейродермитом (Л. Брок — французский дерматолог), атопическим нейродермитом (Б.Т. Глухенький, С.А. Грандо, 1990).

Заболеваемость нейродермитом, как и другими аллергическими болезнями, выросла среди населения с 0,1 % (1952, Копенгаген) до 22 % (1994, Бранденбург).

Нейродермит, возникая у детей раннего возраста с «аллергической конституцией», с течением времени трансформируется и может приобретать различные формы. А. П. Торопова, О. А. Синявская (1993), предлагая классификацию данного заболевания под названием «аллергический диатез», детально излагают синдромные проявления, которые могут быть практически использованы при формулировке диагноза.

Классификация

Классификация «аллергического диатеза» (А.П. Торопова, О.А. Синявская, 1993)

I. Преимущественно дерматологические синдромы со следующими клиническими вариантами:

1. Аллергический конституциональный дерматит.
2. Себорейная экзема (ограниченная и диссеминированная).
3. Бляшечная форма экземы.
4. Смешанная форма экземы.
5. Нейродермит, в том числе:

а) нейродермит грудного ребенка;

б) нейродермит с ограниченным поражением кожи (менее 5 %);

в) нейродермит с распространенным поражением кожи (более 5 %);

г) нейродермит с тотальным поражением кожи (диффузный);

д) бляшечная форма нейродермита.

II. Дерматореспираторный синдром.

III. Дерматоинтестинальный синдром.

IV. Дерматоиммунный синдром.

Этиология

Рассматривается большой перечень факторов, в различной мере связанных с формированием и прогрессированием нейродермита. Это прежде всего аллергены, ирританты, инфекция, среда, окружающая конкретного больного человека, образ жизни, характер питания, уровень санитарной культуры, наследственная предрасположенность и др.

В последние годы среди разных факторов определяющая и главная причина нейродермита связывается с наличием у больных атопического гена в хромосоме 14 q 11,2 (Ганс-Вернер Тюттенберг, 1998).

Нейродермит — заболевание, в основе которого прослеживаются самые разнообразные реакции, связанные с пищевой (соя, молоко, яйца, орехи, фрукты, сельдерей, морковь, петрушка и

др.), алиментарной (пищевые добавки: агар-агар — агент набухания в составе йогурта, хлеб, соус, красители, консерванты — тартразин, салицилаты, глутамат и др.), дигестивной аллергией, пищевыми гистаминолибераторами (сыр, консервы, вино, шампанское, солонина, сардельки, квашеная капуста, рыба — тунец, скумбрия) или содержащими биогенные амины — тирамин (сыр, вино, дрожжи, шоколад, кремы из орехов, цитрусовые), серотонинсодержащие пищевые вещества (бананы, орехи, ананасы, авокадо), салицилатсодержащие продукты (ягоды, сухофрукты, апельсины, ананасы).

Серосодержащие вещества (в составе вина, пива, продуктов брожения, сухофруктов, хрена, карамелей, пищевых добавок — цукатов из лимонных, апельсиновых корок, мякоти плодов, желатин) особенно опасны при сочетании нейродермита и бронхиальной астмы.

Патогенез

У 65 % пациентов нейродермит проявляется к концу первого года жизни детей и характеризуется переключением Тх1 на Тх2 с повышением уровня IgE и снижением — Тс. Провоцирующими факторами служат пищевые и другие аллергены — *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, эпидермальные аллергены, макроэкологические и микроэкологические факторы, стрессовые ситуации. У больных нейродермитом крайне повышена проницаемость слизистой оболочки кишечника к различным аллергенам, отмечается высокая восприимчивость к герпетической инфекции, к контагиозному заразному моллюску.

Клинические проявления

У пациентов с нейродермитом в анамнезе прослеживаются атопические заболевания, непереносимость многих пищевых продуктов, экссудативный диатез в грудном возрасте, отмечаются различные изменения кожных покровов (сухость и шелушение их, фолликулярный кератоз — «шершавость» кожи в области плеч, бедер, трещины, экзема сосков груди), слизистых оболочек (атопический хейлит, сухие трещины в уголках рта). У детей дошкольного и школьного возраста бывает мучительный зуд с высыпаниями чаще в области разгибательных поверхностей кожных покровов узелкового или пузырькового характера, экзематозные высыпания в области пальцев кистей, стоп.

Лечение

Поскольку на обострение нейродермита влияют разнообразные факторы внешней среды, включая наиболее распространенные — бытовые аллергены, необходимо свести до минимума

контакт с домашней пылью, клещами, содержащимися в ней, черными тараканами и другими бытовыми аллергенами.

Мебельные гарнитуры предпочтительнее обтянутые кожей, матрацы из поролона, следует своевременно менять (не менее одного раза в неделю) постельное белье, не рекомендуется держать в доме животных, необходимо бороться с плесенью, избегать не только активного, но и пассивного курения. Важно соблюдение гипоаллергенной диеты с учетом непереносимости пищевых аллергенов.

Белье пациента с нейродермитом должно быть изготовлено из натуральных, неокрашенных волокон, необходимо избегать потливости.

Плавание и купание в хлорированной воде запрещается, вода должна быть адекватной температуры в пределах 25—30 °С, целесообразно использовать мыло, богатое щелочами.

Лекарственная терапия нейродермита проводится длительное время и включает препараты, не дающие побочных эффектов.

Стабилизаторы мембран тучных клеток (см. лечение аллергических ринитов).

Кромолин-натрий назначается с учетом клинико-патогенетического течения нейродермита, т.е. при наличии на его фоне ринита — *ломузол* в виде назального спрея (2 % раствор), конъюнктивита — *оптикром* в виде глазных капель (2 % раствор) через 4—6 или 8 ч в зависимости от необходимости, при пищевой аллергии — *налкром* в виде капсул (100 мг) — 4—5 раз по 1 или 2 капсулы в сутки за 15 мин до приема пищи. Кромолин-натрий — самый безопасный препарат, используя который в комплексе с максимальным устранением причин, провоцирующих нейродермит, можно стабилизировать заболевание.

При пищевой аллергии с легкими проявлениями нейродермита достаточно эффективен *задитен (кетотифен)*, обладающий инталоподобным противовоспалительным и антигистаминным действием в виде курса до 3—5 нед. Задитен (кетотифен) принимают в дозе — 1 капсула, или 1 таблетка с одной полоской (1 мг), или 2 мл сиропа. Обладает 50 % биодоступностью, максимальная концентрация в плазме в пределах 2—4 ч, связывание с белками составляет 75 %, выделяется из организма за 21—48 ч. Как антигистаминное средство первого поколения опасен при вождении автомобиля и при выполнении другой работы в результате миелорелаксирующего эффекта.

В связи с этим врачи часто отдают предпочтение антигистаминному средству второго поколения — *klarитину* — 1 табл. (10 мг) или *эбастину (кестину)* — 1 табл. (10 мг) один раз в сутки.

Исходя из нашего опыта, можно отметить, что проявления нейродермита часто имеют непредсказуемый характер и, несмот-

ря на наличие достаточно гибкой и эффективной терапии с помощью стабилизаторов мембран тучных клеток, антигистаминных средств, обратное развитие отдельных кожных проявлений может задерживаться при тенденции к трансформации в экзематозные проявления. Наличие даже остаточных явлений нейродермита (в виде гиперемии кожи) часто сопровождается сильным зудом кожных покровов. При механическом почесывании на холинергической основе не только поддерживаются эти изменения, но даже провоцируется появление новых элементов.

Попытка избавиться от зуда с помощью *специальных общегигиенических лечебных ванн* (углекислых, радоновых, слабощелочных), иглорефлексотерапии — часто только временная мера.

Поэтому заслуживает внимания местное применение *антигистаминных средств* в виде аэрозолей *аллергодила* или *гистимета*.

Следует отметить, что при аллергическом дерматите с локальными реакциями и локальным зуде, развившимся после соприкосновения с гусеницами или после укуса москитов, мошек, комаров, местное нанесение аллергодила или гистимета снимает зуд и способствует обратному развитию местных реакций в течение двух суток.

В качестве вынужденной терапии на альтернативной основе при зудящих высыпаниях рекомендуется периодически использовать *местные кортикостероиды* в виде мазей, кремов, лосьонов: *флуцинар* (в 1 г содержится 250 мкг флуоцинолона ацетонида), *целестодерм-В* (в 1 г 1 мг бетаметазона валерата), *ультралан* (в 1 г 25 мг флуокортолона моногидрата и 25 мг флуокортолона капроата), *лоринден* (в 1 мл 200 мкг флуметазона пивалата), *гидрокортизон* (в 1 г 10 мг гидрокортизона ацетата), *элоком* (в 1 г 1 мг мометазона фууроата).

Среди глюкокортикоидов мы отдаем предпочтение элокому, который, как и гидрокортизон, не содержит фтора, однако в отличие от гидрокортизона и других подобных препаратов обладает крайне малой биодоступностью — практически не всасывается, не обладает системными эффектами, применяется один раз в сутки. Однако и данный препарат нецелесообразно использовать беременным женщинам.

Показаны *физиотерапия*: УФО пораженных участков кожи в фазе затухающего обострения, иглорефлексотерапия; лечебная физкультура; санаторно-курортное лечение.

При наличии пищевой аллергии или изменений со стороны желудочно-кишечного тракта — см. лечение пищевой аллергии.

Крапивница острая и хроническая. Отек Квинке

Этиология

Крапивница — это реакция волдырного типа (экссудативная, бесполостная), которая может возникать остро или замедленно. Развитие крапивницы на аллергической основе чаще наблюдается как проявление лекарственной (пенициллин, стрептомицин, амидопирин, анальгин, новокаин, сульфазол, витамин В₁), пищевой (употребление куриных яиц, цельного молока, рыбы, алкогольных напитков и др.), инсектной, пыльцовой, гельминтной сенсибилизации.

Патогенез

Крапивница может развиваться на аллергической (немедленный, реактивный, и замедленный, клеточный, тип), аутоиммунной и ложноаллергической основе.

В зависимости от течения и проявлений крапивница делится на: острую; острую ограниченную гигантскую (отек Квинке); хроническую рецидивирующую; солнечную (ультрафиолетовую); холодовую (криоглобулиновую); контактную (фитодерматит, гусеничный дерматит); пигментную; детскую.

Развитие крапивницы на ложноаллергической основе чаще связано с вегетативной дисфункцией холинергического типа, на фоне которой наряду с избытком ацетилхолина наблюдается повышенная либерация гистамина, провоцируемая рядом неспецифических факторов, раздражителей.

Клинические проявления

Крапивница характеризуется зудом и жжением кожи на фоне появления волдырей. Сыпь может быть размером с копеечную монету или представлять собой сливающиеся отдельные обширные очаги неправильной формы. Если крапивница длится более 3 мес, ее называют хронической.

При гигантской крапивнице — отеке Квинке отек распространяется на глубоко лежащие отделы кожи и подкожной клетчатки. Ангионевротический отек Квинке, как и крапивница, наряду с кожей может локализоваться на слизистых оболочках, нарушая функцию различных органов и систем. При отеке гортани возможно затруднение дыхания вплоть до асфиксии, при локализации на слизистых оболочках других органов — дизурические явления, симптомы острого гастроэнтерита, непроходимости кишечника. Отек Квинке, как и крапивница, держится от нескольких часов до нескольких суток и исчезает бесследно. При пищевой аллергии, глистной инвазии, непереносимости ацетилсалициловой кислоты, бензоата натрия, пищевых добавок, как и при

вегетативной дисфункции с холинергическими реакциями, они могут принять рецидивирующее, хроническое течение.

При **хронической крапивнице**, в отличие от острой, возникают периваскулярные лимфоидные инфильтраты с последующим развитием акантоза (гиперпигментации кожи в коленных, локтевых, пахобедренных и межъягодичных складках), гиперкератоза.

Наряду с этим при крапивнице могут наблюдаться волдыри, оставляющие после себя гиперпигментацию в связи с гиперергической реакцией с образованием пузырей, наполненных геморрагическим содержимым. Это обусловлено острой вазопатией, лимфопатией сосочкового слоя дермы с высокой проницаемостью стенок сосудов.

Контактные крапивницы — появление волдырей после соприкосновения с крапивой, кактусом, плющом, косметическими средствами, дезодорантами, содержимым ворсинок гусениц (особенно из семейства волнянок), солями никеля, синтетическими материалами, латексом и др.

Контактная крапивница характеризуется локализованными высыпаниями в местах контакта с аллергеном или гистаминолибераторами вплоть до развития гигантской крапивницы — отека Квинке. Возможно развитие анафилактикоидных реакций.

При **распространенной, генерализованной, крапивнице** прослеживаются общие реакции, как и при токсидермии, — резкое повышение температуры тела до 38—39 °С, гематологические сдвиги, возможны паренхиматозные изменения.

Атипичная разновидность острой и контактной крапивницы — холинергическая, механическая крапивница, которая возникает при механическом раздражении — в процессе исследования характера дермографизма, при механическом раздражении деталей одежды и проявляется реакциями волдырного типа.

При **детской крапивнице** мелкие волдыри возникают на фоне экссудативного диатеза, повышенной чувствительности к ряду пищевых продуктов.

Дифференциальный диагноз

У молодых людей (чаще мужчин) необходимо отличать холинергическую крапивницу от вторичной эритромелалгии, вторичного вазомоторного невроза, который развивается на основе ангиопатических расстройств с усиленным сбросом через артериовенозные анастомозы потоков артериальной крови при физических, эмоциональных нагрузках, воздействии низких температур, изменении положения тела (Г.Р. Табеева, 1991). Этому состоянию часто сопутствуют эндартериит, флебитические расстройства, диабет. Мы наблюдали эритромелалгию на фоне эмоциональной лабильности у практически здоровых людей на момент обследования.

Приступам эритромелалгии сопутствует чувство жжения, глущей боли кожных покровов, выраженной, часто диффузной гиперемии их с цианотичным оттенком симметричного характера на конечностях или туловище с гипергидрозом. Эритромелалгия может развиваться как острый криз и быстро проходить или затягиваться на более продолжительное время.

Дифференцировать аллергическую крапивницу целесообразно с аллергическими поверхностными васкулитами, в частности с простой пурпурой, которая на начальных этапах развития может проявляться ограниченными багрово-красными (эритематозными) пятнами, иногда сливающимися между собой.

На фоне подобных пятен, часто расположенных симметрично на разгибательных поверхностях, могут возникать уртикарные зудящие элементы.

В отличие от крапивницы подобные высыпания при надавливании не исчезают и в динамике претерпевают изменения: вначале синюшно-багровые, затем коричневые, желто-зеленые, исчезая бесследно или оставляя после себя стойкую пигментацию на коже.

Острую крапивницу с проявлениями в местах высыпаний кровоизлияний дифференцируют с пигментной крапивницей, которая является частью (составным целым) мастоцитоза. Мастоцитоз обусловлен пролиферацией мастоцитов в виде ограниченных участков (кожная форма) или в виде системных поражений (кожно-висцеральная форма). Пигментная крапивница может проявляться множеством мелких округлых красновато-бурых пятен или возвышающихся папул, имеющих тенденцию к слиянию, слегка зудящих и симметрично разбросанных на кожных покровах. При потирании этих высыпаний пальцем или шпателью они становятся более яркими и отечными вследствие раздражения мастоцитов и выброса ими биологически активных веществ (феномен трения Уны—Дарье).

При дифференциальной диагностике аллергической и ложноаллергической крапивницы следует иметь в виду, что при последней часто выявляются заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы; нет повышения содержания специфических IgE; нет улучшения при голодании или при проведении гипоаллергенной диеты; не оказывают положительного влияния на проявления-регрессию крапивницы антигистаминные препараты. Дифференцировать их позволяет билирубиновый тест, сущность которого заключается в том, что при ложноаллергической крапивнице достоверно возрастают параметры билирубина на 3-и—5-е сут голодания (В.И. Пыцкий, 1999).

Лечение

1. Устранение контакта с аллергеном.

2. Гипоаллергенная диета, включая прием энтеросорбентов (активированный уголь, или белосорб, до 12—18 г в сутки, или пектины).

3. Антигистаминные средства — кларитин или эбастин (10 мг 1 раз в сутки, при необходимости до 2—3 нед) либо задитен — 1 табл. (1 мг) 2 раза в сутки в случаях подозрения на пищевую аллергию с курсом лечения при необходимости до 1—2 мес. Если кетотифен вызывает выраженный седативный эффект, то вместо одной таблетки назначается 1/2 таблетки 2 раза в сутки. Не следует принимать водителям и другим лицам, в работе которых требуется повышенное внимание и высокая физическая активность, а также беременным женщинам.

4. В случаях отека гортани, абдоминального синдрома подкожно вводят 0,5 мл 0,1 % раствора адреналина и 1 мл 5 % раствора эфедрина. Показан солу-медрол — 30—90 мг или гидрокортизон гемисукцинат — 125 мг внутривенно капельно или внутримышечно.

При отеках Квинке с локализацией в области гортани дополнительно требуется дегидратационная терапия: 2 мл лазикса (при отсутствии аллергии к группе сульфаниламидов) с 20 мл 20 % раствора глюкозы внутривенно. При нарастании асфиксии и отсутствии эффекта от проводимой терапии показана трахеостомия.

5. Для улучшения микроциркуляции и снижения проницаемости сосудистой стенки можно назначать аскорбиновую кислоту и глюконат кальция.

6. При хронической крапивнице следует тщательно обследовать больного для выявления сопутствующих заболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы (включая энтеропатии) и др. Дополнительное может быть рекомендована гипосенсибилизирующая терапия — внутривенное введение 100 мг 5 % раствора аминокaproновой кислоты в изотоническом растворе хлорида натрия 1 раз в сутки 5 раз (при отсутствии угрозы ДВС-синдрома, повышения других факторов свертывания крови), или тиосульфата натрия — до 20 мл 30 % раствора через день 5 раз, или гистаглобулина подкожно по схеме 0,2—0,4—0,6—0,8—1,0 мл через день, а затем через 4—5 дней до 2 мл 5 раз.

7. Для борьбы с зудом можно рекомендовать местное применение аэрозолей аллергодила или гистимета (особенно при контактной несистемной крапивнице) или протирание 0,5—1 % раствором ментола, 1 % раствором лимонной кислоты или 1 % раствором питьевой соды (бикарбоната натрия). Противозудным

действием и выраженным местным противовоспалительным эффектом обладают глюкокортикостероиды в виде мази или крема (элоком — 1 раз в сутки, наносить на наиболее воспаленные участки кожи), радоновые ванны или иглорефлексотерапия.

ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Плановая вакцинация населения — необходимая мера защиты от опасных для жизни человека инфекций, т.е. инфекций, предупреждаемых (управляемых) с помощью средств специфической профилактики.

Для этой цели используются различные вакцины. Это бактериальные анатоксины (столбнячный или дифтерийный), убитые бактериальные (КДС и АКДС), живые, ослабленные бактериальные вакцины (туберкулеза — БЦЖ, полиомиелита, коклюша), вирусные вакцины (гриппа, оспы, кори, краснухи, бешенства, паротита).

Вакцинация населения осуществляется в соответствии с календарем профилактических прививок (приложение 1 к приказу Минздрава РБ № 01 от 02.01.95) против туберкулеза, полиомиелита, коклюша, дифтерии, столбняка, кори, эпидемического паротита (в строго определенные возрастные сроки).

В приложении № 3 к приказу Минздрава РБ № 01 от 02.01.95 оговорен перечень медицинских противопоказаний к иммунизации населения. Что касается перечня аллергических заболеваний, то при проведении профилактических прививок абсолютным противопоказанием является анафилактический шок, развивающийся в течение 24 ч после прививки. При сенсibilизации к яичному белку с проявлением генерализованных реакций (крапивницы, затрудненного дыхания, отеков Квинке, угрозы шока) вакцины, приготовленные с использованием куриных вибрионов, не применяются. Не используются для проведения профилактических прививок вакцины, содержащие антибиотики, лицам с сенсibilизацией к ним. Наряду с этим ряд аллергических заболеваний и состояний (аллергические реакции, астма, поллиноз, сенная лихорадка, медикаментозная аллергия, дерматозы, экзема) не являются противопоказанием для иммунизации.

Это обязывает средний медицинский персонал и врачей при проведении профилактических прививок строго выполнять «Положение о порядке регистрации и расследования осложнений после вакцинации» (приложение № 4 к приказу Минздрава Республики Беларусь № 01 от 02.01.95).

В соответствии с этим положением аллерголог, привлекаемый к консультации, в подобных случаях имеет право давать заключение, согласованное с комиссией, так как в соответствии с вышеприведенным приказом на каждый случай поствакцинальной реакции (ПВР) создается по распоряжению начальника областного (городского) управления здравоохранения комиссия, которая расследует ПВР, и результаты расследования оформляются в виде акта с вынесением медицинского заключения.

Порядок расследования ПВР регламентируется рядом документов, включая рекомендации ВОЗ (1991).

Этиопатогенез

Поствакцинальные реакции — это нарушения здоровья, которые развиваются как следствие иммунизации — комплексного воздействия различных антигенов в составе вакцины. ПВР включаются в систему эпиднадзора. Их необходимо дифференцировать со случайными — совпавшими с иммунизацией побочными реакциями. В систему эпиднадзора включаются:

- 1) все случаи лимфаденитов после введения вакцины БЦЖ;
- 2) все абсцессы в месте введения вакцины;
- 3) все летальные исходы, связанные с вакцинацией;
- 4) все случаи госпитализации, связанные с вакцинацией;
- 5) другие тяжелые и необычные нарушения, которые возникли в течение месяца после вакцинации.

ПВР квалифицируются в зависимости от причины, приведшей к ним; при этом должны исключаться (при тщательном расследовании): технические причины (ошибки), повлекшие к развитию ПВР (различные технические нарушения при выполнении прививок); случайные совпадения — реакции, не связанные с вакцинацией; ПВР, обусловленные самой вакциной.

ПВР, связанные с самой вакциной, могут быть: 1) неспецифическими, возникающими на комплекс различных антигенов в составе вакцин в виде кратковременных местных (покраснение в точке введения) и общих пирогенных реакций (особенно на вирусные вакцины); 2) специфическими, связанными с иммунодефицитом в системе Т-иммунитета с появлением картины инфекционного заболевания, провоцируемого «возбудителем» — живой ослабленной вакциной, используемой при иммунизации; 3) в виде аллергических реакций, вероятность которых прогнозируется у предрасположенных лиц. Кстати, при развитии ПВР аллергического генеза имеет важное значение природа используемых вакцин в процессе иммунизации населения. Бактериальные анатоксины практически не вызывают ПВР аллергического генеза (или вызывают крайне редко). Чаще возникают подобные реакции при применении убитых или живых бактериальных вакцин.

При этом отмечается, что большинство ПВР, связанных непосредственно с вакциной, обычно имеет легкий характер и протекает непродолжительно. Наиболее часто встречаются местные реакции в точке введения вакцины в виде покраснения (до 10%) и значительно реже системные реакции в виде повышения температуры тела и появления сыпи. Лимфадениты после введения вакцины БЦЖ наблюдаются в 0,1—4,3% случаев (ВОЗ, 1998).

Клинические проявления

Как отмечает Н.В. Адрианова (1999), у атопиков иммунные ПВР могут перейти в аллергические вследствие готовности В-лимфоцитов, плазмоцитов к избыточному образованию IgE, готовности к развитию реакций по немедленному типу.

У лиц с сенсибилизацией к белкам яиц могут развиваться аллергические реакции с проявлением сывроточноподобной реакции (Е.С. Брусиловский, 1977), анафилактического шока и др. (Н.В. Адрианова, 1999) при использовании вакцин, приготовленных на основе куриных вибрионов. Сывроточноподобные реакции чаще возникают на 8—16-е сут после вакцинации. При проведении противокклюшной вакцинации возможно развитие (на фоне сывроточноподобной реакции) изменений со стороны центральной нервной системы с признаками энцефалопатии, обострений в течении БА или появления впервые приступов БА (Н.В. Адрианова, 1999).

Диагноз и дифференциальный диагноз

Диагностика ПВР осуществляется на основании аллергологического анамнеза, клинических данных с участием ряда специалистов в соответствии с существующими приказами, с учетом проводимого эпиднадзора за возникновением ПВР. В рекомендациях семинара ВОЗ от 30—31 октября 1991 г., посвященного «стандартизации определения случаев, подлежащих регистрации, для мониторинга поствакцинальных реакций», ПВР аллергического генеза рассматриваются в рубрике 3, именуемой «Другие побочные реакции» (Приложение А), в которой перечисляются: 1. Аллергические реакции в виде 1) высыпаний на коже (крапивница, экзема); 2) затруднений дыхания; 3) отека Квинке или генерализованного отека; 2. Анафилктоидные реакции... 3. Анафилактический шок.

В рубрике «Другие побочные реакции» рассматриваются также: 4) артралгия; 5) генерализованная БЦЖ-инфекция, «диссеминированный БЦЖит»; 6) лихорадка; 7) гипотензивно-гипореспонсивный синдром (шок, коллапс); 8) остеит (остеомиелит); 9) длительный плач; 10) сепсис; 11) синдром токсического шока, т.е. целый ряд ПВР, которые требуют дифференциальной диагностики.

Профилактика

Главные профилактические мероприятия: 1) строгое соблюдение положений об организации и проведении профилактических прививок с учетом перечня медицинских противопоказаний к иммунизации населения; 2) усовершенствование вакцин в направлении снижения их сенсибилизирующей активности; 3) углубленное обследование пациентов и выявление среди них лиц с наличием вероятного риска возникновения ПВР при проведении иммунизации, в частности детей с иммунодефицитным состоянием и наличием атопического нейродермита, вакцинация которых живыми вакцинами требует повышенного внимания, или детей с БА, вакцинация которых противокклюшной вакциной нецелесообразна.

Вакцинация атопиков может проводиться только в период ремиссии заболевания, интервалы между прививками должны быть не менее двух месяцев.

Лицам с высоким риском развития ПВР в ряде случаев целесообразно предварительное тестирование на переносимость вакцины. С этой целью 0,1 мл вакцины, разведенной в 10 раз, вводят подкожно в область плеча и при отсутствии местной и общей реакции через 5 сут вводят полную дозу.

Лечение

При возникновении ПВР лечение осуществляется с учетом вида и выраженности аллергической реакции. При ПВР аллергического генеза с легким течением проводится гипосенсибилизирующая терапия с применением антигистаминных средств, энтеросорбентов, гипоаллергенной диеты. При анафилактическом шоке объем неотложной помощи — см. Анафилактический шок, при отеке Квинке — см. Крапивница острая и хроническая. Отек Квинке.

Приложение

ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ

Специализированная аллергологическая помощь населению в Республике Беларусь практически начала оказываться с конца 1960 г. — с момента организации аллергологических кабинетов — главного структурного подразделения аллергологической службы.

Врач-аллерголог получил реальную возможность осуществлять диагностику аллергических заболеваний и эффективное лечение больных с аллергопатологией с помощью аллергенов как диагностических препаратов и аллергенов как лечебных препаратов, разрешенных Фармкомитетом к практическому применению, без наличия которых оказывать квалифицированную аллергологическую помощь населению невозможно.

В Республике Беларусь с начала 70-х годов на регулярной основе начала осуществляться в Белорусском институте усовершенствования врачей последипломная подготовка врачей-аллергологов, с конца 70-х — начала 80-х годов в последипломном обучении врачей-аллергологов и в подготовке научных кадров важную роль играют преподаватели и научные сотрудники Витебского медицинского института (в 1991 г. Д.К. Новиковым издано справочное пособие «Клиническая аллергология»).

Это позволило разработать перечень документов по организации аллергологической службы и регламентации работы практического врача-аллерголога.

Аллергологический кабинет

1. Общие положения

1.1. Аллергологический кабинет (АК) является структурным подразделением областной, городской, центральной районной больницы, обеспечивающим специализированную медицинскую помощь больным с аллергическими заболеваниями.

1.2. В своей деятельности АК использует все лечебно-диагностические возможности учреждения, на базе которого организуется.

1.3. Территория обслуживания АК определяется органами здравоохранения и зависит от численности населения региона и наличия специалиста-аллерголога.

1.4. Основными задачами кабинета являются:

1.4.1. Оказание специализированной медицинской помощи больным аллергическими заболеваниями.

1.4.2. Оказание консультативной помощи лечебно-профилактическим учреждениям, расположенным в районе деятельности кабинета, организационно-методической помощи в профилактике, диагностике и лечении больных.

1.4.3. Разработка и проведение мероприятий по профилактике аллергических заболеваний, выявлению больных и улучшению качества оказываемой медицинской помощи.

1.5. Заведующим АК и ведущим специалистом-аллергологом в регионе обслуживания является врач-аллерголог.

1.6. АК организуется в соответствии с перечнем необходимых для этой цели помещений, оснащения, штатного расписания (пункты 2, 3, 10).

1.7. Организационно-методическая работа АК предусматривает блок общих задач, порядок направления пациентов, обследование их, диспансерное наблюдение, лечение, реабилитацию больных аллергологического профиля, включая организацию астма-центров и астма-школ, ведение медицинской документации и оказание неотложной доврачебной и врачебной помощи при аллергических заболеваниях, угрожающих жизни пациента.

1.8. В работе АК важную роль играют смежные специалисты (оториноларинголог, дерматолог), которые принимают участие в проведении лечебной и реабилитационной работы у больных с аллергическими заболеваниями верхнего отдела дыхательного тракта и при поражении кожных покровов.

1.9. Работа медицинской сестры АК требует специальной подготовки (курсы усовершенствования, обучение на рабочем месте) по вопросам аллергологии, иммунологии, а также по организационно-методической работе, включая участие в системе астма-школы, аллергия-школы.

2. Перечень помещений

Для организации учета, приема, аллергологического тестирования, включая проведение провокационных тестов с аллергенами, проведения гипосенсибилизирующей терапии, оказания неотложной помощи, для обследования узкими специалистами необходимо выделить следующие кабинеты:

2.1. Регистратура для оперативного учета первичных больных и групп диспансерного учета с использованием персонального компьютера, хранения всей документации, предусмотренной для АК, а также методической литературы, памяток для больных и др.

2.2. Кабинет для приема больных врачом-аллергологом.

2.3. Кабинет для работы узких специалистов (ЛОР-врач, дерматолог).

2.4. Процедурная, оборудованная вытяжным шкафом, — для аллергологического тестирования, проведения специфической иммунотерапии, оказания неотложной помощи, забора крови и других субстратов для исследования.

2.5. Специализированный кабинет для проведения провокационных интраназальных, ингаляционных и др. проб.

2.6. Материальная — для хранения аллергенов, лекарственных веществ, спейсеров, пикфлоуметров и др.

3. Примерный перечень оснащения

3.1. Мебель медицинская.

3.1.1. Стол для врача-аллерголога.

3.1.2. Стол для медицинской сестры.

3.1.3. Стол для проведения диагностических проб.

3.1.4. Стол для приготовления разведений аллергенов и проведения специфической иммунотерапии.

3.1.5. Две кушетки смотровые.

3.1.6. Одна кушетка для процедурной.

3.1.7. Два шкафа для хранения бинтов, ваты, инструментария.

3.1.8. Шкаф-сейф для хранения сильнодействующих медикаментов.

3.1.9. Два холодильника для хранения аллергенов (для диагностики и лечения), сывороток, крови.

3.2. Аппараты и приборы.

3.2.1. Аппарат для искусственной вентиляции легких (портативный).

3.2.2. Пикфлоуметры (5).

3.2.3. Spiрограф.

3.2.4. Ингалятор аэрозольный.

3.2.5. Облучатель бактерицидный настенный.

3.2.6. Передвижная бактерицидная лампа.

3.2.7. Пневмотахометр, пневмоскоп.

3.2.8. Секундомер.

3.2.9. Тонометр.

3.2.10. Термометр настенный.

3.3. Медицинский инструментарий:

3.3.1. Иглы для прик-теста.

3.3.2. Жгут резиновый.

3.3.3. Роторасширитель.

3.3.4. Скальпель.

3.3.5. Скарификаторы.

3.3.6. Шпатели деревянные.

3.3.7. Шприцы одноразовые (1,0; 2,0; 5,0; 10,0; 20,0), иглы к

ним.

3.3.8. Ножницы для перевязочного материала.

3.3.9. Пинцет анатомический.

3.3.10. Фонадоскоп.

3.3.11. Языкодержатель.

3.4. Предметы ухода за больным:

3.4.1. Лента измерительная.

3.4.2. Подушка кислородная.

3.4.3. Пузырь для льда.

3.4.4. Пипетки глазные.

3.4.5. Стаканчики для приема лекарств.

3.4.6. Лоток эмалированный почкообразный.

3.4.7. Термометр медицинский.

3.5. Посуда и прочие предметы:

3.5.1. Банки стеклянные для термометров и шпателей.

3.5.2. Ведро педальное.

3.5.3. Кювета эмалированная.

3.5.4. Таз эмалированный.

3.5.5. Штативы для пробирок.

3.6. Аллергены для диагностики и лечения, жидкость для их разведения.

3.7. Набор для оказания помощи больным анафилактическим шоком.

3.8. Медикаменты в аллергологическом процедурном кабинете:

3.8.1. Антигистаминные препараты в драже, таблетках (перитол, фенкарол, кларитин, зиртек), для парентерального введения (супрастин, тавегил, димедрол и др.).

3.8.2. Бронхолитические препараты для приема внутрь (эуфиллин, солутан), в ампулах для инъекций (эуфиллин), дозированных аэрозолях (беротек, сальбутамол, беродуал и др.).

3.8.3. Глюкокортикостероиды в таблетках (метилпреднизолон), мазях для наружного применения (гидрокортизоновая, флуцинар, элоком и др.), глазных каплях (суспензия гидрокортизона, суспензия дексаметазона, офтан-дексон и др.), в аэрозолях дозированных (альдецин, будезонид, ингакорт), в ампулах для парентерального введения (солу-медрол, преднизолон, дексазон).

3.8.4. Сосудосуживающие капли в нос (галазолин, нафтизин и др.).

4. Организационно-методическая работа

4.1. Штатное расписание аллергологического кабинета составляется и утверждается руководителем учреждения.

4.2. Врач-аллерголог организует работу кабинета согласно положению о враче-аллергологе.

4.3. В лаборатории учреждения, где организован аллергологический кабинет (отделение), целесообразно возложить на од-

ного из врачей-лаборантов работу по лабораторной диагностике аллергических заболеваний.

4.4. Расчетные нормы нагрузки врачей-аллергологов в амбулаторно-поликлинических условиях устанавливаются руководителем учреждения по согласованию с профсоюзным комитетом.

4.5. Медицинские сестры выполняют работу, предусмотренную в положении о медицинской сестре аллергологического кабинета.

4.6. Перечень документации аллергологического кабинета:

4.6.1. Статистический талон для регистрации заключительных диагнозов (ф. 025-2/у).

4.6.2. Медицинская карта амбулаторного больного (ф. 025/у).

4.6.3. Журнал учета процедур (ф. 029/у).

4.6.4. Контрольная карта диспансерного наблюдения (ф. 030/у).

4.6.5. Карта аллергологического обследования (Приложение 6 — ф. 0134).

4.6.6. Журнал учета санитарно-просветительной работы, в том числе работы в астма-школе (ф. 038/у).

4.6.7. Дневник работы врача поликлиники (амбулатории), диспансера, консультации (ф. 039/у).

4.6.8. Программа лечения больного бронхиальной астмой.

5. Порядок направления больных в аллергологический кабинет

Направление больных к аллергологу могут осуществлять терапевты, пульмонологи, дерматологи, оториноларингологи и др.

При направлении в аллергологический кабинет необходимы следующие документы:

5.1. Подробная выписка из амбулаторной карты с указанием диагноза и сопутствующих заболеваний, а также клинических проявлений заболевания.

5.2. Результаты лабораторных исследований:

5.2.1. Клинический анализ крови.

5.2.2. Общий анализ мочи.

5.2.3. Анализ кала (копрология) (для больных с кожными проявлениями).

5.2.4. Анализ кала на яйца глистов и простейшие (для больных с кожными проявлениями, эозинофилией).

5.2.5. Биохимические исследования (сахар крови, билирубин, холестерин, печеночные пробы, электролиты сыворотки крови, мочевая кислота) по показаниям.

5.3. Рентгенограмма грудной клетки и придаточных пазух носа (для больных с заболеваниями органов дыхания).

5.4. Бактериологическое и микроскопическое исследование бронхиального секрета (мокроты) (для больных с заболеваниями органов дыхания).

5.5. Заключение специалистов (оториноларинголога, стоматолога, гинеколога и др.) по показаниям, при наличии патологии.

5.6. ЭКГ.

5.7. Исследование функции внешнего дыхания (для больных с заболеваниями органов дыхания).

5.8. Обследование желудочно-кишечного тракта (для больных с кожными проявлениями).

6. Методы исследования, применяемые в аллергологическом кабинете

6.1. Сбор аллергологического анамнеза.

6.2. Кожные тесты:

— капельные;

— уколом (прик-тесты);

— скарификационные;

— внутрикожные;

— аппликационные.

6.3. Экспозиционные тесты.

6.4. Провокационные аллергические пробы:

— конъюнктивальные;

— назальные;

— ингаляционные;

— подъязычные;

— провокационные пробы с пищевыми аллергенами.

6.5. Тест торможения естественной миграции лейкоцитов по А. Д. Адо.

6.6. Пробы с физической нагрузкой при холинергической крапивнице, для диагностики бронхиальной астмы и т.д.

6.7. Провокационные ингаляционные тесты (ацетилхолиновый, гистаминовый).

6.8. Пробы с бронхолитиками при бронхиальной астме (беротек, сальбутамол).

6.9. Оценка ФВД, пикфлоуметрия.

6.10. Лабораторные методы специфической диагностики (определение аллерген-специфического IgE, базофильный тест Шелли и др.).

7. Методы лечения, применяемые в аллергологическом кабинете

7.1. Специфическая терапия:

— меры по элиминации аллергенов;

— специфическая иммунотерапия.

7.2. Подбор гипоаллергенной и элиминационной диеты.

7.3. Неспецифическая патогенетическая и симптоматическая терапия. Врач аллергологического кабинета применяет и другие

общеклинические методы диагностики и лечения, привлекая по показаниям других специалистов.

8. Расчет потребности аллергенов

При составлении заявки на аллергены необходимо исходить из следующей потребности:

8.1. Для специфической диагностики на каждого первичного больного 0,2 мл каждого аллергена в концентрации 10 000 PNU.

Например: для специфической диагностики 500 первичных больных требуется: аллергена из домашней пыли — 0,2 мл × 500 = 100 мл, т.е. 100 мл аллергена из домашней пыли каждой серии. Смесь аллергенов из пыльцы деревьев — 0,2 мл × 500 = 100 мл и т.д.

8.2. Для специфической иммунотерапии суммарное количество расходуемых смесей аллергенов в концентрации 10 000 PNU — (4,5—5 мл на курс).

Например: на курс СИТ пыльцовыми аллергенами на одного больного из пыльцы березы 10 000 PNU — 1,2 мл;

ольхи 10 000 PNU — 1,2 мл;

лещины 10 000 PNU — 1,2 мл;

дуба 10 000 PNU — 1,2 мл;

на одного больного соответственно 4,8 мл.

Из пыльцы злаковых на одного больного:

аллергена из пыльцы тимopheевки — 1,0 мл;

ежи — 1,0 мл;

мятлика — 1,0 мл;

овсяницы — 1,0 мл;

лисохвоста — 1,0 мл;

всего 5,0 мл;

на 50 больных на курс — 50 мл каждого и т.д. (всего 250 мл).

9. Функциональные обязанности медицинской сестры

9.1. На должность медицинской сестры процедурного аллергологического кабинета назначается медсестра, имеющая стаж работы не менее 3 лет, прошедшая подготовку по клинической аллергологии на специальных курсах или на рабочем месте.

9.2. Медицинская сестра непосредственно подчиняется заведующему терапевтическим отделением поликлиники и выполняет необходимые диагностические и лечебные мероприятия, назначенные врачом-аллергологом.

9.3. Назначение и освобождение от исполнения обязанностей медсестры осуществляется в установленном порядке главным врачом учреждения.

9.4. Медицинская сестра руководствуется положением о лечебно-профилактическом учреждении, в состав которого входит аллергологический кабинет, положением об указанном кабинете.

9.5. Медицинские сестры процедурного аллергологического кабинета должны владеть методами специфической аллергологической диагностики и специфического лечения:

- проводить кожные аллергологические пробы;
- осуществлять специфическую иммунотерапию;
- готовить разведения аллергенов;
- обеспечивать правильное хранение и использование аллергенов и их разведений для диагностики и лечения;
- выполнять назальные и конъюнктивальные провокационные тесты;
- участвовать в проведении ингаляционных тестов;
- выполнять исследования функциональных показателей внешнего дыхания;
- осуществлять забор крови для аллергологических и иммунологических исследований.

Графиком работы медицинской сестры процедурного кабинета должно быть предусмотрено время для приготовления разведений аллергенов для диагностики и лечения.

9.6. Медицинская сестра помогает врачу на амбулаторном приеме, оформляя соответствующую документацию, ведет простейшую статистическую обработку материала, следит за состоянием архива, проводит санитарно-просветительную работу.

Аллергологическое отделение многопрофильной больницы

1. Общие положения

1.1. Аллергологическое отделение является самостоятельным структурным подразделением многопрофильной больницы, имеющей отделение интенсивной терапии, анестезиологии и реанимации (ОИТАР).

1.2. Отделение в своей деятельности использует все лечебно-диагностические и вспомогательные подразделения больницы, в составе которой оно организовано.

1.3. Аллергологическое отделение возглавляет врач-аллерголог, прошедший подготовку (ординатура, цикл специализации) по разделу «Аллергология и иммунология», со стажем работы по специальности не менее 3 лет.

1.4. Штаты медперсонала аллергологического отделения утверждаются руководителем учреждения.

1.5. Отделение оснащается оборудованием и аппаратурой в соответствии с действующим табелем оснащения для аллергологических отделений.

1.6. Отделение имеет необходимые помещения для проведения всего объема работы, включая специфическую диагностику

и лечение. Помещения должны отвечать санитарно-гигиеническим нормам.

1.7. Направление больных на плановое стационарное лечение в аллергологическое отделение осуществляется врачами аллергологических кабинетов, врачами-терапевтами и другими специалистами. Порядок госпитализации определяется местными органами здравоохранения.

2. Задачи и функции

2.1. Основными задачами аллергологического отделения являются:

— оказание специализированной помощи больным с тяжелыми клиническими проявлениями аллергических заболеваний, которые не корригируются методами лечения в амбулаторных условиях аллергологического кабинета;

— проведение дифференциальной и специфической диагностики у больных с неустановленным в аллергологическом кабинете диагнозом;

— консультации и оказание специализированной медицинской помощи клиническим отделениям больницы (хирургическим, ЛОР и т.д.) в лечении больных с аллергическими заболеваниями и профилактике тяжелых аллергических осложнений.

2.2. В соответствии с основными задачами аллергологическое отделение оказывает диагностическую и лечебную помощь больным со следующими аллергическими заболеваниями:

2.2.1. Бронхиальная астма (аллергическая и неаллергическая).

2.2.2. Аллергический риносинусит, конъюнктивит.

2.2.3. Аллергические поствакцинальные осложнения.

2.2.4. Поллиноз.

2.2.5. Крапивница и ангионевротический отек Квинке.

2.2.6. Атопический дерматит.

2.2.7. Лекарственная аллергия.

2.2.8. Пищевая аллергия.

2.2.9. Аллергические реакции на укусы насекомых.

2.2.10. Сывороточная болезнь и др. иммунологическая патология.

2.2.11. Экзогенный аллергический альвеолит.

2.2.12. Эозинофильная пневмония.

2.3. Осуществляет преемственность в лечении и диспансеризации больных аллергическими заболеваниями с лечебными учреждениями района обслуживания, аллергологическим кабинетом.

2.4. Является базой для повышения профессионального уровня врачей и медсестер аллергологических кабинетов (в районе обслуживания больницы) на рабочем месте, сотрудники отделе-

ния также проводят обучение медицинских работников всех профилей оказанию экстренной помощи больным с аллергическими реакциями.

3. Примерный перечень инструментальных, лабораторных и аппаратных исследований, необходимых для обследования больных в аллергологическом отделении

3.1. Исследования, проводимые врачом АО

3.1.1. Провокационные тесты с аллергенами:

- назальные;
- конъюнктивальные;
- бронхиальные.

3.1.2. Провокационные ингаляционные тесты с ацетилхолином, гистамином, физической нагрузкой.

3.1.3. Исследования ФВД, спирография, пикфлоуметрия.

3.2. Исследования, проводимые медсестрой АО

Кожные тесты с аллергенами, гистамином, ацетилхолином, холодовой и тепловой тесты:

- прик-тесты;
- внутрикожные;
- скарификационные;
- аппликационные (пластырные).

3.3. Исследования, проводимые врачом АО совместно с персоналом кабинета функциональной диагностики больницы:

3.3.1. Ингаляционный тест с бронхолитиками.

3.3.2. Тест с физической нагрузкой при бронхиальной астме, крапивнице и ангионевротическом отеке Квинке.

3.4. В клиничко-диагностической лаборатории больницы:

3.4.1. Клинический анализ крови.

3.4.2. Общий анализ мочи.

3.4.3. Общий анализ мокроты с подсчетом количества эозинофилов.

3.4.4. Анализ мокроты бактериологический с исследованием чувствительности микрофлоры к антибиотикам.

3.4.5. Цитологический анализ мазков со слизистой оболочки носа.

3.4.6. Цитологический анализ содержимого гайморовых пазух при пункции.

3.4.7. Цитологический анализ бронхиального секрета при бронхоскопии.

3.4.8. Бактериологический анализ бронхиального секрета при бронхоскопии с исследованием чувствительности микрофлоры к антибиотикам.

3.4.9. Бактериологический анализ содержимого гайморовых пазух.

3.4.10. Копрологический анализ.

3.4.11. Анализ кала на яйца глистов.

3.4.12. Анализ кала на дисбактериоз.

3.4.13. Биохимический анализ крови.

3.5. *В лаборатории клинической иммунологии:*

3.5.1. Показатели гуморального иммунитета: IgE, IgA, IgM, IgG.

3.5.2. Показатели клеточного иммунитета: ЕАС-РОК, Е-РОК, фагоцитоз, РТМЛ, РБТЛ.

3.5.3. Исследование уровня общего и отдельных компонентов комплемента.

3.5.4. Исследование на СПИД (ИФА).

3.5.5. РДТК, РТМЛ, определение общего и специфического IgE.

3.5.6. РБТЛ с аллергенами.

3.6. *В отделении функциональной диагностики больницы:*

3.6.1. ЭКГ.

3.6.2. ЭКГ с физической нагрузкой.

3.6.3. ФВД.

3.6.4. Ингаляционные тесты с бронхолитиками (совместно с врачом аллергологического отделения).

3.6.5. Тест с физической нагрузкой при бронхиальной астме, крапивнице (совместно с врачом аллергологического отделения).

3.6.6. РЭГ.

3.6.7. УЗИ органов брюшной полости.

3.6.8. Эхокопия сердца.

3.7. *В эндоскопическом отделении больницы:*

3.7.1. Бронхоскопия.

3.7.2. Гастродуоденоскопия.

3.7.3. Колоноскопия.

3.8. *В рентгенологическом отделении больницы:*

3.8.1. Рентгеноскопия органов грудной клетки.

3.8.2. Рентгенография и томография легких.

3.8.3. Рентгенография придаточных пазух носа.

3.8.4. Рентгеноскопия желудка и кишечника.

3.8.5. Ирригоскопия.

3.8.6. Холецистография.

4. Перечень и назначение лечебно-диагностических помещений аллергологического отделения

Кроме помещений, предусмотренных типовым проектом для терапевтического отделения многопрофильной больницы, аллергологическое отделение должно иметь:

4.1. Отдельный процедурный кабинет для проведения кожных тестов с аллергенами и специфической иммунотерапии аллергенами. В том же процедурном кабинете проводится приго-

товление разведений аллергенов для диагностики и лечения. Кабинет должен иметь вытяжной шкаф.

4.2. Отдельный кабинет (типа процедурного) для проведения провокационных назальных, конъюнктивальных, ингаляционных тестов с аллергенами. Кабинет должен иметь вытяжной шкаф.

4.3. Ингаляторий для проведения специфической иммунотерапии аэрозолями аллергенов.

Положение о враче-аллергологе

1. На должность врача-аллерголога назначается врач, имеющий стаж работы в должности терапевта или педиатра не менее 3 лет, прошедший подготовку по клинической аллергологии в клинической ординатуре по специальности «Аллергология» или на цикле специализации по клинической аллергологии.

2. Врач-аллерголог АК непосредственно подчиняется заведующему терапевтическим отделением поликлиники, АО — заведующему отделением.

3. Назначение и увольнение врача-аллерголога осуществляется в установленном порядке главным врачом учреждения.

4. Врач-аллерголог в своей работе руководствуется положениями о лечебно-профилактическом учреждении, об АК и АО и другими официальными документами.

5. В соответствии с задачами аллергологического кабинета врач-аллерголог оказывает консультативную, лечебно-диагностическую помощь больным:

- 5.1. бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести;
- 5.2. крапивницей и отеком Квинке;
- 5.3. поллинозом;
- 5.4. лекарственной аллергией;
- 5.5. пищевой аллергией;
- 5.6. аллергическими реакциями на укусы насекомых;
- 5.7. ложноаллергическими реакциями на воздействие физических факторов;
- 5.8. атопическим дерматитом;
- 5.9. сывороточной болезнью и другой иммунокомплексной патологией;
- 5.10. экзогенным аллергическим альвеолитом;
- 5.11. аллергическим ринитом;
- 5.12. аллергическим конъюнктивитом;
- 5.13. эозинофильной пневмопатией, кардиопатией, ангиопатией и др.;
- 5.14. контактным аллергическим дерматитом;
- 5.15. аллергическими реакциями на вакцинные и лекарственные препараты.

6. Врач-аллерголог АК обеспечивает:

6.1. диспансерное наблюдение больных аллергическими заболеваниями на уровне современных достижений медицинской науки и практики;

6.2. направление больных в установленном порядке на стационарное лечение;

6.3. внедрение в практику работы новых методов профилактики, диагностики и лечения аллергических заболеваний;

6.4. изучение, обогащение и внедрение передового опыта работы;

6.5. оказание консультативной помощи органам и учреждениям здравоохранения по вопросам профилактики, диагностики и лечения аллергических заболеваний;

6.6. определение потребности в диагностических и лечебных аллергенах и медикаментах;

6.7. участие в проведении мероприятий по повышению квалификации врачей и среднего медперсонала по аллергологии.

7. Несет ответственность за правильное применение, организацию учета, хранение аллергенов.

8. Участвует в организации и работе астма-школы.

9. Оказывает консультативную помощь больным с аутоиммунными и иммунодефицитными заболеваниями с учетом данных иммунологического гомеостаза.

10. Проводит анализ своей работы, владеет сведениями статистики заболеваемости населения в районе обслуживания.

11. Врач-аллерголог имеет право:

11.1. Повышать квалификацию на курсах усовершенствования 1 раз в 5 лет.

11.2. Направлять в установленном порядке больных аллергическими заболеваниями к другим врачам-специалистам для консультации.

11.3. Вносить предложения:

— по организационно-методическим и специальным вопросам профилактики, диагностики и лечения аллергических заболеваний в районе обслуживания;

— по основным направлениям текущего и перспективного развития аллергологической помощи населению в пределах курируемого региона;

— по обеспечению медикаментами и аллергенами аллергологических кабинетов, аллергологического отделения района обслуживания.

12. Врач-аллерголог обязан контролировать выполнение средним и младшим медицинским персоналом своих обязанностей.

Квалификационная характеристика специалиста врача-аллерголога

Квалификационная характеристика специалиста врача-аллерголога составлена с учетом функциональных обязанностей и представляет комплекс требований, необходимых для успешного выполнения своего профессионального долга.

Квалификационная характеристика врача-аллерголога может использоваться для:

- разработки учебных планов и программ подготовки врачей-аллергологов;
- организации их подготовки на этапе подготовки врача и в системе последиplomного медицинского образования;
- аттестации врачей-аллергологов на соответствие занимаемой должности и для присвоения квалификационной категории.

1. Назначение специалиста

Врач-аллерголог работает в аллергологическом кабинете или аллергологическом стационаре лечебно-профилактического учреждения здравоохранения (врач-аллерголог кабинета поликлиники, врач-аллерголог аллергологического отделения республиканской, областной, городской больницы).

2. Условия для получения специальности

Врач для подготовки по специальности «Аллергология» должен закончить лечебный или педиатрический факультет, годичную стажировку по терапии или педиатрии и проработать не менее 3 лет на первичных должностях в лечебно-профилактических учреждениях здравоохранения (врач терапевтического или педиатрического отделения ЦРБ, городской, областной больницы или участковый терапевт или педиатр поликлиники).

Подготовка специалистов-аллергологов проводится:

- в двухгодичной клинической ординатуре на базе специализированного аллергологического отделения и кабинета;
- на циклах специализации продолжительностью 2,5 мес.

Осуществляют подготовку специалиста-аллерголога кафедры аллергологии институтов усовершенствования врачей и медицинских институтов.

Порядок обучения на цикле специализации по аллергологии в институте усовершенствования врачей продолжительностью 2,5 месяца определяется учебным планом и программой по аллергологии, утвержденными учебно-методическим отделом Республики Беларусь. Подготовка в клинической ординатуре осуществляется согласно плану и программе подготовки в ординатуре по специальности «Аллергология».

Общее организационное и методическое руководство специализацией по аллергологии осуществляют институты усовершенствования врачей.

3. Условия проведения специализации

Специализация должна проводиться базовыми учреждениями здравоохранения, обеспечивающими приобретение специалистом-аллергологом необходимых знаний и умений.

Специализация предусматривает:

— практическую работу в аллергологическом кабинете и аллергологическом отделении в объеме 50 % нагрузки врача-специалиста;

— участие в семинарах, конференциях, врачебных обходах и разборах, других формах подготовки;

— систематическое самообразование путем изучения рекомендуемой литературы.

В процессе специализации врач сдает следующие зачеты:

3.1. Теоретические основы аллергологии.

3.2. Методы специфической аллергологической диагностики *in vivo* и *in vitro*.

3.3. Аллергические заболевания органов дыхания.

3.4. Аллергические поражения кожи.

3.5. Поллиноз.

3.6. Пищевая аллергия.

3.7. Лекарственная аллергия.

3.8. Осложнения вакцинации и иммунотерапии. Сывороточная болезнь.

3.9. Аллергические заболевания в детском возрасте.

3.10. Специфическая иммунотерапия аллергических заболеваний.

3.11. Принципы неспецифической терапии и профилактики аллергических заболеваний.

3.12. Неотложные состояния в аллергологии и их профилактика.

3.13. Дифференциальная диагностика аллергических, аутоиммунных и ложноаллергических заболеваний.

3.14. Первичные и вторичные иммунодефицитные заболевания.

3.15. Оценка иммунологического гомеостаза и иммунокорригирующая терапия.

3.16. Диспансеризация и реабилитация больных с аллергопатологией, организация школ для пациентов (астма-школа, аллергия-школа).

Специализация завершается экзаменом, который принимает комиссия. В состав комиссии входят руководители органов здравоохранения, в непосредственном подчинении которых находится учебная база, главные специалисты-аллергологи и педиатры и преподаватели кафедр аллергологии институтов усовершенствования врачей.

Результаты экзамена оформляются протоколом, а врачу выдается документ установленной формы с указанием квалификации врача специалиста-аллерголога.

4. Общие требования к специалисту

Врач-аллерголог должен быть подготовлен для самостоятельной профессиональной деятельности и выполнения основных функций: организационной, профилактической, диагностической и лечебной. Он должен сочетать глубокую теоретическую подготовку с практическими навыками, ответственно относиться к порученному делу, быть требовательным к себе и подчиненным, постоянно повышать свою профессиональную компетентность и уровень общей культуры, систематически осуществлять непрерывное самообразование, применять на практике принципы научной организации труда, пропагандировать здоровый образ жизни через систему школ для больных, осуществлять профилактическую работу по лечению и предупреждению аллергических заболеваний среди населения, проявлять инициативу, принципиальность и добросовестность в работе. Врач-аллерголог должен оказывать необходимую диагностическую и лечебную помощь при острых и хронических аллергических заболеваниях, осуществлять дифференциальную диагностику, используя аллергологические и иммунологические лабораторные методы исследования. При угрожающих жизни состояниях задачей врача специалиста-аллерголога является поддержание жизненно важных функций организма и принятие соответствующих мер по их восстановлению (медицинской реабилитации).

5. Общие знания, необходимые в соответствии с требованиями специальности

Специалист-аллерголог должен знать:

- основы законодательства о здравоохранении и нормативные документы, определяющие деятельность органов и учреждений здравоохранения;
- общие вопросы организации аллергологической службы, организацию работы аллергологического кабинета и стационара, учрежденную документацию аллергологического кабинета и стационара;
- эпидемиологию аллергических заболеваний в Республике Беларусь и в данном регионе, где работает врач;
- основы клинической иммунологии, аллергологии;
- аллергены, их свойства и стандартизацию;
- современную классификацию аллергических и иммунодефицитных заболеваний;
- механизмы и проявления псевдоаллергических реакций;
- патогенез аллергических и аутоиммунных реакций;

- генетические аспекты аллергических заболеваний;
- специфическую диагностику аллергических заболеваний *in vivo* и *in vitro*;
- функциональные методы исследования в аллергологии;
- клинические проявления аллергических и аутоиммунных заболеваний;
- дифференциальную диагностику аллергических, аутоиммунных заболеваний и псевдоаллергических синдромов;
- организацию и оказание неотложной помощи при аллергических заболеваниях;
- специфическую иммунотерапию аллергических заболеваний;
- принципы неспецифической терапии аллергии;
- принципы диетотерапии у аллергических больных;
- вопросы временной, стойкой утраты трудоспособности;
- профилактику аллергических заболеваний;
- организацию диспансерного наблюдения и реабилитации больных аллергическими заболеваниями с учетом ведения астма-школы, аллергия-школы, применения спелеотерапии и восстановительного лечения в галокамере.

6. Общие навыки, необходимые в соответствии с требованиями специальности

Специалист-аллерголог должен уметь:

- собрать аллергологический анамнез у больного, его окружающих и родственников или на основании имеющихся в его распоряжении медицинских документов;
- выявить возможные причины аллергического заболевания;
- применить необходимые методы обследования больного, оценить степень тяжести заболевания;
- провести специфическую диагностику аллергии *in vivo* и *in vitro*;
- дать оценку результатам специфического аллергологического обследования;
- правильно интерпретировать специальные методы исследования (лабораторные, аллергологические, иммунологические, общегормональные, инструментально-функциональные);
- определить показания для госпитализации, организовать ее в соответствии с состоянием больного;
- провести дифференциальную диагностику аллергических, ложноаллергических, аутоиммунных заболеваний, обосновать клинический диагноз, схему, план и тактику ведения больного;
- назначить необходимое лечение с учетом проведения специфической и неспецифической иммунотерапии, иммунокорригирующей терапии;

- назначить лечебное питание с учетом общих факторов, характера заболевания и аллергенов, вызывающих его;
- оценить динамику течения болезни и ее прогноз;
- выделить перечень необходимых реабилитационных мероприятий с учетом обучения и ведения пациента в астма-школе, аллергия-школе, проведения спелеотерапии;
- определить вопросы экспертизы трудоспособности больного, временной или стойкой нетрудоспособности, перевода на другую работу;
- оформить историю болезни и всю необходимую документацию, предусмотренную законодательством по здравоохранению и приказами МЗ Республики Беларусь по аллергии (лист специфического аллергологического обследования, паспорт больного аллергическим заболеванием).

7. Специальные знания и умения, навыки, необходимые специалисту-аллергологу

Специалист-аллерголог должен уметь диагностировать и владеть способами профилактики, лечения и реабилитации больных при следующих заболеваниях и состояниях:

- анафилактическом шоке;
- бронхиальной астме (все ее формы);
- поллинозе;
- разных клинических проявлениях лекарственной аллергии;
- сывороточной болезни, осложнениях вакцинации и иммунотерапии;
- экзогенном аллергическом альвеолите;
- крапивнице и отеке Квинке;
- атопическом дерматите;
- пищевой аллергии и ее проявлениях;
- контактном аллергическом дерматите;
- аллергическом рините;
- аллергическом конъюнктивите;
- астматическом состоянии (статусе);
- аллергическом пневмоните, миокардите, гепатите.

Специалист-аллерголог должен уметь выявить причину заболевания, использовать методы специфической аллергологической диагностики *in vivo* и *in vitro*, уметь клинически интерпретировать данные тесты.

8. Перечень манипуляций, которые должен уметь делать специалист-аллерголог:

- владеть техникой проведения кожных аллергологических проб (прик-тест, капельная проба, скарификационная, внутрикожная, аппликационная пробы);
- уметь провести провокационные аллергологические тесты (конъюнктивальный, назальный, ингаляционный, подъязычный);

- приготовить разведения аллергенов для диагностики и лечения;
- приготовить разведения ацетилхолина, гистамина, простагландинов и др. медиаторов аллергии для проведения бронхоmotorных тестов;
- провести бронхоmotorные тесты;
- владеть методикой проведения спирографии, уметь провести пневмотахометрию, пикфлоуметрию;
- владеть постановкой реакции Праустнитца—Кюстнера;
- уметь применять на практике дифференцированно разные методы специфической иммунотерапии разными аллергенами;
- владеть постановкой теста торможения естественной миграции лейкоцитов *in vivo*;
- уметь провести диагностику пищевой аллергии с помощью элиминационных диет и ведения пищевого дневника;
- владеть методами оказания неотложной помощи при острых аллергических реакциях (анафилактический шок, астматическое состояние, острая крапивница и отек Квинке и др.);
- уметь приготовить аллерген из нативных продуктов (экспресс-метод).

Карта сбора аллергологического анамнеза

(Вкладыш в медицинскую карту амбулаторного больного (ф. 025/у) и стационарную историю болезни (ф. 003/у) в специализированном аллергологическом кабинете или отделении)

1. Наличие аллергических заболеваний в анамнезе: бронхиальная астма, поллиноз, крапивница, отек Квинке, мигрень, экзема, аллергические риниты, нейродермит и другие аллергические заболевания кожи, лекарственная аллергия, сывороточная болезнь (дата, тяжесть проявления — вписать): _____

2. Аллергические заболевания в семье в прошлом и настоящем:

а) у отца и его родственников _____

б) у матери и ее родственников _____

в) у братьев и сестер _____

г) у детей больного _____

3. Перенесенные ранее аллергические заболевания (перечислить) _____

4. Реакция на введение сывороток и вакцин (какие и когда) _____

5. Реакции на введение различных медикаментов (какие и когда). Аллергический анафилактический шок, крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, различные дерматиты, кожный зуд, аллергический ринит, конъюнктивит (дата, вид реакции, указать в графах)

5.1. На антибиотики:

группы пенициллина _____

группы аминогликозидов _____

стрептомицин _____

синтомицин, левомицетин _____

прочие антибиотики _____

5.2. Сульфаниламидные препараты _____

5.3. Анальгетики пиразолонового ряда _____

5.4. Местные анестетики _____

5.5. Йодсодержащие препараты _____

5.6. Витамины группы В _____

5.7. Другие лекарственные препараты _____

5.8. Другие побочные реакции: головокружение, тошнота, повышение температуры тела, рвота, дисбактериоз и т.п. (вписать, дата) _____

6. Сезонность заболевания (лето, осень, зима, весна) _____

7. Влияние климата на течение заболевания _____

8. Влияние погоды и физических факторов (охлаждение, перегревание и т.д.) _____

9. Влияние физических нагрузок, отрицательных эмоций и т.д.

10. Связь с простудными заболеваниями (катарами верхних дыхательных путей, ангинами, бронхитами, воспалением легких)

11. Связь заболеваний с менструацией, кормлением ребенка, беременностью, родами

12. Где и когда чаще всего возникают приступы болезни (или ухудшение состояния) — дома, на работе, на улице, в городе, в лесу и т.д., днем, ночью

13. Влияние на течение заболевания различных пищевых продуктов, напитков, алкоголя, косметических средств, средств от насекомых, пыли, запахов и т.д., контакта с различными животными, одеждой, постельными принадлежностями

14. Жилищная обстановка (дом — каменный, деревянный и т.д.), отопление, сырость, ковры, мягкая мебель, книги, спальные принадлежности, животные, рыбы и т.д.

15. Условия работы и ее изменения на протяжении жизни, наличие профессиональных вредностей

Карта аллергологического и иммунологического обследования

(Вкладыш в медицинскую карту амбулаторного больного
(ф. 025/у) и стационарную историю болезни (ф. 003/у)
в специализированном аллергологическом кабинете
или отделении)

Фамилия, имя, отчество _____

Дата _____

1. Скарификационные тесты

Оценка реакции

тест-контр. жидкость _____

р-р гистамина _____

Бытовые аллергены

дом. пыль серия № _____

дом. пыль серия № _____

перо подушки _____

библиотечная пыль _____

Эпидермальные аллергены

шерсть овцы _____

шерсть собаки _____

шерсть кошки _____

шерсть кролика _____

перхоть лошади _____

Пищевые аллергены

Инсектные аллергены

Оценка реакции

смесь деревьев _____

смесь трав _____

береза _____

ольха _____

лещина (орешник) _____

дуб _____

клен _____

тополь _____

timoфеевка _____

овсяница _____

ежа _____

мятлик _____

райграс _____

лисохвост _____

жостер _____

рожь _____

кукуруза _____

конопля _____

подсолнечник _____

одуванчик _____

полынь _____

лебеда _____

амброзия _____

2. Внутрикожные тесты

Наименование аллергена	Оценка реакций			
	немедленная		замедленная	
	местная	общая	местная	общая

3. Провокационные тесты

назальный тест _____
оценка реакций _____

конъюнктивальный тест _____

апликационный тест _____

ингаляционный тест _____

прочие _____

4. Лабораторные методы

РДТК _____

Полоскательный тест (РТМЛ) _____

Исследование содержания общего IgE _____

Исследование специфических IgE _____

Исследование иммунологического гомеостаза (осуществляется по показаниям) _____

Подпись врача _____

Сведения о специфической иммунотерапии

(Вкладыш в медицинскую карту амбулаторного больного (ф. 025/у) и стационарную историю болезни (ф. 003/у) в специализированном кабинете или отделении)

Ф., и., о. _____

Адрес _____

Диагноз _____

Аллерген _____

Дата	Концентрация	Доза	Местная реакция	Общая реакция	Примечание
------	--------------	------	-----------------	---------------	------------

Положение об астма-школе

Астма-школы создаются с целью обучения больного бронхиальной астмой навыкам самоконтроля за состоянием, самопомощи в период приступов удушья и профилактики обострений. Астма-школа организуется на базе астма-центра, аллергологического или пульмонологического кабинета или стационара. Кроме обучения в астма-школах осуществляется лечебный процесс, наблюдение за течением астмы. Возникающий при этом союз врача и больного позволяет сделать терапию максимально гибкой и динамичной при активном медицински грамотном участии больного в собственном лечении.

В программу лечения входят индивидуальные и групповые занятия. На групповых занятиях больные получают доступную информацию о сущности бронхиальной астмы, аллергии, о принципах диагностики и лечения. В программу этих занятий входят лекции и беседы на темы:

1. Понятие о бронхиальной астме, анатомия и физиология дыхательных путей.

2. Лекарственная терапия бронхиальной астмы.
3. Роль кортикостероидов в лечении бронхиальной астмы.
4. Обострение бронхиальной астмы. Ночная астма.
5. Немедикаментозные методы лечения бронхиальной астмы.

Кроме лекций и бесед проводятся дискуссии, решаются ситуационные задачи. Фундаментальным моментом этих занятий является непринужденное общение, обмен информацией между больными, что несколько сглаживает «доминирующую роль врача», вселяет в больного уверенность в собственных силах.

Групповые занятия дополняются индивидуальными.

На индивидуальных занятиях:

1) конкретизируются особенности заболевания применительно к каждому больному;

2) обращается внимание на правильное использование ингаляторов;

3) особое внимание отводится обучению больного контролю эффективности лечения, предлагаются критерии оценки терапии;

4) особенно важным моментом является обучение больного адекватному поведению во время приступа удушья, умению своевременно и правильно использовать лекарственные препараты, знать границы самостоятельного лечения, с тем чтобы вовремя обратиться за врачебной помощью.

Индивидуальные занятия необходимы для получения оптимального терапевтического результата. Обучение должно быть адаптировано к личности, запросам больного, позволять неоднократно возвращаться к трудным проблемам, давать возможность контролировать приобретенные навыки.

Астма-школы могут создаваться как на базе стационаров, так и в поликлиниках, астма-центрах. Коллектив больных в астма-школе должен быть закрытым, поскольку присоединение в процессе уже начавшегося обучения новых пациентов нецелесообразно, лучше формировать при их желании новую группу.

Необходимо контролировать эффективность лечения до занятий в астма-школе и в процессе обучения. В качестве критериев тяжести заболевания следует учитывать:

1) потребность в госпитализации;

2) наличие в анамнезе реанимационных мероприятий (астматический статус);

3) частоту вызова скорой помощи;

4) максимальную суточную потребность в симпатомиметиках и глюкокортикоидах.

Указанные критерии необходимо отражать в учебных журналах до и после цикла занятий.

Астма-школа должна иметь кабинет для занятий, оснащен-

ный компьютером, набором слайдов, видеофильмов, видеотехникой, кодоскопом.

За организацию работы астма-школ несет ответственность главный врач стационара, поликлиники, на базе которой работает астма-школа.

На должность врача астма-школы назначается аллерголог или пульмонолог со стажем работы не менее 2—3 лет, прошедший подготовку в консультативно-методическом астма-центре или в институте усовершенствования на тематическом цикле.

Медицинский персонал астма-школы руководствуется в своей работе настоящим положением и другими нормативными актами.

Астма-школа — необходимый этап, обеспечивающий союз между врачом и больным, без которого организовать систему управления болезнью невозможно.

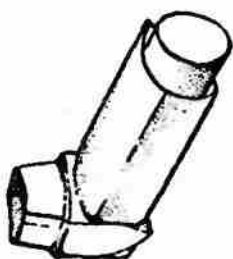
Без понимания сущности заболевания больной бронхиальной астмой не станет единомышленником врача при проведении длительных курсов лечения, не овладеет принципами оказания самопомощи в критических ситуациях. Эти два мотива позволяют утверждать, что образование больных и их родственников — главный залог успеха в ведении больного бронхиальной астмой.

Наряду с этим нельзя достоверно определить эффективность проводимого лечения, вовремя распознать наступающее обострение, определить объем терапии без мониторинга дыхания, который осуществляется пикфлоуметром. Показатели пикфлоуметрии в течение суток, регистрируемые графически в виде кривой, позволяют больным определить хаотический разброс показателей и указать на наиболее неблагоприятные циркадные отклонения функциональных показателей.

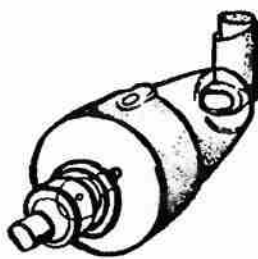
Поэтому нужно научить больного, как пользоваться пикфлоуметром (см. рис. 7).

Больной должен уметь правильно использовать: дозированный ингалятор, современные спейсеры (небухалеры), аутохалеры, волюматики, которые отсекают большие аэрозольные лекарственные частицы, оседающие в полости рта, способные заглатываться и оказывать ненужные побочные реакции. Они также обеспечивают более плавное, равномерное поступление дозированных аэрозолей в органы дыхания.

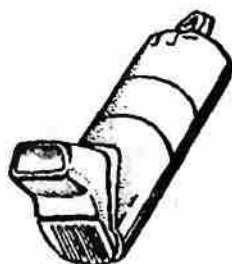
В настоящее время предлагаются различные системы, обеспечивающие поступление аэрозолей в органы дыхания в виде лекарственной пудры без использования побудителей распыления — инертных газов фреонов, небезразличных для больного и опасных для озонового слоя земли. Это ротахалеры, ингаляторы-М, дискхалеры, спинхалеры, турбохалеры (рис. 12).



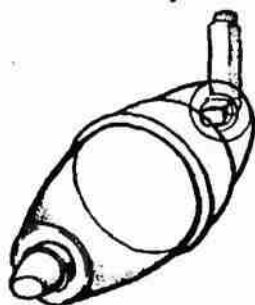
*Дозированный
ингалятор*



Небухалер



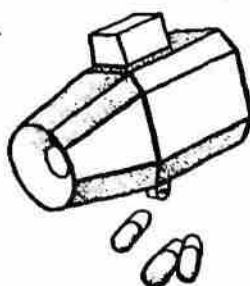
Аутохалер



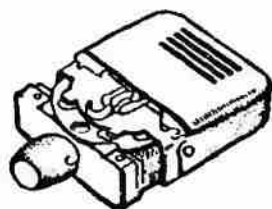
Волкоматик



Ротахалер



Ингалятор-М



Дискхалер



Спинхалер



Турбохалер

Рис. 12. Современные системы для поступления аэрозолей в органы дыхания

Современной технологии приема лекарственных аэрозолей пациент обучается в астма-школе. Это залог правильного использования современных высокоэффективных противовоспалительных лекарственных средств и быстро действующих β_2 -симпатомиметиков и других препаратов.

Приводим элементы программы для групповых занятий с пациентами в астма-школе.

Первое занятие (один час)

Понятие о бронхиальной астме.

1. В доступной для пациента форме излагаются анатомо-физиологические особенности органов дыхания с позиции единства верхних дыхательных путей (нос, носоглотка, трахея), крупных, средних, мелких бронхов, проходимость которых обеспечивается сложным механизмом самоочищения (упорядоченной функцией мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхиального дерева, омываемого содержимым бронхиальных желез), в сопоставлении с дистальными отделами, обеспечивающими диффузию газов (кислорода и углекислоты через альвеолярно-капиллярную мембрану) в покое и при физической нагрузке.

2. Обращается внимание на: аварийные механизмы самоочищения дыхательных путей при появлении препятствий в них вследствие набухания слизистой оболочки бронхиального дерева (в результате аллергического отека, появления клеточных инфильтратов), возникновения приступообразного кашля — реакции со стороны рефлексогенной кашлевой зоны (носоглотки, трахеи, слизистой оболочки крупных бронхов), экспираторной одышки, затруднения выдоха при нарушении самоочищения средних и особенно мелких бронхов.

Второе занятие (один час)

Понятие об аллергии.

1. Описывается аллергия как болезненное состояние, способное нарушить самоочищение и проходимость органов дыхания.

2. Рассматриваются различные аллергены — пыльцевые, бытовые, эпидермальные, пищевые, инсектные, лекарственные как индукторы аллергического воспаления.

3. Описываются механизмы возникновения аллергической реакции реагинового типа с выбросом биологически активных веществ из тучных клеток в ответ на взаимодействие специфических иммуноглобулинов Е и аллергенов. Среди биологически активных веществ обращается внимание на гистамин и гистаминоподобные продукты, способные вызвать немедленные реакции (быстрые — капиллярпатия и отек), и лейкотриены, обеспечивающие поздний аллергический ответ вследствие аллергического клеточного воспаления — инфильтрацию слизистых оболочек бронхиального дерева эозинофилами, лимфоидными клетками.

Третье занятие (один час)

Аллергическое воспаление верхних (круглогодичный и сезонный ринит) и нижних (бронхиальная астма) дыхательных путей.

1. Освещаются клиника аллергических ринитов (сезонных и круглогодичных) и причины трансформации их в бронхиальную астму.

2. Рассматриваются диагностика аллергических ринитов с позиции аллергологического анамнеза в сопоставлении с индукторами аллергии — аллергенами, клиническое течение ринитов и аллергологическое тестирование врачом в аллергологическом кабинете.

3. Излагаются современные представления о лечении и профилактике аллергических ринитов как о необходимом этапе в предупреждении развития бронхиальной астмы.

Четвертое занятие (один час)

Бронхиальная аллергическая астма — не фатальное, а вполне управляемое заболевание при условии ранней диагностики, раннего лечения, раннего обучения пациента, наличия полного взаимопонимания и «союза между врачом и пациентом».

1. Рассматривается бронхиальная астма как заболевание с обратимой обструкцией, обратимыми нарушениями туалета бронхиального дерева, характеризующееся тем, что даже тяжелое его течение при «союзе врача и пациента» можно перевести в легкое и добиться ремиссии — значительного улучшения состояния пациента.

2. Подчеркивается, что бронхиальная аллергическая астма — своеобразная патология бронхов с возможным нарушением их самоочищения (туалета) вследствие аллергического воспаления — отека слизистой оболочки (первая фаза реакции) и клеточной инфильтрации слизистой оболочки бронхиального дерева за счет лимфоцитов, эозинофилов, с повреждением мерцательного эпителия и обнажением базальной мембраны.

3. Обращается внимание на то, что воспаление слизистой оболочки бронхиального дерева и обнажение базальной мембраны — основная причина необычных пароксизмальных реакций в виде приступообразного кашля или затрудненного дыхания — удушья (гиперреактивности) в ответ на воздействие аллергенов (истинная аллергическая реакция), а также неаллергенов — поллютантов из окружающей среды, включая табачный дым и другие неспецифические раздражители (ложноаллергическая реакция).

Пятое занятие (один час)

Методы, обеспечивающие управление заболеванием, — контроль, самоконтроль гиперреактивности бронхиального дерева с целью предупреждения приступообразного кашля или экспираторной одышки, удушья, возможная коррекция их с помощью современных лекарственных средств, используемых для предупреждения приступов бронхиальной астмы, для лечения бронхиальной астмы, для перевода заболевания с более тяжелой ступени на более легкую.

1. При управлении бронхиальной астмой обращается внимание на обеспечение самоконтроля за объемами выдыхаемого воздуха, выявлением возможной супрессии функциональных показателей внешнего дыхания с помощью современных портативных мониторов (пикфлоуметров), на регистрацию в течение суток переменных отклонений функциональных показателей внешнего дыхания.

2. Пациенты обучаются пикфлоуметрии с регистрацией показателей, их мониторингом в виде кривой на специальном бланке и с расчетом коэффициента варибельности полученных показателей в течение суток (см. Бронхиальная астма), что позволяет управлять заболеванием, определять объем терапии в амбулаторных условиях (см. Бронхиальная астма).

Шестое занятие (один час)

Лекарственная терапия бронхиальной астмы.

1. Излагаются современные представления о противовоспалительной терапии (инталом, ингаляционными глюкокортикоидами, симпатомиметиками) и применении ее в зависимости от варибельности функциональных показателей внешнего дыхания, а также от течения бронхиальной астмы. Осуществляется общее знакомство с течением бронхиальной астмы и функциональными показателями внешнего дыхания, определяющими степень тяжести и соответствующую ступень лекарственной терапии (см. Бронхиальная астма). Пациента обучают, как осуществлять самоконтроль — измерять не реже 2 раз в сутки показатели пикфлоуметрии с отметкой их на специальном бланке в виде кривой (в сравнении со стандартными значениями пиковой объемной скорости выдоха — ПОСВ (л/мин) и определением суточной варибельности).

2. В зависимости от суточной варибельности (ПОС_{сут}) объем лекарственной терапии регулируется с учетом так называемых зон благополучия, для удобства обозначаемых разными цветами по принципу «светофора». Например, высокая степень свободы — благополучная зона (зеленый цвет — варибельность по-

казателей <20%), зона повышенного внимания, требующая большего объема терапии (желтый цвет — вариабельность 20—30%), сигнал тревоги (красный цвет — вариабельность >30%), свидетельствующий о необходимости высокого объема лекарственной противовоспалительной терапии, визита к врачу и получения рекомендаций.

Седьмое занятие (один час)

Применение лекарственных средств.

В соответствии с объемом и видом противовоспалительной терапии пациента обучают, как применять тот или иной лекарственный препарат, знакомят с его формами, современными приспособлениями для ингаляции — небулайзером, спейсером и др.

В процессе обучения пациентов в астма-школе их необходимо обеспечивать соответствующими методическими документами, информационными материалами об аллергенах, лекарственных препаратах, о способах изоляции от аллергена, в которых врач дает совет пациенту, как он должен вести себя в каждом конкретном случае.

Например, при сенсibilизации к пыльцевым аллергенам пациентам дается совет после возвращения с улицы в период цветения растений тщательно вымыть кожные покровы, волосы, во время сна закрывать окна, форточки, не заниматься заготовкой сена, не использовать для лечения заболеваний физиотерапевтические средства, не употреблять мед и другие продукты, содержащие пыльцу, избегать пребывания в местах, где много цветущих растений, особенно в ветреную и сухую погоду, отдыхать у водоемов с повышенной влажностью, в воздушной среде которых меньше пыльцы растений, носить солнцезащитные очки.

При сенсibilизации к бытовым аллергенам важно проводить санитарно-гигиенические мероприятия, включающие использование для обустройства жилища различных безаллергенных материалов, постельных принадлежностей из натуральных тканей, замену мягкой мебели на деревянную, влажную уборку квартиры, борьбу с тараканами, клешами, плесенью и др.

При сенсibilизации к эпидермальным аллергенам следует убрать из квартиры перьевые подушки, меховые и шерстяные изделия, не содержать в квартире животных и др.

ЛИТЕРАТУРА

Адо А.Д., Булатов П.К. Клинико-физиологические основы классификации бронхиальной астмы // Докл. на V Межобл. научн. конф. «Этиология, патогенез, клиника и лечение заболеваний органов дыхания». Л., 1968.

Адо А.Д. Общая аллергология. М., 1978. 426 с.

Адо А.Д., Богова А.В., Микрюнов Л.А. и др. Опыт проведения эпидемиологических исследований бронхиальной астмы // Планирование и проведение социально-гигиенических, эпидемиологических исследований бронхиальной астмы / Под ред. Л.П. Волковой. Л., 1973. С. 27—36.

Алексеева О.Г., Дуева Л.А. Аллергия к промышленным химическим соединениям. М., 1978. 278 с.

Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Роль эозинофилов в патогенезе бронхиальной астмы // Бронхиальная астма / Под ред. А.Г. Чучалина. Т. 1. М., 1997. С. 82—101.

Артамонова В.Г., Жданов В.Ф., Лашина Е.Л. Профессиональная астма и аллергия. Рекомендации для врачей по диагностике, лечению и профилактике профессиональной астмы и аллергии. СПб, 1997. 48 с.

Аруин Л.И., Штаталова О.Л. Иммуноморфология желудка // Клин. медицина. 1981. № 7. С. 8—14.

Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. Amsterdam, 1993. 361 с.

Астафьева Н.Г., Горячкина Л.А. Поллиноз — пыльцевая аллергия // Аллергология. 1998. № 2. С. 34—40.

Балаболкин И.И. Распространенность, диагностика и лечение поллиноза у детей // Аллергология. 1998. № 2. С. 41—45.

Барнетсон Р.С., Лессоф М.Х. Оценка проблемы с позиции неортодоксальной медицины // Клиническая реакция на пищу / Под ред. М.Х. Лессофа. М., 1986. С. 26—49.

Бахна С.Л., Хейнер Д.К. Аллергия к молоку. М., 1985. 206 с.

Беклемишев Н.Д., Ермакова Р.К., Мошкевич В.С. и др. Поллинозы. Алма-Ата, 1974. 212 с.

Белевский А.С. Современная концепция этиопатогенеза хронического обструктивного бронхита // «Актуальные проблемы хронического бронхита», IX съезд терапевтов Беларуси. М., 1996. С. 4.

Бергман К. Экзогенный аллергический альвеолит // Диссеминированные процессы в легких / Под ред. Н.В. Путова. М., 1984. С. 106—111.

Блохин Б.М. Аллергический ринит и бронхиальная астма // Рос. ринология. 1997. № 4. С. 30—34.

Бородин Ю.П. О частоте и диагностике лекарственной аллергии // Современные проблемы фармакологии. Киев, 1971. С. 36—37.

Борщевский В.В., Калечиц О.М., Богомазова А.В. Эпидемиология неспецифических болезней органов дыхания, организация пульмонологической помощи населению, общие вопросы // Тр. междунар. симпозиума «Актуальные проблемы пульмонологии». Мн., 1995. С. 6.

Бронхиальная астма / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Агар, 1997.

Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института сердца, легких и крови (США) и Всемирной организации здравоохранения // Пульмонология. 1996.

Брусиловский Е.С. Клинические лекции по аллергологии. Киев: Вища школа, 1977. 333 с.

Величковский Б.Т. Фиброгенные пыли. Особенности строения и механизма биологического действия. Горький, 1980.

Глухенький Б.Т., Гранда С.А. Клинические формы атопического нейродермита // Вестн. дерматол. и венерол. 1990. № 4. С. 37—42.

Горбач Л.А. Сравнительная характеристика показателей при болезнях органов дыхания // Тр. междунар. симпозиума «Актуальные проблемы пульмонологии», М., 1995. С. 16.

Горбачева Л.Д., Галактионов В.Г., Дишкант И.П. Взаимодействие макрофаг—лимфоцит *in vitro*. Взаимодействие макрофагов с сингенными и аллогенными лимфоцитами различного происхождения // Иммунология. 1981. № 1. С. 36—38.

Горячкина Л.А., Терехова Е.П., Арутюнов Т.Г., Демборинская А.С. Специфическая иммунотерапия бронхиальной астмы отечественным модифицированным аллергеном домашней пыли // Сб. тр. 2-го нац. конгресса рос. ассоциации аллергологов и клин. иммунологов (РААКИ). М., 1998. С. 706.

Горячкина Л.А., Терехова Е.П., Демборинская А.С. Эффективность аколата в комплексной базисной терапии бронхиальной астмы // *Materia Medica*. 1998. № 2 (18). С. 63—65.

Гохова Божена. Специфическая иммунотерапия (СИТ) пылецовыми пероральными аллергенами // Сб. тр. 2-го нац. конгресса рос. ассоциации аллергологов и клин. иммунологов (РААКИ). М., 1998. С. 707.

Грегори Р.А. Гормоны желудочно-кишечного тракта: обзор // Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы / Под ред. М. Гроссмана, В. Сперанца, Н. Бассо, Е. Лезоре. М., 1981. С. 10—12.

Грובהва О.М., Черняев А.Л. Бронхоальвеолярный лаваж при бронхиальной астме: состояние вопроса в настоящее время и перспективы развития // *Materia Medica*. 1998. № 2 (18). С. 8—15.

Гущин И.С. Индукция и регуляция синтеза IgE. Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии // Сб. тр. 2-го нац. конгресса рос. ассоциации аллергологов и клин. иммунологов (РААКИ). М., 1998. С. 81—103.

Дуева Л.А., Ермакова Н.Г., Гришина Т.И., Карпенко О.В. Методы лабораторной специфической диагностики профессиональных аллергических заболеваний химической этиологии / Под ред. О.Г. Алексеевой. Метод. рекомендации. 1986. 27 с.

Дуков Л.Г., Лавренова А.В., Оголь А.В. и др. Чувствительность признаков хронического обструктивного бронхита и бронхиальной астмы // Сб. резюме междунар. конгресса «Интерастма-98», 20—21 октября 1998. М., 1998. 21 с.

Емельянов А.В. Аллергены // Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / Под ред. Г.Б. Федосеева. СПб., 1998. С. 94—103.

Емельянов А.В., Краснощекова О.И., Федосеев Г.Б. Опыт применения кларитина у больных атопической бронхиальной астмой // Аллергия, астма и клиническая иммунология. 1998. № 9. С. 46—51.

Жиглинская О.В., Иванова В.А., Коростовцев Д.С. и др. Кларитин (лоратадин) в лечении атопической бронхиальной астмы у детей // Аллергология. 1998. № 2. С. 19—22.

Зарудий Ф.С. Гистамин и противогистаминные средства. Уфа. 1995. 244 с.

Ильина Н.И. Аллергический ринит // Рос. ринология. 1997. № 4. С. 20—24.

Йегер Л. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Л. Йегера. Т. 2. М., 1986. 511 с.

Кашкин К.П., Кубась В.Г. Система комплемента и ее активность // Иммунология. 1981. № 1. С. 27—35.

Ключанович В.И. с соавт. Медико-экологический бюллетень. Вып. 1. Гомель, 1996. 24 с.

Ковалева В.Л., Чучалин А.Г., Колганова Н.А. Антагонисты и ингибиторы лейкотриенов в терапии бронхиальной астмы // Пульмонология. 1998. № 1. С. 79—87.

Кокосов А.Н. Общие принципы и алгоритм диагностики в пульмонологии, логика клинического мышления // Клиника и лечение болезней органов дыхания. СПб., 1992. С. 6.

Королев Ю.Ф., Пильтиенко Л.Ф. Медикаментозные токсикодермии. Мн., 1978. 168 с.

Кук В.Т., Холмс Г.К. Целиакия, воспалительные заболевания кишечника и непереносимость пищевых продуктов // Клинические реакции на пищу. М., 1986. С. 210—248.

Лессоф М.Х. Реакции на пищевые продукты у взрослых // Клинические реакции на пищу / Под ред. М.Х. Лессофа. М., 1986. С. 126—161.

Либерман Ф., Кроуфорд Л. Лечение больных аллергией. М., 1986. 392 с.

Лифшиц Н.А. Хронический бронхит. Клиника и лечение // Терапевт. архив. 1977. Т. 49, № 3. С. 136.

Лопатин А.С. Лекарственный анафилактический шок. М.: Медицина, 1983. 156 с.

Лусс Л.В. Аллергия и псевдоаллергия в клинике // Сб. тр. 2-го нац. конгресса рос. ассоциации аллергологов и клин. иммунологов (РААКИ) «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. 21—24 сентября 1998 г. М., 1998. С. 45—58.

Мишинникова В.В. Бронхоскопия в диагностике пылевых заболеваний // Вестн. АМН СССР. 1981. № 6. 20 с.

Мишишникова В.В. Механизмы развития и течения заболеваний легких от воздействия промышленных аэрозолей в современных условиях (патогенез, клиника, диагностика, лечение). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1990.

Монере-Вотрин Д.А. Ложная пищевая аллергия. Неспецифические реакции на пищевые продукты. Клинические реакции на пищу / Под ред. М.Х. Лессофа. М., 1986. С. 162—180.

Мошкевич В.С. и др. Аллергические заболевания дыхательных путей. Алма-Ата. 1984. 230 с.

Немцов В.И., Федосеев Г.Б. Клеточные и медиаторные механизмы патогенеза воспаления бронхов и легких // Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / Под ред. Г.Б. Федосеева. СПб., 1998. С. 308—383.

Новиков Д.К. Клиническая аллергология. Мн., 1991. 510 с.

Новиков Д.К., Новикова В.И. Клеточные методы иммунодиагностики. Мн., 1979. 219 с.

Новиков Д.К., Новикова В.И. Основные положения национального консенсуса по бронхиальной астме. Труды 2-й междунар. конференции и I съезда БААКИ «Клиническая аллергология и иммунология. Иммунодиагностика и иммунореабилитация». Минск—Витебск, 1998. С. 43—56.

Ногаллер А.М. Аллергия и хронические заболевания органов пищеварения (диагностика и лечение пищевой, микробной и тканевой аллергии). М., 1975. 226 с.

Ногаллер А.М. Пищевая аллергия. М., 1983. 191 с.

Овчинников А.А., Мишишникова В.В., Горизонтова М.Н. и др. Клинико-эндоскопическая и цитоморфологическая характеристика хронического бронхита у рабочих пылевых производств // Профессиональные бронхиты. М., 1978. С. 94.

Охнянская Л.Г., Верникова А.А., Николаева Л.Н. Исследование показателей дыхательной функции у лиц, поступающих на работу или работающих в контакте с различными видами пыли. Метод. рекомендации. М., 1975. 32 с.

Пастернак Н.И., Брысин В.Г. Аллергенность плесневых грибов. Ташкент, 1975. 65 с.

Петров Р.В., Хаитов Р.М. Вакцины нового поколения на основе структурного объединения антигенов и синтетических полимерных иммуномодуляторов // Сб. тр. 2-го нац. конгресса рос. ассоциации аллергологов и клин. иммунологов (РААКИ). М., 1998. С. 3—28.

Петров Р.В., Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И. Иммуногенетика и искусственные антигены. М., 1983. 251 с.

Пискунов Г.З., Пискунов С.З., Лопатин А.С. Физиология и патофизиология носа и околоносовых пазух // Бронхиальная астма / Под ред. А.Г. Чучалина. Т. 1. М., 1997. С. 291—342.

Полак Д.М., Блум С.Р. Пептидермическая иннервация желудочно-кишечного тракта // Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы / Под ред. М. Гроссмана, В. Сперанца, Н. Бассо, Е. Мзоре. М., 1981. С. 31—52.

Путов Н.В., Федосеев Г.Б. Классификация неспецифических заболеваний бронхолегочной системы // Руководство по пульмонологии / Под ред. Н.В. Путова, Г.Б. Федосеева. Л., 1978. С. 222—261.

Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. М.: Триада-Х, 1999. 470 с.

Райкис Б.Н., Воронкин Н.И. Лечебные аллергены. Л.: Медицина, 1987. 155 с.

Роут А. Основы иммунологии. М., 1991. 327 с.

Рупрехт Э. Принципы антихолинергической терапии хронических обструктивных заболеваний легких // Актуальные проблемы хронического бронхита. IX съезд терапевтов Беларуси. Мн., 1996. С. 8.

Рязанцев С.В. Современные взгляды на фармакотерапию аллергических ринитов // Аллергология. 1998. № 2. С. 45—50.

Сетиашвили Р.И. Иммунореабилитация: определение и современная концепция // Интернациональный журнал «Иммунореабилитация». 1998. № 10. С. 5—7.

Скельян Н.А. Патогенез, клиника и диагностика профессионального бронхита, обусловленного воздействием разной по химическому составу пыли // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 1985. 411 с.

Скиба В.П. Трахеобронхиальная дискинезия: метод. рекомендации. Мн., 1994. 17 с.

Скоггин Ч.Х. Астма и астматический статус // Неотложные состояния в пульмонологии / Под ред. С.А. Сана. М., 1986. С. 165—174.

Скрипкин Ю.К., Сомов Б.А., Бутов Ю.С. Аллергические дерматозы. М., 1975. 245 с.

Соколов А.С. Основные принципы современной базисной терапии бронхиальной астмы // *Materia Medica*. 1998. № 2 (18). С. 23—28.

Соодаева С.К. Оксидантные и антиоксидантные системы легких при хронических обструктивных заболеваниях // Хронические обструктивные болезни легких. М.—СПб., 1998. С. 92—116.

Суточникова О.А. Ингаляционные глюкокортикостероиды при лечении больных бронхиальной астмой // Бронхиальная астма / Под ред. А.Г. Чучалина. Т. 2. М., 1997. С. 254—268.

Сутхил Дж.Ф. Пищевая аллергия у детей // Клинические реакции на пищу / Под ред. М.Х. Лессофа. М., 1986. С. 109—125.

Табеева Г.Р. Эритромелалгия // Заболевания вегетативной нервной системы / Под ред. А.М. Вейна. М., 1991. С. 502—507.

Тареев Е.М., Северова Е.А. Клиническая характеристика лекарственной болезни как аллергии // Побочные действия лекарств. М., 1970. С. 73—86.

Топорова Н.П., Синяевская О.А. Экзема и нейродермит у детей. Екатеринбург, 1993. 446 с.

Тюттенберг Ганс-Вернер. Нейродермит. Санкт-Петербург—Москва—Харьков—Минск, 1998. 182 с.

Утешев Б.С. Роль фармакокинетических характеристик ингаляционных глюкокортикостероидов в выборе противовоспалительной терапии бронхиальной астмы (анализ литературы) // Моск. мед. журнал. 1997. № 4. С. 2—5.

Учитель И.Я. Макрофаги в иммунитете. М., 1978. 199 с.

Федорович С.В., Филонов В.П., Соколов С.М. Профессиональные аллергозы. 1998. 98 с.

Федосеева В.Н., Порядин Г.В., Ковальчук Л.В. и др. Руководство по иммунологическим и аллергическим методам в гигиенических исследованиях. М., 1993. 319 с.

Фергюсон А., Стробел С. Иммунология и физиология пищеварения // Клинические реакции на пищу. Под ред. М.Х. Лессофа. М., 1986. С. 79—108.

Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Иммунопатологические механизмы воспаления бронхов и легких // Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / Под ред. Г.Б. Федосеева. СПб., 1998. С. 194—298.

Червинская Т.А., Вылезжанина Т.Г. Симптоматическая и патогенетическая терапия бронхиальной астмы // *Materia Medica*. № 1 (18). 1998. С. 43—52.

Черняев А.Л., Грובהва О.М., Самсонова М.В., Зашихин А.Л. Морфология и цитология бронхиальной астмы // Бронхиальная астма / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 1997. Т. 1. С. 10—49.

Чучалин А.Г., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. и др. Бронхиальная астма, глобальная стратегия. Метод оптимизации антиастматической терапии. М., 1997. 56 с.

Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М., 1998. 512 с.

Чучалин А.Г. Национальная программа России по борьбе с бронхиальной астмой // *Materia Medica*. 1998. № 2 (18). С. 3—7.

Чучалин А.Г. Биологические маркеры бронхиальной астмы и хронического бронхита // Пульмонология. 1997. № 3. С. 5—6.

Чучалин А.Г., Осипова Г.Л. Эффективность 14-месячной терапии аколлатом (антагонистом ЛТД₄) у больных бронхиальной астмой // Матер. междунар. конгресса «Интерастма-98». 1998. С. 51.

Шмелев Е.И. Патогенез воспаления при хронических обструктивных болезнях легких // Хронические обструктивные болезни легких. М.: СПб., 1998. С. 82—91.

Шмушкович Б.И. Глюкокортикоидные гормоны в лечении больных бронхиальной астмой // Бронхиальная астма. Под ред. А.Г. Чучалина. М., 1997. Т. 2. С. 213—223.

Шмушкович Б.И. Клиническая эффективность и механизмы противовоспалительного действия глюкокортикоидных гормонов в лечении больных бронхиальной астмой // Бронхиальная астма / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 1997. Т. 2. С. 224—253.

Шмушкович Б.И. Воспалительная природа морфологических и биохимических изменений дыхательных путей (неспецифическая гиперреактивность) у больных бронхиальной астмой // Бронхиальная астма / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 1997. Т. 1. С. 199—241.

Шрейбер В. Патифизиология желез внутренней секреции. Прага, 1987. 430 с.

Хаитов Р.М. Миграция Т- и В-лимфоцитов // Общие вопросы патологии. Итоги науки и техники. Серия «Иммунология». М., 1977. Т. 5. С. 35—60.

Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М., 1995. 218 с.

Харитонов С.А., Барнс П.Дж., Чучалин А.Г. Окись азота (NO) в выдыхаемом воздухе — новый тест в пульмонологии // Пульмонология. 1997. № 3. С. 7—12.

Холгейт С.Т. Новые клеточные механизмы бронхиальной астмы // Пульмонология. 1997. № 2. С. 9—10.

Barnes P.J., Pederson S. Efficacy and safety of Inhaled Corticosteroids in Asthma // Am. Rev Respir. dis., 1993. V. 148. P. 1—26.

Barnes P.J. Autonomic control of airway function in Asthma // Chest. 1987. 91 (5 suppl). P. 458—480.

Borum P., Gronborg H., Myvind N. Seasonal allergic rhinitis and depot injection of corticosteroid // Allergy. 1987. V. 42. P. 26—32.

Boumpas D.T., Chrousos G.P., Wilder R.L., Cupps T.R. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates // Ann. int Med. 1993. № 119. P. 1098—1208.

Brighton W.D. IgE antibodies to four food Colours. Communication to Journées Franco-Britanniques d'Asthmologie. Montpellier. 1981. P. 25—26.

Brostoff J., Carini C., Wraith D.G., Johns P. Productions of IgE complexes by allergen challenge in atopic patients and the effect of sodium cromoglycate // Lancet. 1979. № 1. P. 1268—1270.

Brostoff J., Carini C., Wraith D.G. et al. Immune complexes in atopy // The Mast Cell (eds. J. Pepys, A.M. Edwards). Pitman. London. 1979 b. P. 380—393.

Chell P.G., Coombs R.R. Clinical aspects of Immunology. 2 nd ed Oxford. Blackwell, 1968.

Coca A.F., Cooke R.A. Classification of phenomena of hypersensitiveness // J. Immunol. 1923. № 8. P. 163.

Cooke R.A. Delayed type of allergic reaction // Ann. intern. Med. 1930. V. 3. P. 658.

Ehrlich P. Gesammelte Arbeiten immunitätsforschung. Berlin. 1904.

Ferguson A. Coeliac disease and gastrointestinal food allergy // Immunological Aspects of the Liver and Gastrointestinal Tract / Eds Anne Ferguson and R.N.M. MacSween. MTP Press, Lancaster. 1976. P. 153—202.

Firer M.A. Hosking C.S., Hill D.J. Effect of antigen load on development of milk antibodies in infants allergic to milk // Br. Med. J. 1981. P. 283—286.

Gadek J.E., Fells G.A., Crystal R.G. Cigarette smoking induces antiprotease deficiency in the lower respiratory tract of humans // Science. 1979. № 206. P. 1315—1316.

Garrison J.C. Histamine, bradykinin, s-hydroxytryptamine, and their antagonist // Goodman Gilman A., Rail T.W., Nies As, Tailor Peditor. Goodman Gilmans Pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. Oxford: Pergamon Press, 1990. P. 579—599.

Greve J.M., Davis G., Mejer A.M. et al. The major hum rhinovirus receptor is ICAM-1 // Cell. 1989. V. 56. P. 839—847.

Hansen K., Werner M., Lehrbuch der klinischen Allergie. Stuttgart. 1967.

Hogg J. Latent adenoviral infections in the pathogenesis of COPD // Eur. Respir. Rev. 1997. 7, 45. P. 216—220.

Holgate S.T., Bradding P., Sampson A.P. Leicotriene antagonists and Synthesis Inhibitors: New directions in asthma therapy // J. Allergy clin. Immunol. — 1996. V. 98. № 1. P. 1—13.

Holmes G.K.T., Stokes P.L., Sorahan T.M. et al. Coeliac disease, gluten free diet and malignancy // Gut. 1976. V. 17. P. 612—619.

International consensus report on diagnosis and management of asthma/ Publication № 92—3091 / Bethesda, Maryland 20892. USA. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, 1992.

Ishizaka T. IgE and mechanisms of IgE-mediated hypersensitivity // Ann. Allergy. 1982. V. 48 (6). P. 313—319.

Jonson M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. // J. Allergy clin. immunol. 1996. V. 97. P. 169—176.

Landsteiner K., Jacobs J. Studies on sensitization of animals with simple chemical compounds // J. exp. Med. № 64. P. 625 (1936).

Levinsky R.J., Paganelli R., Robertson D.M., Atherton D.J. Handling of food antigens and their complexes by normal and allergic individuals. // The immunology of infant Feeding (ed. A.W. Wilkinson). Plenum Press. New York. 1981. P. 23—30.

Michel F.B., Deloos H.H. Long-term and emergency treatment of bronchial asthma // Curr. Medical Topics. 1989. 12 p.

Moneret-Vautrin D.A. et al. Induction d'une hypersensibilité réactionnelle à la Tartrazine chez le lapin immunisation par voie digestive par le conjugué covalent Tartrazine // Ann. Immunol. Inst. Pasteur. 1979. 130 c. P. 419—430.

Nielson C.P., Crowley J.J. et al. Polymorphonuclear Leukocyte inhibition by therapeutic concentrations of theophylline is mediated by cyclic 3'-5'-adenosine monophosphate // Am. Rev. Respir. Dis. 1988. V. 137. P. 25—30.

O'Donoghue D.P., Swarbrick E.T., Kumar P.J. Type I hypersensitivity reactions in coeliac disease // Gastroenterology, 1979. V. 76. P. 1211.

Pare P.D. et al. Pathophysiology process in chronic obstructive Pulmonary disease // The Role of Anticholinergics in COPD and chronic Asthma. London, 1997. P. 19—30.

Pauwels R.A., Joos G.F., Kips J.S. Leukotrienes as therapeutic target in asthma // Allergy. 1995. V. 50. P. 615—622.

Puchelle E. et al. Airway epithelium injury and repair // Eur. Resp. Rev. 1997. V. 7, 43. P. 136—141.

Raptopoulou-Gigi M., Ilonidis G., Orphanou-Koumerkeridou H. et al. The effect of loratadine on activated cells of the nasal mucosa in patients with allergic rhinitis // J. Invest. Allergol. clin. Immunol. 1993. V. 3. P. 192—197.

Riise G.S. Bacterial colonization in chronic bronchitis and COPD // P. News. 1997. № 1. P. 13—15.

Rrteid A., Andersson P., Edsbacker S. et al. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide a selective glucocorticoid // *Europ. J. Respir. Dis.* 1982. V. 63, Suppl. 122. P 86—95.

Scordamaglia A. et al. Theophylline and immune response: in vitro and in vivo effects // *Clin. Immunol. and Immunopathol.* 1988. V. 48. P. 238—246.

Siafacas N.M. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary diseases (copd) // *Eur. Resp. J.* 1995. P. 1398—1420.

Staquet M.J. et al. Loratadine down regulates ICAM-I expression on human keratinocytes and Langerhans cell // *Europ. J. Dermatol.* 1996. V. 6. P. 369—372.

Stolte M., Heilmann K. Neue klassifikation und Gradierung der Gastritis // *Leber, Magen, Darm.* 1989. Bd 5. S. 220—226.

Teisberg P. et al. Complement system studies in adult celiac disease // *Scandina vian Journal of Gastroenterology.* 1977. V. 12. P. 873—876.

Temple D.M., McCluskey M. Loratadine, an antihistamine, blocks antigen- and ionophoreinduced leukotriene release from human lung in vitro // *Prostaglandins.* 1988. V. 35, P. 549—553.

Valerie J. et al. Отчет о Международном консенсусе по диагностике и лечению ринита // *Рос. ринология.* 1996. № 4.

Vignola A.M. et al. Inhibitory activity of loratadine and descarboethoxyloratadine on expression of ICAM-I and HLA-Dr by nasal epithelial cells // *Allergy.* 1995. V. 50. P. 200—203.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Аллерген, определение 8
- Аллергены
 - бытовые 10, 47, 52
 - домашняя пыль 10
 - гельминты как аллергены 17
 - аскариды 18
 - власоглав 18
 - кишечная угрица 18
 - острицы 18
 - токсокары 18
 - трихинеллы 18
 - грибы 11
 - диагностические 35
 - инсектные 19
 - лекарственные 47
 - обладающие перекрестной сенсибилизацией 46
 - определение 8
 - пищевые 12, 46
 - гистаминолибераторы и гистаминоносители 13, 207
 - злаковые 207
 - коровье молоко 12, 206, 215
 - мясные изделия 13, 207
 - овощи 13, 207
 - пищевые добавки 13, 207
 - рыба 13, 207
 - яйца 12
 - промышленные 14
 - биологического происхождения 16
 - инфекционные 16
 - химического происхождения 14
 - профессиональные 48
 - пыльцовые 9, 46
 - злаки 9
 - культивируемые растения 9
 - лиственные деревья 9
 - разнотравье 9
 - сорняки 9
 - хвойные деревья 9
 - цветы 9
 - эпидермальные 11, 46
- Аллергические болезни
 - диагностика 35
 - специфическая 35
 - кожные пробы 36
 - лабораторные методы 39
 - провокационные аллергические тесты 38
 - лечение
 - алергопротекторы 58
 - антигистаминные средства 59, 90
 - глюкокортикоиды 62
 - ингибиторы лейкотриеновых рецепторов 61, 129, 134
 - метилксантины 129, 161
 - основные задачи 50
 - гипосенсибилизация 51
 - специфическая иммунотерапия 54
 - устранение причины сенсибилизации 50
 - противовоспалительное 59
 - симпатомиметики 71
 - симптоматическое 71
 - холинолитики 160
- Аллергические реакции поствакцинальные 232
 - диагноз 234
 - дифференциальный диагноз 234
 - клинические проявления 234

- лечение 235
- профилактика 235
- этиопатогенез 233
- Аллергические реакции, типы 26
- иммунокомплексный 32, 79
- клеточный, замедленный 33, 79
- реактивный 27, 78
- цитотоксический 31, 79
- Аллергические тесты провокационные 38
- ингаляционная проба 39
- назальный капельный 38
- Аллергия
- алиментарная 206, 215
- пищевая 206, 216
- инсектная 195
- диагноз и дифференциальный диагноз 196
- клинические проявления 196
- лечение 198
- профилактика 198
- этиопатогенез 195
- лекарственная 178
- диагноз 183
- классификация 181
- клинические проявления 182
- лекарства, имеющие общие детерминанты 180
- патогенез 180
- профессиональная 186
- обусловленная гаптенами, у рабочих промпредприятий 188
- особенности диагностики 186, 188
- профилактика 187
- формулировка диагноза 189
- этиология 178
- определение 7
- пищевая 204
- диагноз 213
- дифференциальный диагноз 215
- клинические проявления 211
- лечение 219
- патогенез 208
- формулировка диагноза 219
- частота при хронических болезнях органов пищеварения 212
- этиология 205
- пылевая 83
- Аллергодиагностики специфические методы 39
- определение специфических IgE 40
- метод
- ИФА 40
- PRIST 40
- RAST 40
- реакция
- пассивной гемагглютинации 43
- прямого специфического повреждения базофилов 41
- торможения миграции лейкоцитов 43
- тест деструкции тучных клеток 42
- Аллергологический кабинет 236
- общие положения 236
- организационно-методическая работа 239
- оснащение 238
- перечень помещений 237
- порядок направления больных 240
- проводимые методы исследования 241
- проводимые методы лечения 241
- расчет потребности аллергенов 242
- функциональные обязанности медицинской сестры 242
- Аллергологическое отделение многопрофильной больницы 243
- задачи и функции 244
- общие положения 243
- перечень и назначение помещений 246
- перечень проводимых исследований 245
- Аллергопротекторы 58
- Альвеолит экзогенный аллергический 168
- диагноз 174

- клинические проявления 173
- лечение 174
- патогенез 173
- этиология 168
- Анафилаксия 5**
- Анафилактический шок 199**
 - варианты течения 201
 - абдоминальный 201
 - асфиктический 201
 - типичный 201
 - церебральный 201
- клинические проявления 200
- лечение 202
- медицинская реабилитация 204
- патогенез 200
- степени тяжести 200
- этиология 200
- Антиген, определение 8**
- «Антиген—антитело» комплекс 6**
- Антигенные детерминанты 14**
- Антигистаминные средства 58, 90**
- Астма бронхиальная 103**
 - диагноз 116
 - дифференциальный диагноз 121
 - заболеваемость 104
 - индукторы 104
 - классификация 112
 - клинические проявления 115
 - лечение 129
 - блок-схема метода оптимизации лечения 133
 - легкой интермиттирующей астмы 132
 - легкой персистирующей астмы 134
 - персистирующей астмы средней тяжести 135
 - персистирующей тяжелой астмы 139
 - схема ступенчатой терапии 140
 - методы самоконтроля 130
 - неаллергическая идиосинкразическая 113
 - неаллергическая эндогенная 112
 - неуточненная 113
 - основные биологические маркеры 116
 - патогенез 106
 - преимущественно аллергическая 112
 - профессиональная 126
 - диагноз и дифференциальный диагноз 126
 - смешанная форма 113
 - с ночными приступами удушья 125
 - степени тяжести 115
 - факторы риска 104
 - формулировка диагноза 128
- Астма неаллергическая 110**
- Астматический статус 143**
 - клиническая картина 143
 - лечение 144
 - этиопатогенез 143
- Астма-школа 259**
- Атопия 5**
- Аутохалер 261, 262**
- Аэроионотерапия 138**
- Бронхит хронический 145**
 - диагноз 149
 - дифференциальный диагноз 149
 - заболеваемость 145
 - клинические проявления 147
 - лечение 158
 - иммунокорректирующая терапия 166
 - ингаляционные глюкокортикостероиды 159, 167
 - метилксантины 161
 - отхаркивающие средства 158, 162
 - противовоспалительное лечение 163
 - физические методы 168
 - холинолитики 160
 - степени тяжести 147
 - формулировка диагноза 158
 - этиопатогенез 146

- Висцеропатии эозинофильные** 175
Волюматик 261, 262
Врач-аллерголог 247
- квалификационная характеристика 249
- Гаптен** 7
Гастрит 216
- дифференциальный диагноз 216
- классификация 216
- лечение 221
Гиперреактивность бронхиального дерева пароксизмальная неспецифическая 107
Гипосенсибилизация 51
- неспецифическая 58
Глюкокортикоиды 62
- ингаляционные 69, 129, 135, 159
- заместительная терапия 66
- нежелательные реакции 63, 64
- прогнозирование недостаточности коры надпочечников 66
- противовоспалительная терапия, режимы 67
-- альтернативный 68
-- долговременная 68
-- иницирующая терапия (индукция ремиссии) 68
-- пульс-терапия 69
- «синдром отмены» 67
- характеристика препаратов 64
Гомеостаз иммунологический 20
Грибы как аллергены 11
Гуморальное звено иммунитета 20
- иммунные комплексы 22
- IgA 21
- IgE 21
- IgG 21
- IgM 20
- Дерматит**
- аллергический контактный 190
- атопический 223
-- классификация 224
-- клинические проявления 225
-- лечение 225
-- патогенез 225
-- этиология 224
- Дискинезия трахеобронхиальная** 124
Дискхалер 261, 262
- Иглорефлексотерапия** 59
Идиопатия 5
Идиосинкразия 5
Иммунореабилитация 74
- прикладная 74
- специализированная 74
Иммуноцитокнины 25
Ингалятор дозированный 261, 262
Ингалятор-М 261, 262
Ингибиторы лейкотриеновых рецепторов 61, 129, 134
Интерлейкины 24
- Карта аллергологического и иммунологического обследования** 257
Карта сбора аллергологического анамнеза 254
Клеточное звено иммунитета 22
- антитела моноклональные 22
- В-лимфоциты 24
- Т-супрессоры 24
- Т-хелперы 22
- T_{нк}-клетки 23
Кожные пробы 36
- внутрикожные 37
- проба уколом 37
- скарификационные 36
Крапивница острая и хроническая 228
- генерализованная 229
- гигантская 228
- дифференциальный диагноз 229
- клинические проявления 228
- контактная 229
- лечение 231
- патогенез 228

- распространенная 229
- хроническая 229
- этиология 228

- Лайелла синдром 192

- Медицинская сестра аллергологического кабинета 242
- Метод
 - ИФА 40
 - PRIST 40
 - RAST 40
- Метилксантины 129, 161
- Миопатии эозинофильные 175

- Небулайзер 78
- Небухалер 261, 262
- Нейродермит 223
- Некролиз токсический эпидермальный 192

- Оксигенотерапия 138
- Организация специализированной аллергологической помощи 236
- Отек Квинке 228
- Отхаркивающие средства 158, 162

- Памятка для пациентов с сенсibilизацией к бытовым аллергенам 52
- Пикфлоуметрия 119, 130, 168
 - протокол-график мониторингования данных 131
- Пикфлоуметры
 - виды 121
 - последовательность использования 122
- Пневмонии эозинофильные 175
 - диагноз 176
 - дифференциальный диагноз 177
 - клинические проявления 176
 - лечение 177
 - этиопатогенез 176
- Поллиноз 83

- Реакции
 - аллергические 6
 - ложноаллергические 43, 49, 108
- Ринит
 - аллергический 81
 - дифференциальный диагноз 87
 - заболеваемость 82
 - классификация 81
 - клинические проявления 83
 - круглогодичный 84
 - лечение 89
 - профессиональный 85
 - формулировка диагноза 89
 - этиопатогенез 82
 - вазомоторный 87
 - идиопатический 86
 - «холодовый» 86
 - инфекционный хронический 86
- Ринометрия 90
- Ротахалер 261, 262

- Сенная лихорадка 83
- Сенной насморк 83
- Сенсибилизация перекрестная 43
- Симпатомиметики 71
- Синдром
 - ошпаренной кожи 192
 - слизисто-кожно-глазной острый 194
- Спейсер 78
- Спелеотерапия 129, 138
- Специфическая иммунотерапия 54
 - вкладыш в медицинскую карту 259
 - порядок проведения 56
 - особенности проведения 54
 - условия для проведения 56
- Спирхалер 261, 262
- Стабилизаторы мембран тучных клеток 226
- Стивенса—Джонсона синдром 194
- Сывороточная болезнь 191
 - лечение 192
 - степени тяжести 191

- Терапия «экологическая» управляемая 137
- Тест билирубиновый 230
- Токсидермия 190
- Турбохалер 261, 262
- Целиакия 218
- Цитокины 24
- Холинолитики 160
- Энзимопатии 218
- лактазная недостаточность 218
 - непереносимость сахарозы 218
 - целиакия 218
- Энтерит 217
- классификация 218
 - лечение 218
- Эритема экссудативная злокачественная 194
- Эритромелалгия 229

УКАЗАТЕЛЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, применяющихся при лечении аллергических болезней

Полужирным шрифтом выделена страница с основной статьей.

- Адреналин 71, 177, 192, **202**, 211, 231
Азмакорт 70
Аколат 61, 78, **135**
Акривастин 60
Аллерган 59, 92
Аллергоглобулин 98
Аллергодил **94**, 97, 198, 227, 231
Алмагель 220, 222
Алоэ 221
Альбумин 193
Альдецин 70, 100, 136, 167, 239
Амбробене 144
Амброксола гидрохлорид 144, 158, 163
Амоксиклав 165
Асмокорт 100
Астафен 58
Астемизол 58, 93, 94
Атровент **98**, 145, 159, **160**, 167
Ацетицистеин 163
- Беклокорт форте 70
Беклометазон 70
Беклометазона дипропионат 100, 136
Бекломет 70
Бекломет-назаль 70
Беклофорт 70
Бекодиск 70
Беконазе 70
Бекотид 70, 100, 167
Белосорб 75, 191, 220, 231
Бенадрил 92
Бенакорт 70
Берликорт 65
- Беродуал 79, 158, 159, **161**, 239
Беротек **72**, 133, 175, 239, 241
Бетаметазон 66
Бетаметазона ацетат 66
Бетаметазона валерат 136
Бетаметазона динатрия дипропионат 66, 136
Бетаметазона динатрия фосфат 66
Биолакт 165
Биостим 76
Бриканил 72, 133
Бронхикум 163
Бронховаксон 166
Бронхо-мунал **75**, 77
Будезонид 69, **70**, **100**, **136**, 159, 167, 239
Будезонид мите 101, 137
Будезонид форте 100, 137
- Ваулин 220
Вентакс **61**, 145
Вентодиск 132
Вентолин **72**, 132
Верлукаст 61
Верошпирон 167
Викаир 222
Викалин 220, 222
Вилозен 76
Висмута нитрат 222
Витамин
- А **76**, 80, 158, 159, 167, 175
- С **76**, 80, 158, 159, 167, 175, 194
- Е **76**, 80, 158, 159, 167, 175
- К 194
- Р 194
Волмакс **72**, 135
Вольтарен 79

- Галазолин 73, 97, 239
Галаскорбин 79
Гамма-глобулин 80
Гастрофарм 221
Гастроцепин 221
Гемодез 177, 193
Гидрокортизон 64, 65, 66, 239
Гидрокортизона ацетат 65
Гидрокортизона гемисукцинат 65, 231
Гидрокортизон-тева 65
Гипотиазид 167
Гистаглобулин 59, 98, 231
Гисталонг 93
Гистамал 93
Гистимет 95, 97, 227, 231
Глицирам 79, 162
Глюкоза 194, 195, 203
- Даксин 66
Дексабене 66
Дексазон 66, 239
Дексаметазон 66, 239
Дексаметазона фосфат 66
Де-нол 220, 222
Депо-медрол 66
Диазолин 92
Диакарб 167
Дигестал 220
Дилтиазем 167
Димебон 59
Димедрол 59, 92, 192, 203, 239
Дипразин 59
Дипроспан 66
«Дисоль» 80
Дитек 58, 96
Дроперидол 144
- Женьшень 80
- Задитен 58, 220, 226, 231
Зафирлукаст 60, 61, 135
Зилеутон 60, 61
Зиртек 93, 174, 239
- И-75 61
И-302 61
Ибупрофен 79
Изадрин 71
Изопреналин 71, 73
Изупрел 71
Имуран 79
Ингакорт 70, 136, 167, 239
Индометацин 79
Инсулин 194
Интал 58, 78, 96, 134
Интал плюс 72, 96
Интал 5 96
Интал «спинхалер» 96
Интерферон 76
Ипратропиум бромид 98, 158, 160
IRS-19 76, 77
- Кавинтон 204
Калия оротат 79, 167
Калия перманганат 193
Калия хлорид 194
Кальция глюконат 231
Карбамид 192
Квамател 220
Кенакорт 65
Кеналог 66
Кестин 78, 93, 226
Кетотифен 58, 129, 220, 226, 231
Кетоцеф 165
Кислота
- аминаокапроновая 195, 231
- аскорбиновая 194, 231
- борная 194
- лимонная 231
Клариназа 97
Кларитин 78, 93, 174, 178, 187, 190, 204, 226, 231, 239
Кларитромицин 165
Клафоран 165, 177, 220
Клацин 165
Клемастин 92
Кленбутерол 73
Контрикал 193
Коргликон 194

- Коринфар 167
Кортидекс 66
Кортизон 64
Кортикотропин 79
Кофеин 204
Кромолин-натрий 58, 90, 95, 129, 134, 226
Кропоз 96
- Лазикс 193, 231
Лазолван 145, 158, 159, 163, 167, 175, 177
«Лактасол» 80
Левамизол 76, 80
Либексин 175
Лизоцим 80
Ликопид 76, 77
Липостабил 80
Ломефлоксацин 165
Ломузол 58, 96, 226
Лонгачеф 165
Лоратадин 58, 60, 93
Лоринден 227
- Магния оксид 220
Мазь гидрокортизоновая 193
Масло облепиховое 221
Медрол 65, 66, 68, 139, 145, 167, 175, 177, 191, 204
Мезатон 97, 203
Ментол 231
Метацин 221
Метилпреднизолон 65, 68, 239
Метилпреднизолон ацетат 65
Метилпреднизолон сукцинат 65
Метилурацил 76, 77, 80
Метипред 65
Метронидазол 220, 222
Миелопид-В-активин 76, 80
МК-0591 61
МК-886 61
Монтелукаст 61, 135
- Назакорт 70
Назонекс 100, 101, 102
- Налкром 58, 96, 220, 226
Напроксен 79
Настой травы термопсиса 162
Натрия бикарбонат 144, 203, 231
Натрия йодид 144
Натрия нуклеинат 78, 80, 220
Натрия тиосульфат 80, 231
Натрия хлорид 144, 203, 231
Натрия хромогликат 58, 60, 220
Нафтизин 73, 97, 239
Недокромил-натрий 58, 60, 90, 134
Неовир 76, 77
Неорондекс 203
Неотеопэж 137
Нитроглицерин 204
Нитросорбид 204
Нитро-тайм 204
Нифедипин 167
Новодрин 71
Норадреналин 73, 97, 203
- Омспразол 220, 222
Оптикром 58, 96, 226
Ортофен 79
Орципреналин 73
Отвар
- алтея лекарственного 162
- из корней синюхи 163
- корня и корневища девясила 163
- мать-и-мачехи 162
- солодки голой 162
- травы чабреца 163
Офлоксацин 165
Офтан-дексон 239
- Панзинорм 220
Параметазон 64
Пенициллин 222
Перекись водорода 193
Перитол 91, 92, 221, 239
Пипольфен 91, 92, 203
Пирацетам 204
Пирогенал 80
Плазма сухая 193, 195
Полиглюкин 193

- Полькортолон 65
Пранлукаст 61
Преднизолон 65, 69, 191, 194, 239
Преднизолона ацетат 65
Преднизолона гемисукцинат 65, 191
Преднизолона натрия фосфат 65
Продигиозан 76, 80
Прометазин 92
Пульмикорт 70, 136
- Ранитидин 220, 221
Реоглюман 79
Реополиглюкин 79, 193, 203
Ретафил 162
Рибоксин 167
Рибомунил 75, 77, 159, 166
Рилид 165
Рингера—Локка раствор 80, 144, 195
Ринокорт 70, 100
Рокситромицин 165
- Савентол 72
Савентрин 72
Сальбутамол 72, 132, 133, 135, 175, 239, 241
Сальметерол 72, 73, 135
Сальтос 72, 132
Сапарал 220
Серевент 72, 135
Синактен 79
Сингуляр 61, 135
Синтарис 70
Солу-кортеф 65
Солу-медрол 65, 69, 79, 144, 177, 191, 193, 194, 203, 204, 211, 231, 239
Солутан 239
Солю-декортин 65
Сондекс 66
Спирт
- ментоловый 192
- салициловый 192
Спленин 80, 99, 220
- Сукралфат 220, 222
Супрастин 59, 92, 191, 192, 195, 203, 239
Сустак мите 167
Сустак форте 167, 204
- Тавегил 59, 92, 203, 239
Тайлед 58, 78, 129, 134, 158
Тайлед мент 142
Т-активин 76, 77, 80
Теобилонг 61
Теодур 61, 162
Теопэк 61, 137, 162, 167
Теостат 145
Теотард 60, 145, 162
Тео 24 61, 162
Тербуталин 72, 133
Тималин 76, 77, 80, 220
Тимозин 80
Тимостимулин 80
Тинидазол 222
Токоферола ацетат 80
Триамцинолон 65, 67, 70, 100
Триамцинолона ацетонид 66, 136
«Трисоль» 80
Тусупрекс 175
- Уголь активированный 75, 191, 220, 231
Ультралан 227
Унифил 162
Урбазон 65
- Фамотидин 220, 221
Фенкарол 59, 92, 239
Фенотерол 72, 133
Фестал 220
Фликсоназе 70, 100, 101
Фликсотид 70, 100, 136
Флорадофилус 165
Флостерон 66
Флунизолит 70, 100, 136, 159
Флутиказон 70, 100, 136, 167
Флуцинар 198, 227, 239
Формотерол 72

- Фосфалюгель 220, 222
Фурагина калиевая соль 144
Фурацилин 194
Фуросемид 80, 167, 203
- Цеклор 165
Целестодерм-В 198, 227
Целестои 66
Целестон хронодозе 66
Цетиризин 93, 94
Цефаклор 165
Цефобид 165, 220
Цефоперазон 165
Цефотаксим 165
Цефпирамид 165
Цефтазидим 165
Цефтриаксон 165
Цефуросксим 165
- Циклофосфан 79
Циметидин 221
Циннаризин 204
Ципробай 165
Ципрофлоксацин 165
- Эбастин 60, 93, 174, 187, 190, 204,
226, 231
Элеутерококк 80
Элоком 188, 190, 191, 198, 227, 232,
239
Энпростил 222
Эссенциале 80
Этимизол 79, 204
Эуфиллин 61, 79, 144, 158, 161, 203,
239
Эуфилонг 61
Эфедрин 71, 97, 192, 204, 231

Скепьян Н.А.

С 42 **Аллергические болезни: дифференциальный диагноз, лечение. — Мн.: Беларусь, 2000. — 286 с.: ил.**

ISBN 985-01-0277-2.

В справочном пособии рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, дифференциальной диагностики аллергических болезней и заболеваний, полученных в связи с профессиональными вредностями на производстве. Рассказывается о противоаллергической, противовоспалительной и антипролиферативной терапии, анализируются новые методы лечения. Излагаются также вопросы организации квалифицированной аллергологической помощи.

Для аллергологов, а также врачей смежных специальностей (терапевтов, пульмонологов, гастроэнтерологов, профпатологов).

УДК 616-056.43-07-085(035.5)

ББК 54.1я2

Справочное издание

Скельян Николай Антонович

**АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ:
дифференциальный диагноз, лечение**

Ведущий редактор *Т.И. Войнова*

Редактор *В.А. Скоробогатая*

Художник *Д. И. Романовский*

Художественный редактор *А. П. Маковцов*

Техническое редактирование

и компьютерная верстка *С. Л. Печеновой*

Корректоры *Р. П. Иваненко, Л. Г. Кузьмина, Л. Б. Шинкевич*

Операторы *Л.Е. Капустинская, Т.А. Костеневич*

Подписано в печать с оригинала-макета 12.06.2000. Формат 84×108 1/32. Бумага газетная. Гарнитура Таймс. Высокая печать с ФПФ. Усл. печ. л. 15,12. Усл. кр.-отт. 15,54. Уч.-изд. л. 16,96. Тираж 5000 экз. Зак. 1091.

Налоговая льгота — Общегосударственный классификатор Республики Беларусь ОКРБ 007-98, ч. 1; 22.11.20.650-

Государственное предприятие «Издательство «Беларусь» Государственного комитета Республики Беларусь по печати. Лицензия ЛВ № 2 от 31.12.97. 220004, Минск, проспект Машерова, 11.

Ордена Трудового Красного Знамени полиграфкомбинат ППП им. Я. Коласа. 220005, Минск, Красная, 23.



Аллергические болезни — патология, с которой сталкивается в своей работе практически каждый врач, что подтверждает особую актуальность решения этой проблемы в настоящее время.

В справочном пособии систематизированы современные представления об аллергических болезнях и заболеваниях, полученных в связи с профессиональными вредностями, при этом особое внимание уделено новым методам лечения и вопросам организации квалифицированной аллергологической помощи больным.

Пособие предназначено для врачей-аллергологов, а также терапевтов, пульмонологов, профпатологов, гастроэнтерологов.

Н. А. Скепьян,
доктор медицинских наук,
профессор

ISBN 985-01-0277-2



9 789850 102775 >