

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

М. В. ЗЮЗЕНКОВ, Е. В. ЯКОВЛЕВА

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В АМБУЛАТОРНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2019

УДК 616–056.43–039.57–08(075.8)
ББК 54.1я73
3-98

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 17.10.2018 г., протокол № 2

Рецензенты: каф. поликлинической терапии и общеврачебной практики Гомельского государственного медицинского университета; канд. мед. наук, доц. каф. общей врачебной практики Белорусской медицинской академии последипломного образования Л. С. Богуш

Зюзенков, М. В.

3-98 Аллергические заболевания в амбулаторной терапевтической практике : учебно-методическое пособие / М. В. Зюзенков, Е. В. Яковлева. – Минск : БГМУ, 2019. – 46 с.

ISBN 978-985-21-0268-1.

Рассматриваются вопросы общей аллергологии, амбулаторные аспекты диагностики и лечения лекарственной и инсектной аллергии, анафилактического шока, крапивницы и отека Квинке. Освещаются вопросы экспертизы временной нетрудоспособности и профилактики при данной патологии.

Предназначено для студентов 4–6 курсов лечебного факультета медицинских университетов, врачей-интернов.

УДК 616–056.43–039.57–08(075.8)
ББК 54.1я73

ISBN 978-985-21-0268-1

© Зюзенков М. В., Яковлева Е. В., 2019
© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2019

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД — артериальное давление
АО — ангионевротический отек
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АР — аллергическая реакция
АСИТ — аллергенспецифическая иммунотерапия
АШ — анафилактический шок
БА — бронхиальная астма
ГКС — глюкокортикостероиды
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИА — инсектная аллергия
ЛА — лекарственная аллергия
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ОИТАР — отделение интенсивной терапии, анестезиологии и реанимации
ОДН — острая дыхательная недостаточность
СЛР — сердечно-легочная реанимация
УЗИ — ультразвуковое исследование
ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ АЛЛЕРГОЛОГИИ

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Аллергические заболевания (лат. *allos* — иной, другой; *ergon* — действие; син. аллергозы) — неоднородная группа заболеваний, развивающихся вследствие иммунологически опосредованных реакций специфической повышенной чувствительности (аллергии) на повторное поступление в сенсibilизированный организм аллергена (-ов).

Аллергены в большинстве случаев представляют собой белки, а также разнообразные соединения органической и неорганической природы (гаптены), которые в форме соединения с белковыми веществами окружающей среды или белками тканей организма приобретают конъюгированные антигенные свойства (становятся аллергенами). К гаптенам

относятся некоторые лекарственные средства, промышленные соединения, простые химические вещества (бром, йод, хром, никель и др.), соли тяжелых металлов и др.

Болезни, вызываемые аллергической реакцией на антигены собственных тканей, называются **аутоаллергическими (аутоиммунными)**.

Острые аллергические заболевания — это группа заболеваний, которые в соответствии с риском развития жизнеугрожающих состояний подразделяются на:

а) *легкие* — аллергический ринит (круглогодичный или сезонный), аллергический конъюнктивит (круглогодичный или сезонный), локализованная крапивница;

б) *среднетяжелые/тяжелые* (прогностически неблагоприятные) — генерализованная крапивница, острый стеноз гортани, среднетяжелое обострение (приступ) БА; АШ.

По данным Всемирной организации здравоохранения, аллергические заболевания наблюдаются почти у 35 % населения разных возрастных групп. Отмечается неуклонный прирост заболеваемости. В мире за последние 30 лет в каждом десятилетии число пациентов удваивалось. Этот рост, вероятно, связан с неблагоприятной экологической ситуацией, промышленным производством, применением удобрений, наличием синтетических компонентов в продуктах питания, увеличением спектра лекарственных средств. Среди здоровых людей вероятность заболеть аллергией составляет 10 %.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Выделяют следующие факторы риска развития аллергии:

- генетические (семейная предрасположенность к атопическим реакциям у пациента и кровных родственников, конституционные особенности, расовая и половая принадлежность, другие индивидуальные особенности личности);
- экологические (загрязнения окружающей среды выхлопными газами, промышленными отходами; холод, тепло, инсоляция и др.);
- фармакологические (лекарственные средства и их доступность к применению, вакцины, сыворотки и др.);
- пищевые (изменение привычек и характера питания; мясо, молоко, рыба, фрукты, овощи, злаки и др.);
- инфекционные (возбудители инфекционных заболеваний, продукты их жизнедеятельности, паразитарные, грибковые заболевания);
- неинфекционные (пыльца растений, пух и перья птиц, эпидермис человека и животных, домашняя пыль и другие бытовые факторы);

– инсектные (яд и чешуйки жалящих, кровососущих и паукообразных насекомых);

- увеличение стрессовых нагрузок;
- наличие хронических заболеваний.

Классификация аллергенов:

1. Неинфекционные:

- бытовые (домашняя пыль, бытовая пыль, дафнии и др.);
- лекарственные (антибиотики);
- эпидермальные (эпидермис человека и животных, перья птиц, мех);
- химические вещества (формальдегид, канифоль, бензол и др.);
- пыльцевые (пыльца цветов, луговые травы, деревья);
- пищевые:

а) животного происхождения (молоко, мясо, рыба и др.);

б) растительного происхождения (фрукты, овощи, злаки и др.);

- инсектные (яд; чешуйки жалящих, кровососущих и паукообразных).

2. Инфекционные:

- бактериальные;
- грибковые (различные виды патогенных и непатогенных грибов);
- вирусные;
- гельминтные.

Поступление в организм аллергена (антигена) вызывает сенсibilизацию — иммунологически опосредованное повышение чувствительности организма к конкретному антигену (моновалентная сенсibilизация) или ко многим антигенам (поливалентная сенсibilизация); возможна и перекрестная сенсibilизация, т. е. к другим аллергенам, имеющим общие детерминанты с антигеном, вызвавшим сенсibilизацию. Реализация этой повышенной чувствительности организма осуществляется при сохранении антигена после первого поступления или чаще при повторном его поступлении в виде АР с участием неспецифических и специфических иммунных механизмов: взаимодействие антигена с макрофагом, тучной клеткой, сенсibilизированными Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами, плазматическими клетками, интенсивно продуцирующими иммуноглобулины — антитела (IgE, IgG, IgM, IgA, IgD), активация комплемента и других участников иммунной реакции.

В зависимости от времени развития реакции после контакта с аллергеном, принадлежности антител к тому или иному классу, их титра и соотношения выделяют 4 типа АР (по Р. Gell, R. С. Coombs, 1975 г.).

I тип — *немедленный, реакиновый (IgE-зависимый)*, протекает с участием IgE — и реже IgG₄ — антител (реакинов) на поверхности мембран базофилов и тучных клеток. Клинические проявления:

а) кожный синдром (крапивница, отек Квинке, нейродермит, атопический дерматит);

б) риноконъюнктивальный синдром (аллергический ринит, риносинусопатия, конъюнктивит);

в) бронхолегочный синдром (ларингит, БА, эозинофильный инфильтрат (синдром Леффлера);

г) сердечно-сосудистый синдром (анафилактоидные реакции, АШ).

II тип — *цитотоксический*, характеризуется образованием антител — иммуноглобулинов класса *G*, реже *IgM* — и взаимодействием с фиксированными на мембранах клеток тканей антигенами, формирует мембраноцитотоксический комплекс, повреждающий клетку-мишень и вызывающий ее лизис (цитолитическое действие). Повреждение может быть вызвано тремя путями:

– за счет активации комплемента — комплементопосредованная цитотоксичность;

– за счет активации фагоцитоза клеток, покрытых антителами;

– через активацию антителозависимой клеточной цитотоксичности.

Клинические проявления:

а) кожный синдром (эритродермит, токсидермит, синдром Лайелла, синдром Стивенса–Джонсона, многоформная экссудативная эритема);

б) гематологический синдром (агранулоцитоз, лейкоцитоз, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, эозинофилия, лимфоцитоз).

III тип — *иммунокомплексный*, характеризуется образованием иммунных комплексов антиген–*IgG*, реже *IgM*-антитела, с участием комплемента и повреждением ими органов и тканей организма. Клинические проявления:

а) феномен Артюса;

б) сывороточная болезнь;

в) аллергический васкулит;

г) фиксированная эритема.

IV тип — *замедленная гиперчувствительность* (Т-клеточноопосредованная), обусловленная взаимодействием сенсibilизированных Т-лимфоцитов, имеющих на своей поверхности специфические рецепторы, с антигеном, представленным на макрофаге, что вызывает их пролиферацию и выделение лимфокинов — медиаторов, оказывающих различное действие на клетки тканей (цитотоксическое, воспалительное и др.). Повышенная чувствительность замедленного типа развивается через 24–72 ч. Клинические проявления:

а) кожный синдром (дерматит, экзема);

б) сердечно-сосудистый синдром (аллергический миокардит);

в) желудочно-кишечный синдром (аллергический гепатит, гастрит, панкреатит);

г) почечный синдром (аллергический пиелонефрит);

- д) гипоталамический синдром (вегетативная дисфункция, диэнцефальные кризы);
- е) эндокринологический синдром (эндокринные дисфункции);
- ж) сочетанные синдромы (кожно-риноконъюнктивальный, кожно-бронхолегочный).

В развитии каждого типа АР выделяют 3 стадии: иммунологическую, патохимическую, патофизиологическую.

Иммунологическая стадия включает два этапа: неспецифический (взаимодействие аллергена с макрофагом) и специфический (выработка антител к аллергену). В развитии специфического этапа при I, II и III типе АР участвуют преимущественно В-клетки, а при IV типе — Т-клетки.

Патохимическая стадия сопровождается выработкой биологически активных веществ (медиаторов). При I типе АР основная роль в этой стадии принадлежит тучной клетке. В дегрануляции тучных клеток участвуют ионы Са. Среди биологически активных веществ, экспрессируемых из гранул тучных клеток, различают:

- медиаторы первого порядка, которые опосредуют быстрые реакции (через 20–30 мин после воздействия аллергена) — гистамин, гепарин, триптаза, факторы хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, фактор активации тромбоцитов;

- медиаторы второго порядка, которые вызывают позднюю фазу АР (через 2–6 ч) — лейкотриены, тромбоксаны, простагландины и др.

При II типе АР ведущее место занимает комплемент, активация которого способствует иммунному прилипанию, иммуноцитолиту, повышению проницаемости капилляров, накоплению лейкоцитов в тканях и их активации, фагоцитозу, обильному образованию лизосомальных ферментов.

При III типе АР также за счет активации комплемента (C3, C5a компонент) усиливаются процессы прилипания иммунных комплексов к фагоцитам, эндотелиальным клеткам сосудов с повышением их проницаемости, освобождения гистамина из тучных клеток, экзоцитоза лизосомальных энзимов макро- и микрофагов, активизации калликреин-кининовой системы.

При IV типе АР главная роль принадлежит лимфокинам (интерлейкины, хемотаксические факторы, фактор, угнетающий миграцию макрофагов, лимфотоксины).

Патофизиологическая стадия — это стадия клинических проявлений.

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Диагностика аллергических заболеваний основывается на использовании совокупности неспецифических и специфических методов исследования.

Неспецифические методы:

1. Анамнез — аллергологический, фармакологический, пищевой.
2. Физикальное обследование.
3. Лабораторно-инструментальное обследование.

Специфические методы:

1. Кожные пробы: скарификационные, внутрикожные, аппликационные, проба уколом.

2. Провокационные тесты: конъюнктивальный, назальный, ингаляционный, подъязычный. Эти тесты особенно важны в случае расхождения данных анамнеза и результатов кожных проб.

Противопоказания к проведению кожных проб и провокационных тестов: обострение аллергического заболевания; АШ в анамнезе; острый инфекционный процесс (ангина, острая респираторная инфекция); обострение общесоматического заболевания; туберкулезный процесс любой локализации в период обострения; беременность; декомпенсированные (или субкомпенсированные) болезни сердечно-сосудистой системы, печени, почек, крови; психические заболевания в период обострения; длительная терапия ГКС; прием антигистаминных препаратов; возраст старше 60 лет.

3. Лабораторная диагностика: метод иммуноферментного анализа; радиоаллергосорбентный тест; непрямой базофильный тест; реакция специфического высвобождения гистамина из базофилов периферической крови; реакция пассивной гемагглютинации; реакция торможения миграции лейкоцитов крови.

Основные показания: ранний детский возраст; пациенты с высокой степенью сенсibilизации; непрерывно рецидивирующее течение заболевания без периодов ремиссии; период обострения; невозможность отмены антигистаминных и других препаратов; поливалентная сенсibilизация, когда отсутствует возможность проведения тестирования *in vivo* сразу со всеми предполагаемыми аллергенами в ограниченные сроки обследования; резко измененная реактивность кожи; ложноположительный или ложноотрицательный результат при каждом тестировании; уртикарный дермографизм; АШ в анамнезе.

Основными преимуществами методов диагностики *in vitro* являются безопасность и возможность проведения исследования в случае, когда пациент находится от аллерголога на большом расстоянии и доставлена лишь сыворотка.

Главным подразделением, в котором проводится диагностика аллергических заболеваний, является аллергологический кабинет, где работает врач-аллерголог, имеющий сертификат, разрешающий осуществлять аллергологическое тестирование.

При направлении пациента участковым врачом-терапевтом или врачом общей практики в аллергологический кабинет необходимо предоставить следующие документы:

1. Подробную выписку из амбулаторной карты с указанием диагноза и сопутствующих заболеваний, а также клинических проявлений заболевания.

2. Результаты лабораторных исследований:

– клинический анализ крови;

– общий анализ мочи;

– копрологическое исследование (для пациентов с кожными проявлениями);

– анализ кала на яйца глистов и простейших (для пациентов с кожными проявлениями, эозинофилией);

– биохимическое исследование крови (глюкоза, билирубин, холестерин, печеночные пробы, электролиты, мочевиная кислота) по показаниям.

3. Рентгенограмму грудной клетки и придаточных пазух носа (для пациентов с заболеваниями органов дыхания).

4. Бактериологическое и микроскопическое исследование мокроты (для пациентов с заболеваниями органов дыхания).

5. Заключение врачей-специалистов (оториноларинголога, стоматолога, гинеколога и др.) по показаниям, при наличии патологии.

6. Электрокардиограмму.

7. Исследование функции внешнего дыхания (для пациентов с заболеваниями органов дыхания).

8. Обследование желудочно-кишечного тракта (для пациентов с кожными проявлениями).

Для успешной диагностики аллергических заболеваний важнейшее значение имеет правильно собранный аллергологический, фармакологический и пищевой анамнез, нередко позволяющий после первой встречи с пациентом установить верный диагноз.

Главные разделы аллергологического анамнеза:

1. Основные жалобы пациента по органам, системам, общее самочувствие.

2. Время и причины появления первых симптомов заболевания.

3. Динамика симптомов по дням, месяцам, годам, сезонам, в разных помещениях. Аллергическим заболеваниям свойствен непостоянный характер выраженности симптомов, например, если пациент указывает на ежегодное развитие в одни и те же временные периоды (весенние или

летние месяцы, в сезон поллинии (цветения) определенных растений) респираторных проявлений (ринорея, заложенность носа, приступ удушья и др.), ухудшение самочувствия в сухую ветреную погоду (оптимальные условия распространения пыльцы), то это свидетельствует о наличии у него поллиноза. Для пациентов с инфекционно-аллергической формой БА характерно обострение на фоне течения острых респираторных вирусных или бактериальных инфекций, особенно в холодное время года. Необходимо также расспросить пациента о жилищно-бытовых условиях, наличии в квартире домашних животных, рыб, птиц.

4. Характер поражения; для аллергических заболеваний типичны двусторонние поражения органов.

5. Наличие у пациента в анамнезе симптомов других аллергических заболеваний.

6. Наследственная предрасположенность к atopическим заболеваниям.

7. Установление связи начала заболевания с приемом медикаментов.

8. Выявление факторов, предрасполагающих к аллергии (заболевания желудочно-кишечного тракта, прием антибиотиков, прививки, контакт с домашними животными, строительными материалами, укусы насекомых и др.).

9. Выявление наличия профессиональных вредностей.

10. Предшествующее лечение, в том числе и противоаллергическое, его эффективность. На аллергическую природу заболевания может указывать улучшение состояния на фоне применения антигистаминных препаратов; неэффективность местных форм кромогликана или топических ГКС снижает вероятность аллергического генеза симптомов. К развитию одышки может привести применение пациентами β -блокаторов, а ингибиторы иАПФ — спровоцировать упорный кашель и развитие отеков.

11. Проведившееся ранее лабораторное обследование, его результаты.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Лечение аллергических заболеваний предполагает:

1. Устранение причины сенсибилизации — удаление (элиминация) причинно-значимых аллергенов из окружения пациента. Элиминация аллергенов относится к патогенетическим методам лечения при пищевой, лекарственной, ингаляционной формах аллергии.

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

а) специфической гипосенсибилизации; суть АСИТ сводится к введению в организм пациента в возрастающих дозах «виновного» аллерге-

на, что обеспечивает снижение чувствительности к данному аллергену; АСИТ охватывает иммунологическую стадию АР и наиболее показана при АР немедленного типа, обусловленных реагентами (*IgE*). Клиническая эффективность метода достигает 80–90 %; АСИТ выполняется только врачами-аллергологами в условиях аллергологического кабинета или стационара. Методы АСИТ:

- парентеральный (подкожное введение в возрастающих дозах аллергена по схеме);
- пероральный (одномоментное проглатывание специально приготовленного аллергена в каплях, капсулах или таблетках);
- сублингвальный (аллерген удерживается сублингвально в течение 1–2 мин, а затем проглатывается или выплевывается);
- интраназальный (водная или порошкообразная форма аллергена вводится в нос с помощью специального устройства или пипетки);
- эндобронхиальный (жидкая или порошкообразная форма аллергена вводится в бронхи с помощью специального ингалятора).

Противопоказания к АСИТ: тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты; онкологические заболевания; тяжелые психические расстройства; лечение β -блокаторами; невозможность соблюдения пациентом схемы назначенного лечения; тяжелая форма БА; сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании адреналина; возраст до 5 лет.

б) неспецифической гипосенсибилизации:

- использование средств, оказывающих преимущественное влияние на патохимическую фазу АР — антигистаминных препаратов;
- использование средств и методов, направленных на восстановление нарушенной инактивации биологически активных веществ, — гистаглобулина, аллергоглобулина, иглорефлексотерапии;
- проведение противовоспалительной терапии препаратами интала и тайледа, ингибиторами лейкотриеновых рецепторов или ГКС.

3. Симптоматическая терапия, направленная на патофизиологическую стадию АР, включает применение различных групп препаратов (антихолинергические, бета-агонисты, метилксантины).

Антигистаминные препараты (H_1 -блокаторы). В настоящее время известно более 150 антигистаминных препаратов, среди которых выделяют 2 поколения (табл. 1).

Для H_1 -блокаторов 1-го поколения характерны низкая селективность, продолжительность действия 4–12 ч, 2-го поколения — высокая селективность, продолжительность действия 18–24 ч.

Несмотря на хорошо известные нежелательные эффекты H_1 -блокаторов 1-го поколения (кратковременность действия, необходимость многократного приема в сутки; кокаиноподобное, местноанестезирующее, хи-

нидиноподобное, седативное действие, стимуляция аппетита, дисфункция желудочно-кишечного тракта, нарушение зрения, мочеиспускания, тахифилаксия и др.), они занимают прочные позиции в аллергологической практике. Это связано, во-первых, с накопленным богатым опытом использования данных средств, во-вторых, с наличием побочных эффектов, которые в определенной клинической ситуации могут оказаться желательными (в частности, наличие антисеротониновой активности, местноанестезирующего или седативного действия), в-третьих, благодаря наличию инъекционных лекарственных форм H_1 -блокаторов 1-го поколения они незаменимы в острых и неотложных ситуациях.

Таблица 1

Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов

H_1-блокаторы	Форма выпуска	Кратность введения
<i>1-е поколение</i>		
Diphenhydramine (Димедрол)	Таблетки по 50 мг Ампулы по 1 мл (10 мг)	По 50 мг 2–3 раза в день В/м по 1 мл 1–2 раза в день
Clemastine (Тавегил)	Таблетки по 1 мг Ампулы по 2 мл (2 мг)	По 2 мг 2 раза в день В/в, в/м по 2 мл 2 раза в день
Chloropyramine (Супрастин)	Таблетки по 25 мг Ампулы по 1 мл (20 мг)	По 25 мг в 3–4 приема В/м, в/в по 1–2 мл
Promethazine (Пипольфен)	Драже по 25 мг Ампулы по 2 мл (50 мг)	По 25 мг 3–4 раза в день, в/в 2 мл; В/м по 1–2 мл 3–4 раза в день
Suroheptadine (Перитол)	Таблетки по 4 мг	По 2–4 мг 3–4 раза в день (максимально 32 мг/сут)
Hydroxyzine (Атаракс)	Таблетки по 10 и 25 мг Сироп по 200 мл (5 мл — 10 мг)	По 25 мг в 1–4 раза в день По 10 мл (2 ч. л.) 1–4 раза в день
Quifenadine (Хифенадин, фенкарол)	Таблетки по 25 мг, 50 мг	По 25–50 мг 3–4 раза в день
Ketotifen (Кетотифен, Задитен)	Таблетки по 1 мг Капсулы по 1 мг Сироп по 100 мл (1 мл — 0,2 мг)	По 1 мг 2 раза в день (максимально по 2 мг 2 раза в день) По 5 мл (1 ч. л.) 2 раза в день
<i>2-е поколение</i>		
Cetirizine (Аллертек, Зиртек)	Таблетки по 10 мг Капли по 10, 20 мл (1 мл (20 капель) — 10 мг)	10 мг в один прием Внутрь по 20 капель в один прием
Acrivastine (Семпрекс)	Капсулы по 8 мг	По 8 мг 3 раза в день
Ebastine (Кестин)	Таблетки по 10 мг Сироп по 60 мл, 120 мл (5 мл — 5 мг)	10–20 мг в один прием 10–20 мл (10–20 мг) в один прием
Loratadine (Кларитин, Эролин)	Таблетки по 10 мг Сироп 60 мл, 120 мл (5 мл — 5 мг)	10 мг в один прием 10 мл (10 мг) в один прием

H₁-блокаторы	Форма выпуска	Кратность введения
<i>Фармакологически активные метаболиты</i>		
Fexofenadine (Телфаст, Фексадин)	Таблетки по 30 мг, 120 мг, 180 мг	120–180 мг в один прием
Desloratadine (Эриус)	Таблетки по 5 мг Сироп по 60, 120 мл (5 мл – 2,5 мг)	5 мг в один прием 10 мл (5 мг) в один прием
Levocetirizine (Ксизол)	Таблетки по 5 мг Сироп по 20 мл (1 мл – 5 мг)	5 мг в один прием 20 капель в один прием

Общие принципы рационального применения H₁-блокаторов:

- не допускать их местное применение при поражении кожи;
- не назначать препараты, оказывающие выраженный седативный эффект (например, Пипольфен, Дипразин), лицам с астенодепрессивным состоянием;
- допускается прием антигистаминных препаратов в небольших дозах кормящим матерям в случае необходимости, но это может вызвать сонливость у грудного ребенка;
- проведение предварительного тестирования пациента различными препаратами для определения наиболее подходящего из них;
- показано чередование (ежемесячное) приема препаратов (например, Тавегила и Супрастина) при необходимости их длительного использования;
- обязательно тестирование перед назначением курса лицам, связанным с транспортом (водители, диспетчеры); при наличии снотворного эффекта лекарственное средство не назначать;
- назначать с осторожностью при болезнях печени и почек.

Основные преимущества препаратов H₁-блокаторов 2-го поколения по сравнению с таковыми 1-го поколения:

- высокая специфичность и сродство к H₁-рецепторам;
- быстрое начало действия (за исключением *астемизола*);
- достаточная продолжительность антигистаминного действия (до 24 ч);
- отсутствие блокады других типов рецепторов, с чем связаны побочные эффекты H₁-блокаторов 1-го поколения;
- непроницаемость через гематоэнцефалический барьер в терапевтических дозах, отсутствие седативного действия (или крайне редко наличие);
- отсутствие связи абсорбции препарата с приемом пищи;
- отсутствие тахифилаксии.

Большинство H_1 -блокаторов 2-го поколения (за исключением Цетиризина) являются метаболизируемыми продуктами, т. е. вводятся в организм в виде пролекарства, из которого образуются фармакологически активные метаболиты, оказывающие антигистаминное действие. В процессе применения препаратов данного поколения были зарегистрированы чрезвычайно редкие, но очень опасные осложнения, обусловленные кардиотоксическим действием пролекарства (Терфенадина, Астемизола), в связи с чем во многих странах отказались от массового клинического применения этих лекарственных средств. Следует отметить, что в отличие от указанных медикаментозных средств, H_1 -блокатор 2-го поколения (Эбастин) даже при удвоении терапевтической дозы не вызывает побочные эффекты, в том числе кардиотоксического и седативного характера.

Фармакологически активные метаболиты H_1 -блокаторов 2-го поколения лишены побочных эффектов исходного соединения.

Особенности действия фармакологически активных метаболитов H_1 -блокаторов 2-го поколения заключаются в следующем:

- высокая селективная активность к H_1 -рецепторам;
- снижение выделения хемотоксических факторов эозинофилов и нейтрофилов из тучных клеток;
- способствование уменьшению накопления клеток в шоковом органе;
- высокий противовоспалительный, антипролиферативный эффект;
- более выраженное влияние не только на раннюю, но и на позднюю фазу АР.

В определенных клинических ситуациях (наличие противопоказаний для применения системных антигистаминных препаратов; беременность (после I триместра); период лактации; детский возраст) оправдано применение H_1 -блокаторов местного действия.

Популярными топическими антигистаминными препаратами для лечения аллергического ринита и конъюнктивита являются: *азеластина гидрохлорид* (Аллергодил) — глазные капли, назальный спрей; *олопатадина гидрохлорид* (Опатонол) — глазные капли. При кожных проявлениях аллергии (атопический дерматит, контактный дерматит) — *диметинден* (Фенистил), гель. Основным побочным эффектом местной антигистаминной терапии является чувство раздражения в носу или в глазах.

Препараты, тормозящие высвобождение гистамина из клеток-мишеней аллергии:

- *кромолин-натрий* (Интал, хромогликат натрия); используется в виде аэрозоля сухих микрокристаллов (в одной капсуле 20 мг) при БА (от 4 до 8 раз в сутки); терапевтический эффект наступает через 1–3 недели;
- *Ломузол* (2%-ный раствор в аэрозолях) при рините;

- *Опстикром* (2%-ный раствор по 1–2 капли 3–6 раз в день) при конъюнктивите;
- *Дитек* (1 мг интала и 0,05 мг фенотерола) — дозированный аэрозоль;
- *Налкром* (в одной капсуле 100 мг), по 2 капсулы 3–4 раза в день за 20 мин до еды при пищевой аллергии;
- *кетотифен* (Задитен, Астафен); применяют по 1 мг в капсулах или таблетках 2 раза в день длительным курсом — до 3–6 недель;
- *недокромил-натрий* (Тайлед) в аэрозолях (один вдох — 2 мг), два вдоха 2–4 раза в день, курс до 1–3 месяцев.

Противовоспалительная терапия. С этой целью используются антилейкотриеновые препараты и ГКС.

Антилейкотриеновые препараты. В развитии воспалительных реакций в легких и бронхах при аллергии центральным универсальным медиатором является процесс высвобождения простагландинов и лейкотриенов. Последние оказывают прямое бронхоконстрикторное воздействие и увеличивают секрецию мокроты, а также участвуют в процессе высвобождения других провоспалительных агентов.

Выделяют 4 группы антилейкотриеновых препаратов:

1. Прямые селективные ингибиторы 5-липооксигеназы (*Зилеутон*).
2. Ингибиторы активирующего протеина мембраносвязанного белка с арахидоновой кислотой (МК-0591, МК-886).
3. Антагонисты рецепторов сульфидопептидных (C₄, D₄, E₄) лейкотриенов (*Зафирлукаст, монтелукаст, пранлукаст, томелукаст, побилукаст, верлукаст и др.*).
4. Антагонисты рецепторов лейкотриенов B₄ (U-75, U-302).

В широкой терапевтической практике используют ингибиторы 5-липооксигеназы и антагонисты рецепторов лейкотриенов. Применение этих медикаментов при БА позволяет уменьшить проявление заболевания, улучшить функциональные показатели дыхания. Перечень противопоказаний к применению антилейкотриеновых препаратов не велик — гиперчувствительность к препарату и его ингредиентам, беременность, кормление грудью, детский возраст (до 6 лет).

ГКС при лечении аллергических заболеваний используются в качестве *заместительной терапии* (при глюкокортикоидной зависимости), как индукторы ремиссии (при сывороточной болезни, токсидермии), в качестве пульс-терапии (в больших дозах при астматическом статусе, АШ), в виде базовой терапии (современные ингаляционные ГКС при БА).

ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ АЛЛЕРГОЛОГИИ

Крапивница

Крапивница (от лат. *urtica* — «крапива») — этиологически гетерогенное заболевание, основным клиническим симптомом которого являются преходящие эритематозные зудящие волдырные элементы размером от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров (сливные), четко отграниченные и возвышающиеся над поверхностью кожи. Код заболевания по МКБ–10 — L.50.

Среди аллергических заболеваний частота крапивницы составляет 15,3–31 %, в общей популяции — 0,05–0,50 %. Наиболее часто встречается в возрасте от 23 до 40 лет. Болеют преимущественно женщины, что связывают с особенностями их нейроэндокринной системы. У 49 % пациентов наблюдается сочетание крапивницы и АО, у 40 % — только крапивница.

Этиология и патогенез. Крапивница — полиэтиологическое заболевание. Возможные провоцирующие факторы развития крапивницы:

- аллергены: пищевые (в том числе пищевые добавки), лекарственные, ингаляционные (пыльцевые и др.), контактные, яд насекомых;

- лекарственные вещества: ацетилсалициловая кислота и другие НПВС, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, плазмозаменители (декстран), местноанестезирующие средства, иАПФ, тиопентал натрия и др.;

- физические факторы: холод, тепло, инсоляция, давление, вибрация и др.;

- посттрансфузионные реакции;

- эмоциональный стресс;

- наследственность (холодовая крапивница и другие аллергические заболевания у родственников);

- инфекционные заболевания (паразитарные, вирусные, грибковые, микробные);

- хронические очаги инфекции — (тонзиллит, холецистит, гепатит), другие болезни желудочно-кишечного тракта, ревматические заболевания, заболевания щитовидной железы (гипертиреоз, гипотиреоз), неопластические процессы, дисгормональные нарушения (предменструальный синдром, климакс и др.).

В основе крапивницы лежит повышение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла и острое развитие отека в окружающей сосуды ткани. Медиаторы, вызывающие повышение сосудистой проницаемости, в каждом конкретном случае различны, но в своем большинстве относятся к медиаторам патохимических стадий четырех приведенных ранее типов АР. В результате формируется волдырь — отек сосочкового

слоя дермы и мальпигиева слоя эпидермиса. Патогистологически в области волдыря возникает разрыхление коллагеновых волокон, межклеточный отек эпидермиса, появляются с различной скоростью развития и степенью выраженности периваскулярные мононуклеарные инфильтраты. Параллельно возникающий зуд кожи обусловлен раздражением кожных нервов медиаторами АР.

Классификация. Общепринятой классификации крапивницы не существует. В большинстве предложенных этиологических и патогенетических классификаций крапивницы одновременно учитывается продолжительность ее течения: *острая* (до 6 недель) и *хроническая* (свыше 6 недель).

Этиопатогенетическая классификация крапивницы (Российский национальный согласительный документ «Крапивница и ангиоотек», 2007):

1. *Иммунологическая:*

- аллергическая;
- аутоиммунная;
- уртикарный васкулит (ангиоотек);
- комплементзависимая.

2. *Физическая:*

- механическая (дермографическая, замедленная крапивница от давления, вибрационная);
- температурная (тепловая контактная, холодовая контактная);
- под воздействием иных факторов (солнечная, анафилаксия–крапивница, вызванная физическим усилием).

3. *Особые формы:*

- аквагенная;
- контактная;
- холинергическая;
- адренергическая;
- крапивница, вызванная не-IgE-опосредованной дегрануляцией тучных клеток;
- медикаментозная крапивница с отличными от описанных выше механизмами развития.

4. *Идиопатическая.*

Клиническая картина и диагностика. Заболевание начинается внезапно с интенсивного зуда кожи различных участков тела, иногда всей поверхности тела. Вскоре в местах зуда появляется более или менее гиперемированный волдырь с эритемой, четко отграниченный от окружающей кожи и возвышающийся над ней. Участки гиперемии различных размеров, иногда сливающиеся, с причудливыми очертаниями и фестончатыми краями, отличаются «летучестью», т. е. способностью исчезать в течение нескольких часов или минут. В случае дермографической крапивницы эле-

мент формой и размером повторяет след травмирующего предмета (след шпателя, жгута и др.). У одного пациента может быть две и более формы крапивницы. По мере нарастания отека происходит сдавление капилляров и цвет волдыря бледнеет. Все элементы характеризуются полной обратимостью в течение 24–36 ч. У 35–50 % пациентов с крапивницей развивается АО (отек Квинке).

Продолжительность крапивницы определяет не время «жизни одного элемента», а время между появлением первого (первых) и исчезновением последнего (последних) поражения кожи. Если общая продолжительность ее превышает 6 недель, то болезнь переходит в хроническую форму, которая может быть *постоянно хронической* (элементы возникают почти ежедневно) и *хронической рецидивирующей* (свободные от высыпаний периоды составляют от нескольких дней до нескольких недель).

Острая крапивница и рецидивы могут сопровождаться повышением температуры тела до 38 °С и выше, недомоганием, головной болью, ринитом, конъюнктивитом, бронхоспазмом и т. д.

Хроническая крапивница обычно вызвана неиммунными механизмами, в том числе системными заболеваниями. Часто ее причина неизвестна (идиопатическая форма).

Диагностика крапивницы основывается на данных анамнеза, клинических проявлений и визуального осмотра кожи. Проводятся лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови на острофазовые лабораторные показатели, билирубин, глюкозу, активность аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, маркеры вирусных гепатитов, анализ кала на гельминты и лямблии, по показаниям инструментальные исследования (УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС и др.).

При подозрении на уртикарный васкулит показана биопсия кожи. При затруднениях в диагностике могут использоваться провокационные тесты:

- холодовой (дункан-тест — приложить кубик льда к предплечью на 4 мин и наблюдать в течение 10–15 мин);
- тепловой — приложить грелку с горячей водой (42 °С);
- со жгутом, лабораторным вибратором (при температурной, вибрационной, контактной крапивнице);
- выполнение физических упражнений в течение 15 мин на холоде (4 °С), пребывание в холодной комнате (4 °С) без одежды в течение 10–20 мин;
- водный компресс 35 °С на 30 мин (при аквагенной крапивнице);
- велоэргометрия, интенсивная ходьба, бег на месте 5–15 мин для исключения холинергической крапивницы.

Обязательны осмотр гинеколога, ревматолога, стоматолога, отоларинголога, паразитолога, эндокринолога, дерматолога — по показаниям.

Для оценки степени тяжести крапивницы рекомендуется использовать балльную систему (табл. 2).

Таблица 2

Оценка степени тяжести крапивницы в баллах

Балл	Волдыри	Зуд
0	Отсутствуют	Отсутствует
1	Более 20 волдырей за 24 ч	Легкий
2	20–50 волдырей за 24 ч	Умеренный
3	Больше волдырей за 24 ч или немногочисленные гигантские уртикарии	Выраженный

Сумма баллов: 0–2 легкая степень тяжести; 3–4 средняя степень; 5–6 тяжелая степень.

Дифференциальная диагностика проводится с уртикарным васкулитом, при котором в отличие от крапивницы кожные элементы сохраняются более 36 ч, возможны системные симптомы (артралгия, миалгия) и гипокомплементемия. Решающим диагностическим признаком при этом являются результаты биопсии, в том числе и при хронической крапивнице.

В ряде случаев кожные поражения, напоминающие волдыри, являются одним из симптомов системных заболеваний и, естественно, не являются самостоятельными поражениями. Многоформная и узловатая эритемы при этом сохраняются более 36 ч, сопровождаются чаще жжением, нежели зудом, длительно не уменьшаются и не увеличиваются, т. е. остаются фиксированными.

При зудящем дерматозе (почесуха, пруриго) у пациентов имеются расчесы и эритема без волдырей. Характерны кровянистые корочки, возникающие вследствие расчесов сильно зудящей сыпи. Излюбленная локализация — разгибательные поверхности конечностей.

Лечение. Основной целью лечения является купирование проявлений острой и хронической форм крапивницы, а также подбор адекватной терапии для достижения ремиссии хронической крапивницы.

Показания к госпитализации: тяжелые формы острой крапивницы с угрозой развития отека гортани; все случаи анафилактической реакции, сопровождающиеся крапивницей; тяжелые формы хронической крапивницы, торпидные к амбулаторному лечению.

Лечение любых видов крапивницы начинается с элиминационных мероприятий (устранения причинных факторов). При острой крапивнице пищевого генеза — промывание желудка, очистительная клизма, *солевое слабительное, активированный уголь, сироп лактулозы* (прелакс) внутрь по 20–30 капель каждые 2–3 ч, *семена льна* (набухшие в воде, по 1–3 ч.

ложки, запивая водой, 2–3 раза в день), *вазелиновое масло* по 20–25 капель 2–3 раза в день до четкого послабления стула.

При отеке гортани, абдоминальном синдроме подкожно вводят 0,5 мл 0,18 % *раствора эпинефрина* (адреналина) и 1 мл 5 % *раствора эфедрина*. Показан *Преднизолон* — 60 мг/сут (до 1 мг/кг) или *Метилпреднизолон* до 2–3 мг/кг/сут в 1–2 приема в течение 3–7 дней в/в, в/м. Дополнительно проводят дегидратационную терапию — 2 мл *Фуросемида* с 20 мл 20 % *раствора глюкозы* в/в. При нарастании асфиксии и отсутствии эффекта от проводимой терапии показана трахеостомия.

Применяются антигистаминные средства 2-го поколения (табл. 1), чаще Лоратадин в таблетках по 10 мг в день или *Цетиризин* (Аллеркапс) в капсулах по 5 или 10 мг в сутки. Продолжительность лечения от 2–3 недель до 1–2 месяцев, а при хронической форме — постоянно.

С целью улучшения микроциркуляции и снижения проницаемости сосудистой стенки используют аскорбиновую кислоту.

При хронической крапивнице обязательно:

- лечение основного заболевания;
- гипоаллергенная диета;
- *уголь активированный, белсорб* 0,5–1 г 4–5 раз/сут 7–10 дней;
- назначение антигистаминных препаратов 2-го поколения;
- при неэффективности — преднизолон в/м или в/в в дозе до

1 мг/кг.

Для борьбы с зудом рекомендуется местное применение аэрозолей (особенно при контактной крапивнице) или протирание 0,1 % *раствором ментола*, 1 % *раствором лимонной кислоты* или 1 % *раствором питьевой соды*, а также ГКС в виде мазей или кремов, радоновые ванны или игло-рефлексотерапия.

Обязательно обучение пациента (лучше в аллергошколе) с целью приобретения навыков по оказанию самопомощи в угрожающих состояниях, проведению элиминационных мероприятий, пользованию аптечкой скорой помощи (антигистаминные препараты и др.).

Экспертиза трудоспособности: средние сроки временной нетрудоспособности 12–15 дней.

АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК

Ангioneвротический отек (ангиоотек Квинке, гигантская крапивница) — наследственное или приобретенное заболевание, характеризующееся отеком глубоких слоев кожи, подкожной клетчатки, а также слизистых оболочек различных органов и систем (дыхательной, пищевари-

тельной, мочевыделительной, нервной и др.), исчезающим в большинстве случаев в период до 72 ч. Код заболевания по МКБ–10 — Т78.3.

Частота встречаемости ангиоотека в популяции составляет 1 случай на 10000–50000 населения и не зависит от расы и пола пациента. Максимальная частота (15,7 %) отмечается в возрасте до 40 лет.

У 49 % пациентов наблюдается сочетание АО с крапивницей, у 11 % — изолированный отек Квинке. Наследственный комплементзависимый отек встречается редко (2 % от всех случаев отека Квинке). Сопутствующая крапивница исключает диагноз наследственного отека Квинке.

Этиология и патогенез. Наследственный АО обусловлен мутацией гена, локализованного на длинном плече хромосомы 11 ($11_{q12-q13.1}$), кодирующего C_1 -ингибитор (гликопротеин), регулирующий активность комплемента (C_1), калликреин-кининовой системы, свертывания крови (факторы XII и XI) и фибринолиза (плазмин). Известно более 150 мутаций, приводящих к нарушению синтеза C_1 -ингибитора и/или его активности. Наследование осуществляется по аутосомно-доминантному типу. Сейчас доказано, что возможен и приобретенный дефицит C_1 -ингибитора из-за его избыточного потребления (тип I) или образования к нему аутоантител (тип II).

Заболевание возникает при опухолях (лимфопролиферативных заболеваниях и др.), аутоиммунных и инфекционных заболеваниях. Эстрогензависимые отеки встречаются у женщин. Механизм их развития не ясен. Предполагают, что заболевание связано с усилением образования брадикинина и замедлением его разрушения за счет снижения активности АПФ под влиянием эстрогенов.

Патологически при наследственном АО повышается активность комплемента, что приводит к появлению анафилаксинов C_3a , C_4a и C_5a , которые вызывают повышение проницаемости капилляров и возникновение отека. Неконтролируемая активация калликреина сопровождается повышением активности плазменных кининогенов, высвобождением разных кининов (брадикинина, калликреина), повышающих сосудистую проницаемость, вазодилатацию, сокращение гладких мышц кишечника.

Известные этиологические и патогенетические факторы приобретенного АО, сочетающегося с крапивницей, едины (см. раздел «Крапивница»).

Механизм развития ангиоотека Квинке при приеме иАПФ связан с накоплением брадикинина в связи с блокадой АПФ (кининазы II), который катализирует образование ангиотензина II и брадикинина.

Классификация. Современная классификация АО учитывает разнообразие клинических форм и этиопатогенетических факторов заболевания. Выделяют следующие формы АО:

1. По течению:

- 1) острый (до 6 недель);
 - 2) острый рецидивирующий (три эпизода и более в течение 3–6 месяцев);
 - 3) хронический (более 6 недель).
2. По сочетанию с крапивницей:
 - 1) сочетанный;
 - 2) изолированный.
 3. По возможному механизму развития:
 - 1) с преимущественным вовлечением системы комплемента:
 - а) наследственный ангиоотек:
 - I тип — абсолютный дефицит C₁-ингибитора (изолированный ангиоотек);
 - II тип — относительный дефицит C₁-ингибитора (изолированный ангиоотек);
 - III тип (эстрогензависимые отеки) — без дефицита C₁-ингибитора (изолированный ангиоотек);
 - б) приобретенный ангиоотек: приобретенный дефицит C₁-ингибитора (при лимфопролиферативных, аутоиммунных, инфекционных заболеваниях):
 - I тип — абсолютный (изолированный ангиоотек);
 - II тип — относительный с образованием аутоантител к C₁-ингибитору (изолированный ангиоотек);
 - 2) с участием других механизмов:
 - а) вызываемый иАПФ (изолированный ангиоотек);
 - б) обусловленный гиперчувствительностью к лекарственным средствам, пищевым продуктам, укусам и ужалениям насекомых (в большинстве случаев сочетается с крапивницей);
 - в) возникающий на фоне очаговой инфекции (может быть сочетанным);
 - г) ассоциированный с аутоиммунными заболеваниями (может быть сочетанным);
 - 3) идиопатический (может быть сочетанным).

Клиническая картина и диагностика. Основным клиническим проявлением АО является локальный отек кожи, подкожной клетчатки и/или слизистых оболочек, подслизистого слоя на любом участке тела в сочетании с крапивницей или без нее.

Характерные особенности АО:

- чаще асимметричный отек;
- цвет бледно-розовый или телесный;
- редко сопровождается зудом, гораздо чаще жжением или болезненностью, онемением;
- быстрое начало и быстрое спонтанное разрешение (24–72 ч);

- преимущественная отечность гидрофильных тканей: лицо (перiorбитальные области, губы), шея, волосистая часть головы, полость рта (язык, мягкое небо), миндалины, глотка, половые органы, кисти, дорсальная поверхность стоп; тем не менее, отек может быть любой локализации;
- после надавливания на отечные ткани ямки не остаются;
- одновременно с кожными проявлениями могут наблюдаться отеки в области суставов, слизистых оболочек, в том числе гортани, желудочно-кишечного тракта;
- самое серьезное поражение — отек гортани (проявляется кашлем, осиплостью голоса, удушьем, стридорозным дыханием; возможна смерть от асфиксии);
- отек слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта сопровождается кишечной коликой, тошнотой, рвотой;
- отек в области мочевыводящих путей вызывает задержку мочи;
- отек мозговых оболочек сопровождаются сильными головными болями, отмечается ригидность затылочных мышц, иногда судороги.

Клинической картине *наследственного АО* характерно отсутствие зуда, отеки с типичной локализацией в области конечностей, слизистых оболочек верхних дыхательных путей выше гортани, желудочно-кишечного тракта по типу «острого живота» или кишечной непроходимости. У пациентов наблюдается рецидивирующий АО или рецидивирующий абдоминальный болевой синдром, аналогичные проявления и/или отечные состояния различной локализации у родственников. При лабораторном исследовании выявляется сниженное количество С₄-фракции комплемента в сыворотке крови.

При нормальном уровне С₄-фракции возможно дополнительное исследование в крови уровня С₁-ингибитора, снижение которого менее чем на 50 % нормального показателя является диагностически значимым.

Приобретенный АО вследствие дефицита С₁-ингибитора, как правило, встречается у пожилых людей, часто имеющих недиагностированные лимфопролиферативные заболевания, системную красную волчанку, гепатит, хронические инфекции. Выявляются антитела к С₁-ингибитору, характерен низкий уровень 1 α -фракции комплемента.

Дифференциальный диагноз АО проводится с воспалительными отеками (фурункулез, дерматит, целлюлит), отеками при сердечной недостаточности, нефротическим синдромом, гипотиреозом, дермато/полимиозитом и др. Контактный дерматит может сопровождаться отеком век, но в отличие от изолированного АО для него характерны симптомы вовлечения эпидермиса — шелушение, везикуляция.

Одонтогенный абсцесс может проявляться отеком в области щеки. При этом характерно воспаление слизистой оболочки десны. Диагноз устанавливается стоматологом.

Изолированный АО необходимо дифференцировать с замедленной крапивницей от давления, также проявляющейся болезненным плотным отеком в местах давления через 6–8 ч.

Синдром Мелькерсона–Розенталя — гранулематозный процесс с локализацией в области нижней губы, клинически выглядит как плотный отек. Отличительной особенностью является постоянный плотный отек лица, парез лица, складчатый язык.

Лечение. Обязательна госпитализация. При подозрении на вовлечение в процесс гортани (огрубение голоса, отек языка и слизистой оболочки ротоглотки, появление признаков нарушения дыхания и т. д.) показана экстренная интубация трахеи уже на догоспитальном этапе. Вводится 0,18 % раствор *эпинефрина* (адреналина) 0,3 мл п/к, а также местно в виде аэрозоля.

ГКС (*Преднизолон*) 1 мг/кг в/в болюсом на 0,9 % растворе натрия хлорида в течение 1–3 дней или лучше *Метилпреднизолон* до 2–3 мг/кг/сут в 2–3 приема в течение 3–5 дней, или *Дексаметазон* 4–12 мг/кг/сут в 1–2 приема в течение 3–7 дней в/в, в/м (при наследственном АО эффективность их сомнительна). Одновременно проводится дегидратация — в/в вводится 40–80 мг *Фуросемида*. Если угрожает асфиксия в связи с отеком гортани, показана трахеотомия. Отек мозговых оболочек и ствола мозга может вести к ущемлению продолговатого мозга, в связи с чем дополнительно вводится 10–20 мл 25 % раствора *сернокислой магнeзии* в/в медленно и 100 мл 40 % раствора *глюкозы*.

При АО пищевого генеза проводится промывание желудка, назначается солевое слабительное.

Антигистаминные препараты, симптоматические средства и другие мероприятия такие же, как и при крапивнице.

Экспертиза трудоспособности. Средние сроки временной нетрудоспособности 12–15 дней, из них в стационаре около 7 дней.

Профилактика АО и крапивницы обязательно включает: здоровый образ жизни, прием лекарственных средств по показаниям (по назначению врача), обучение в аллергошколе. Пациент должен иметь аллергологический паспорт с указанием аллергена(-ов), вызвавших АО и/или крапивницу. Диспансерное наблюдение у аллерголога.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ

Лекарственная аллергия — повышенная, опосредованная иммунными механизмами, специфическая АР организма на повторное поступление лекарственного средства. Код по МКБ–10 — Т88.7.

ЛА развивается только на повторное введение препаратов. Псевдоаллергические реакции — это неспецифические (без участия антител) повышенные реакции организма на поступившее лекарственное средство.

Распространенность в мире составляет 8–12 %, по некоторым данным до 30 %, чаще развивается у женщин (65–72 % случаев), в любом возрасте, но наиболее часто в возрасте от 20 до 50 лет. Риск развития ЛА составляет 1–3 %. Доля ЛА в структуре аллергической патологии колеблется в пределах 4,5–7 %.

Наиболее часто отмечается гиперчувствительность к антибиотикам пенициллинового ряда (0,7–55 %) и большинству других β-лактамных антибиотиков, НПВС (до 25 %), сульфаниламидам (0,5–10 %), так называемым метаболическим средствам (до 8%), местным анестетикам (до 6 %), йод- и бромсодержащим препаратам (до 4 %), вакцинам и сывороткам (до 1,5 %), другим группам лекарственных средств (до 18%).

Этиология и патогенез. Основными факторами риска развития ЛА являются:

- наследственная, генетически обусловленная предрасположенность к аллергическим заболеваниям, атопическая конституция пациента;
- наличие в анамнезе других видов аллергии (бактериальной, пищевой, инсектной; поллиноза и др.);
- длительное применение пациентом лекарственных средств, особенно прерывистыми курсами;
- применение инъекционных депо-препаратов (например, бициллина, инсулина);
- полипрагмазия, при которой ряд лекарственных средств в процессе метаболизма могут усиливать аллергенное действие друг друга;
- физико-химическая структура, средне- и высокомолекулярные лекарственные средства, высокая сенсibilизирующая активность препарата;
- наличие сочетаний патологий у пациента, особенно поражения органов экскреции и соответственно нарушение выведения из организма лекарственных средств;
- профессиональный контакт с препаратами (медицинские и ветеринарные работники, фармацевты, работники заводов медицинской и химической промышленности, сельского хозяйства и т. д.).

Основная масса лекарственных средств участвует в АР в качестве неполноценного аллергена (гаптена). Полноценный аллерген может быть образован в организме в результате связывания лекарственного гаптена с сывороточными (альбумин, глобулины) или тканевыми (проколлагены, гистоны) белками. Полноценными аллергенами с выраженными антигенными свойствами являются чужеродные сыворотки, вакцины, ферменты, гормоны, полученные из органов животных (инсулин, кортикотропин,

адиурекрин и др.). Возможно развитие АР при применении белковых препаратов из крови человека (гамма-глобулин, альбумин).

Аллергии на лекарства всегда предшествует период сенсibilизации (не менее 7 дней), в течение которого происходит первичный контакт лекарства и иммунной системы пациента с последующим образованием специфических антител и иммунных Т-лимфоцитов. Новое поступление в организм препарата усиливает иммунный ответ, аллерген взаимодействует с образовавшимися антителами и/или иммунными Т-лимфоцитами с участием комплемента.

Специфическая АР на лекарственные средства может протекать по любому из четырех типов аллергических механизмов повреждения органов и тканей, но наиболее часто как немедленная АР (I тип) и замедленная АР (IV тип). Следует отметить, что на одно и то же лекарственное средство у разных пациентов могут развиваться как аллергические, так и псевдоаллергические реакции. Ведущий механизм и локализация процесса определяют основные клинические проявления заболевания.

Классификация. Выделяют истинную иммунологически опосредованную ЛА и псевдоаллергические реакции на лекарственные средства. Классификация истинной ЛА по механизмам развития:

- анафилактический тип (может развиваться на чужеродные сыворотки, пенициллины, сульфаниламиды, анальгетики, витамины, препараты теофиллинового ряда);
- цитотоксический тип (в ответ на метилдопу, метициллин, Фенитоин);
- иммунокомплексный тип (в ответ на пенициллины и другие антибиотики, сыворотки, вакцины, сульфаниламиды, пирозолоновые производные, анестетики, парааминосалициловую кислоту);
- клеточно-опосредованный тип (гиперчувствительность замедленного типа) — сульфаниламиды, алкалоиды, соединения металлов (золото, ртуть), стрептомицин, пенициллин, местные анестетики, антисептики;
- реакции с неуточненными механизмами;
- комбинированная сенсibilизация (на одно лекарственное средство возникают аллергические реакции разных типов).

Экспертами Европейской академии алергологии и клинической иммунологии в 2004 году предложено выделять лекарственную гиперчувствительность следующих типов:

- IgE-опосредованная;
- не IgE-опосредованная;
- неаллергическая лекарственная гиперчувствительность.

Клиническая картина и диагностика. ЛА может проявляться остро и внезапно как реакция немедленного типа (лекарственный АШ, при-

ступ БА, крапивница и ангиоотек Квинке, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит).

Клинические синдромы ЛА весьма вариабельны, могут быть системными и с преимущественным поражением отдельных органов и тканей, но наиболее часто и ярко представлены различными кожными высыпаниями с возможной трансформацией в полисистемные поражения, а именно:

1. Кожные реакции:

– зуд, крапивница, отек Квинке, макулопапулезная сыпь (реакция на большинство лекарственных средств), геморрагическая и другие виды сыпи;

– контактный дерматит (на антибиотики, сульфаниламиды);
– фиксированная эритема (на метронидазол, пенициллины);
– фотодерматит (на сульфаниламиды, аминазин, тетрациклины, парааминосалициловую кислоту);

– синдром Лайелла (на сульфаниламиды, барбитураты, реопирин, ибупрофен, аллопуринол, пенициллины, ацетилсалициловую кислоту, рентгеноконтрастные вещества);

– синдром Стивенса–Джонсона (на пенициллины, сульфаниламиды, НПВС, антиконвульсанты, вакцины и препараты крови).

2. Поражения органов дыхания:

– аллергический ринит (антибиотики, пиразолон);
– бронхоспастические реакции (на НПВС, β -адреноблокаторы, антибиотики — чаще пенициллины, нейролептики и др.);

– аллергический альвеолит (на пенициллины, сульфаниламиды, кромоглициевую кислоту, пиразолон, ацетилсалициловую кислоту);

– пневмонит (на амиодарон, нитрофураны, салазопирин, соли золота).

3. Печеночные поражения (на триметоприм, сульфасалазин, соли золота, парацетамол, аминазин) — острый и/или хронический гепатит.

4. Почечные поражения:

– интерстициальный нефрит (на циметидин, метициллин, НПВС);
– нефротический синдром (на каптоприл, соли золота, D-пеницилламин).

5. Поражения сердца — миокардит (на α -метилдопу, сульфаниламиды, пенициллин, гипохлоротиазид).

6. Другие проявления:

– сывороточная болезнь (на антибиотики, сульфаниламиды, гипохлоротиазид);

– лихорадка (на аллопуринол, β -лактамы антибиотики);

– васкулиты (на гидралазин, пенициллины, сульфаниламиды);

– лимфаденопатия (на дифенин);

- эозинофильный миалгический синдром (на *L*-триптофан);
- волчаночный синдром (на гидралазин, изониазид, прокаинамид);
- суставной синдром (на пенициллины, сульфаниламиды, пиразолон);
- система кроветворения: различные цитопении, анемия гемолитическая, эозинофилии (на антибиотики — особенно пенициллины, тетрациклины, макролиды, НПВС, местные анестетики, изониазид).

Возможны перекрестная сенсibilизация, псевдоаллергические (неспецифические) реакции при наличии параллельной сенсibilизации к нескольким медикаментам, несхожим по химической структуре, или при развитии сенсibilизации сначала к одному, потом к другому, третьему и т. д. препарату, которые необходимо дифференцировать с конкретными аллергическими проявлениями и клиническими формами (табл. 3, 4).

Таблица 3

Лекарственные аллергены, обладающие перекрестной сенсibilизацией

Аллергены	Вещества, обладающие перекрестной сенсibilизацией
Пенициллин	Цефалоспорины
	Продукты, в технологии приготовления которых используются грибы рода кандиды и др. (сычужные сыры, пиво, солод, дрожжи)
Тетрациклин	Метациклин
	Мясо птиц и животных, которые вскармливались комбикормами с примесью антибиотиков
Стрептомицин	Аминогликозиды
Сульфаниламиды	Новокаин, анестезин, прокаинамид, солутан, альмагель-А, гипохлоротиазид, триампур, фуросемид, бутамид, букарбан, метоклопрамид и др.
Аспирин	Анальгин, Бутадион, реопирин, Цитрамон, напроксен, парацетамол, ибупрофен, Метиндол и др.
	Пищевые красители (Тартразин) желтого цвета, консерванты — близкие по структуре к аспирину; таблетки, покрытые желтой оболочкой
Пипольфен	Препараты фенотиазинового ряда (Аминазин и др.)
Эуфиллин	Хлоропирамин (Супрастин)
Барбитал	Барбитураты, Теофедрин, Валокордин, Пенталгин и др.
Йод	Билитраст, йодогност, йодлипол, раствор Люголя, антиструмин и др.
Пиперазин	Циннаризин
Фурацилин	Фурадонин, фуразолидон, Фурагин
Дермозолон	Энтеросептол, Мексаза, 5-НОК, Преднизолон
Витамин В ₁	Кокарбоксилаза

Диагностика ЛА основывается на данных аллергологического анамнеза, клинических проявлениях, результатах кожных аллергических проб, провокационных аллергических тестов (выполняются только врачом-аллергологом!) и лабораторных специфических исследований.

К важнейшим клиническим маркерам ЛА относятся:

- установление связи клинических проявлений с приемом лекарственного средства;
- отсутствие дозозависимого эффекта;
- смягчение или исчезновение симптомов после отмены препарата;
- воспроизведение АР при повторном приеме препарата;
- хорошая переносимость препарата в прошлом;
- исключение других видов побочного действия;
- наличие латентного периода сенсibilизации — не менее 7 дней;
- сходство клинических симптомов с проявлениями аллергии;
- повышенное содержание эозинофилов в крови, мокроте, экссудате.

Таблица 4

Дифференциальная диагностика аллергических и псевдоаллергических реакций

Признак	Реакция	
	Аллергическая	Псевдоаллергическая
Механизм	Иммунологический	Неиммунологический
Препараты	Сходные по химической структуре	Разных групп
Способ введения	Любой	Чаще пероральный
Реакция:		
– на плацебо	Нет	Часто
– на первичное введение	Редко	Часто
– на повторное введение	Всегда	Непостоянно
Артериальное давление	Снижение	Повышение
Эозинофилия крови	Есть	Нет
Аллергические болезни	Есть	Нет
Вегетативно-эндокринные заболевания, неврозы	Редко	Очень часто
Заболевания желудочно-кишечного тракта	Редко	Часто
Зависимость от дозы	Нет	Есть

Лечение. Основные принципы терапии ЛА следующие:

- отмена лекарственного средства, вызвавшего АР, а также перекрестно реагирующих препаратов;
- при ЛА, возникшей на подкожное введение лекарственных средств, вакцин, необходимо наложить жгут выше места введения (если это анатомически возможно) или обколоть это место 0,18 % раствором *эпинефрина* в дозе 0,2–0,3 мл; при внутримышечном введении препарата обкалывание нерационально, поскольку симпатомиметики расширяют сосуды мышц;
- элиминация аллергена (при приеме препарата внутрь — промывание желудка, очищение кишечника, возможно применение сорбентов);

– при нетяжелых АР, развивающихся с участием гистамина, назначают антигистаминные препараты различных групп внутрь — *лоратадин, акривастин, цетиризин, эбастин* и др.;

– при среднетяжелых АР возможно парентеральное введение антигистаминных препаратов — *дифенгидрамина* (димедрол), *хлоропирамина* (Супрастин) — и их комбинаций с перечисленными выше антигистаминными препаратами; при необходимости — назначение ГКС внутрь и парентерально;

– при тяжелых, угрожающих жизни АР, таких как отек гортани, бронхоспазм, назначают бронходилататоры, системные ГКС, интубацию;

– посиндромная терапия основных проявлений ЛА (противосудорожные, сердечные и другие препараты по показаниям);

– в большинстве случаев госпитализация в специализированное алергологическое учреждение.

Профилактика. Первичная профилактика направлена на предупреждение развития ЛА и предусматривает следующие мероприятия:

– выявление и учет случаев побочного действия лекарственных средств медицинскими работниками всех уровней;

– ограничение общей антигенной нагрузки (рациональное назначение лекарственных средств), исключение полипрагмазии;

– рациональное питание, уменьшение нагрузки пищевыми консервантами, пищевыми добавками;

– формирование у потребителей грамотного взгляда на безрецептурные лекарственные средства и нутрицевтики путем широкого информирования о возможных лекарственных осложнениях;

– отказ от назначения препаратов пенициллина пациентам, страдающим грибковыми заболеваниями кожи (эпидермофития, трихофития);

– отказ от приема антибиотиков с профилактической целью;

– скрупулезное изучение анамнеза пациента при назначении терапии;

– своевременная вакцинация против инфекционных заболеваний для предотвращения введения в последующем антитоксических сывороток;

– замена высокоаллергенных препаратов на более безопасные.

Вторичная профилактика направлена на предупреждение ЛА у тех пациентов, которые страдают аллергией, и предусматривает:

– тщательный сбор алергологического анамнеза, при выявлении ЛА — обязательная маркировка медицинской документации с указанием непереносимых лекарственных средств;

– назначение лекарственных средств, не обладающих перекрестными антигенными свойствами с ранее выявленным лекарственным аллергеном;

– ограничение парентерального введения лекарственных средств;

- осторожное применение пролонгированных средств типа бициллина;
- не назначать высокоаллергенные препараты (например, пенициллин) при семейной атопии;
- использование немедикаментозных методов лечения (физиотерапия, лечебная физкультура, фитотерапия и т. д.) при поливалентной ЛА;
- ограничение применения поликомпонентных препаратов.

Третичная профилактика важна для людей, перенесших АШ или другие тяжелые проявления ЛА. Она направлена на разработку мероприятий по долговременному контролю над ними:

- отмена лекарственных средств и ограничение самолечения;
- обеспечение пациента планом лечения в письменном виде;
- обучение и тренинг пациентов (организация школ обучения).

Перед назначением любого лекарственного средства врач должен выяснить у пациента:

- страдает ли он либо его родственники каким-нибудь аллергическим заболеванием;
- не было ли ранее у пациента АР на данное лекарственное средство;
- какими лекарственными средствами лечился часто и длительно (на многократно и длительно применявшиеся ранее препараты скорее может развиться АР);
- не было ли обострения основного заболевания, сыпи, зуда кожи после применения лекарственных средств;
- получал ли инъекции сывороток, вакцин и были ли осложнения;
- имеются ли у пациента грибковые заболевания кожи и ногтей, так как они способствуют скрытой сенсibilизации (например, к пенициллину);
- не вызывает ли обострение заболевания контакт с животными;
- лицам, страдающим эпидермальной аллергией, не рекомендуется введение противостолбнячной сыворотки, так как белки сыворотки лошади и эпидермальных аллергенов обладают общими аллергенными свойствами;
- находится ли пациент в профессиональном контакте с медикаментами.

Кроме того, врачу следует оценить соотношение степеней пользы и риска развития аллергии при назначаемой фармакотерапии. В частности, ему необходимо ответить на следующие вопросы:

1. Необходимо ли данное лекарственное средство пациенту?
2. Что произойдет, если оно не будет назначено?
3. Какова цель назначения данного лекарственного средства?
4. Каковы его побочные действия?

ИНСЕКТНАЯ АЛЛЕРГИЯ

Инсектная аллергия — совокупность различных АР, возникающих при повторных контактах с насекомыми и их метаболитами: ужалении и укусах, соприкосновении с ними, вдыхании частиц тел насекомых и/или продуктов их жизнедеятельности. Код по МКБ–10 — W57.

ИА встречается у 0,4–8 % населения любого возраста, но чаще у лиц моложе 20 лет, из них 33–38 % до 12 лет. Мужчины болеют в 2 раза чаще, чем женщины.

Обычно ИА развивается после ужаления и укусов перепончатокрылых (пчелы, осы, шмели, шершни) и насекомых семейства муравьев, реже — при укусах кровососущих насекомых (комары, мокрицы, москиты, слепни, мошки, клопы, вши, блохи) и чешуекрылых (тараканы, жуки, пауки, бабочки, моль и др.). Следует отметить, что приблизительно каждый четвертый пациент с повышенной чувствительностью к яду ос и каждый шестой к яду пчел имеют аллергию на яд других насекомых.

Этиология и патогенез. При ужалении пчелы в коже человека вместе с жалом (имеют только женские особи) остается ядовитый мешок, ядовитые железы и ганглий брюшной нервной цепочки. Благодаря сокращению мускулов ядовитого мешка происходит выдавливание яда и через 2–3 мин полное его опорожнение и проникновение глубже в ткань жертвы. Вскоре после ужаления пчела погибает.

Главными аллергенами яда являются высокомолекулярные белки — ферменты, фосфолипаза А₂ («большой» аллерген пчелиного яда), гиалуронидаза, щелочная и кислая фосфотаза (эстеразы), меллитин и др. Наименьшей аллергенной активностью среди них обладает меллитин — главный компонент яда по его токсическому действию и носитель многих фармакологических свойств пчелиного яда.

Вообще состав яда перепончатокрылых разнообразен. Перекрестные антигены чаще всего встречаются внутри семейств. Так, у пчелиных выявлены общие антигены в ядах пчелы и шмеля, а в семействе осиных — у ос и шершней. Следовательно, у пациента, сенсibilизированного к яду пчелы, реакция на ужаление осы будет выражена слабее или отсутствовать вообще, а при укусе шершня — резко выраженной, вплоть до АШ.

Слюна кровососущих насекомых содержит токсические, анестезирующие и противосвертывающие кровь вещества. Слюна некоторых видов мошек особенно ядовита.

АР на укус одного насекомого из отряда тараканов, вшей, клопов, блох являются казуистически редкими случаями и, как правило, ограничиваются только местной реакцией уртикарного и эритематозного типа. Описаны случаи АШ после укуса комаров и клопов. Чаще всего фрагмен-

ты их тел и продукты жизнедеятельности попадают в организм человека ингаляционно в составе домашней пыли.

Антигенная активность частиц тела чешуекрылых (щетинок, чешуек телец, крыльев бабочек, моли, в том числе и других вышеназванных отрядов насекомых), попадающих в организм ингаляционно или контактным путем, в основном имеет профессиональный характер работники шелкоперерабатывающей промышленности, пчеловоды, а также пациенты, проживающие вблизи пасек или местах скопления насекомых (озера, болота, лужайки с клевером и т. д.).

В 95–98 % случаев ИА на ужаление/укус перепончатокрылых насекомых протекает по немедленному, IgE-зависимому типу, реже — по иммунокомплексному и замедленному, клеточноопосредованному типам. Аллергический ответ на аллергены нежалящих насекомых формируется по механизмам гиперчувствительности I–IV типов. Возможны сочетанные аллергические, токсические и псевдоаллергические реакции.

Классификация. Гиперергические реакции, возникающие при ужалении/укусе насекомых, классифицируются:

– *по типу:*

- а) АР гиперчувствительности немедленного типа;
- б) АР гиперчувствительности замедленного типа;
- в) токсические реакции;
- г) псевдоаллергические (ложноаллергические) реакции;

– *по степени тяжести:*

- а) легкая (I степень);
- б) среднетяжелая (II степень);
- в) тяжелая (III степень);
- г) крайне тяжелая (IV степень).

Клиническая картина и диагностика. Нормальная реакция на ужаление/укус пчелы характеризуется развитием токсической и частично псевдоаллергической реакций в виде умеренного отека и эритемы в месте укуса, которые обычно исчезают через 24–48 ч. На первое в жизни ужаление никогда не бывает общей АР. При повторном ужалении возникают АР, которые могут быть местными, системными или органными, с преимущественным поражением отдельных органов и систем.

Местные АР обычно проявляются немедленно или на протяжении первого часа от момента ужаления в виде гиперемии и отека диаметром не меньше 10 см и сохраняются более 24 ч. Выражен кожный зуд, боль в месте укуса.

При одновременном развитии системных поражений различают легкую, средней степени тяжести и тяжелую степень проявлений, а также очень тяжелую степень в виде АШ, который развивается через несколько секунд или минут после ужаления.

Легкая степень системных аллергических проявлений характеризуется выраженными местными кожными проявлениями в виде распространенной гиперемии кожи, генерализованной крапивницы, генерализованной везикулезной, папулезной или геморрагической сыпи, зуда, симптомов общего характера (недомогание, возбуждение или, наоборот, вялость, тревожность, депрессия и т. д.). Локальные (местные) поражения не несут угрожающего для жизни характера, за исключением потенциальной угрозы развития отека гортани при укусе в шею или голову.

При средней степени тяжести на фоне описанных кожных изменений часто возникает распространенный АО и более выражены явления общего характера: чувство сдавления в груди, изменения частоты и ритма сердечных сокращений (тахикардия, брадикардия, аритмии), боль в области сердца, головокружение, тошнота, рвота, диарея, боль в животе и др.

Тяжелая степень общей системной АР проявляется любыми из перечисленных выше симптомов с появлением одышки, кашля с вязкой мокротой, приступов удушья, дисфагии, осиплости голоса или афонии, сонливости, спутанности сознания, чувства страха смерти, выраженных сосудистых, кардиальных и других проявлений, характерных для развивающегося АШ.

Наличие клинических признаков АШ или внезапное его развитие характеризуют крайне тяжелую степень системной АР.

Отсроченные АР могут возникать при иммунокомплексном типе реакции гиперчувствительности. В месте ужаления/укуса через 8–12 ч появляются кровоподтек, волдырь, плотные инфильтраты, не исчезающие 2–3 суток. Системные реакции развиваются в срок от 2 ч до 3 недель после ужаления/укуса и могут проявляться лихорадкой, артралгией, увеличением лимфатических узлов, крапивницей, АО, геморрагической сыпью, местными и системными поражениями нервной системы (преходящие анестезия и порез ужаленной конечности, судороги, невриты, полиневриты, энцефаломиелополирадикулоневрит), поражения кровеносной (васкулиты), мочевыделительной системы (нефропатии) и органов пищеварения (колики, тошнота, рвота, диарея и др.).

Местные АР на укусы кровососущих насекомых (комаров, москитов, слепней, клопов, блох, мошек и др.) чаще всего проявляются отеком и гиперемией, папулезной или уртикарной сыпью и интенсивным зудом в месте укуса. При укусах постельных клопов местные АР могут развиваться стремительно (от 1–2 до 40 мин после укуса), отсроченно (через 4–6 ч) и даже через 6–12 ч. В последнем случае ИА приобретает рецидивирующее течение — в местах укуса периодически в течение двух месяцев появляются папулы, везикулы или буллы, сопровождающиеся интенсивным зудом.

В местах укусов мошек может развиваться эритема, напоминающая рожистое воспаление, везикуло-буллезная или некротическая сыпь с исходом в рубцевание.

Диагноз устанавливается на основании анамнестических данных о контакте с насекомым и развитием клинической картины, данных объективного осмотра кожных покровов, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта и т. д. После укусов пчелы обычно в коже остается жало. Затруднения в диагностике могут возникнуть при быстрой потере сознания.

Наряду с анамнезом и данными клинической симптоматики на стационарном этапе основой диагностики могут быть лабораторные тесты на определение антител класса IgE, IgG к главным аллергенам пчелиного яда (фосфолипазе A₂, гиалуронидазе и др.).

Дифференциальная диагностика проводится с токсическими и псевдоаллергическими реакциями различного генеза.

Лечение. Принципы лечения ИА обусловлены этиопатогенезом и периодом заболевания, клиническими проявлениями и степенью тяжести.

Неотложная помощь при ужалении перепончатокрылых насекомых предусматривает следующие действия:

- удалить жало из кожи скользящими движениями ногтя, лезвием ножа, иглой, булавкой, пинцетом или другими твердыми предметами (не выдавливать!);
- положить на место укуса холодный предмет, кусочки льда, пузырь с холодной водой и т. д.;
- наложить жгут выше места ужаления на 10 мин (где это анатомически возможно) с двухминутными перерывами;
- обколоть место ужаления 0,18 % раствором *эпинефрина* (адреналина) 0,15–0,5 мл, разведенного в 3–5 мл 0,9 % раствора хлорида натрия;
- ввести в/м 30–60 мг *Преднизолона*;
- вводить внутримышечно 2 % раствор *хлоропирамина* (супрастина) по 1 мл 1–2 раза в день в течение 2–3 дней.

Лечение легких форм (местные реакции) проводится амбулаторно. В течение 2–3 дней назначаются антигистаминные препараты 2-го поколения, местно — мази ГКС (*целестодерм-В, элоком, флуцинар*) 2–4 раза в день.

Лечение системных реакций проводится в терапевтическом (аллергологическом) отделении стационара, лечение АШ после проведения неотложных мероприятий осуществляется в течении 3–5 дней в ОИТАР с последующим переводом в терапевтическое (аллергологическое) отделение. При наличии неврологической симптоматики пациенты подлежат лечению и наблюдению у невролога.

Рекомендации пациентам с ИА:

- находиться вдали от пасек;
- ограничить пребывание вблизи водоемов, болот, в лесу, в поле с лужайками клевера;
- не ходить босиком по траве;
- закрывать окна защитной сеткой;
- не принимать пищу на улице;
- не пользоваться косметическими средствами с резким запахом;
- не принимать участие в сельскохозяйственных работах;
- не посещать овощные базары;
- носить одежду светлых, не ярких тонов, максимально закрывающую тело, в том числе головной убор;
- не употреблять продукты пчеловодства, не проводить курсы апитерапии;
- иметь при себе противошоковый набор (шприц, вату, спирт, по две ампулы эпинефрина, дифенгидрамина, солу-медрола), а также памятку с изложением порядка оказания скорой медицинской помощи.

АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК

Анафилактический шок — острая системная АР немедленного типа, развивающаяся в сенсibilизированном организме после повторного контакта специфического антигена с реактивными антителами, сопровождающаяся нарушением гемодинамики, приводящим к недостаточности периферического и центрального кровообращения. Код по МКБ-10 — T78.0, T78.2, T80.5, T88.6.

АШ является наиболее грозным вариантом анафилаксии — тяжелой, угрожающей жизни системной реакции гиперчувствительности, характеризующейся быстрым началом проявлений со стороны дыхательных путей или гемодинамики с возможными изменениями со стороны кожи и слизистых.

Частота АШ среди всех анафилактических реакций составляет 4,4 %, заболеваемость — 10–20 случаев на 100000 жителей в год. Смертность от АШ составляет 3–4,3 %.

Этиология и патогенез. АШ может быть клиническим проявлением любой формы аллергии, но наиболее часто встречается на введение лекарственных средств (20,8 % всех случаев АШ), ужаление перепончатокрылых насекомых (в общей популяции — 0,8–3,3 % случаев, у пчеловодов — 15–43 % случаев).

При повторном поступлении в сенсibilизированный организм аллергена может происходить быстрое высвобождение из тучных клеток и базофилов большого количества гистамина и других биологически актив-

ных веществ (серотонина, брадикинина, лейкотриенов, триптазы и др.), что ведет к генерализованному снижению тонуса артериальных сосудов и резкому снижению АД. Это наряду с другими изменениями приводит к уменьшению венозного возврата крови к сердцу.

Параллельно проявляется действие простагландинов, лейкотриенов, стимулируется агрегация тромбоцитов, активация калликреин-кининовой системы и др. Избыток кининов способствует дальнейшему снижению АД и повышению сосудистой проницаемости. При этом в реакцию одновременно включается значительное число эффекторных клеток аллергии разных тканей с гиперпродукцией IgE- и реже IgG4-опосредованных антител, взаимодействие между ними и возникновение общей системной АР немедленного типа (I типа) — АШ.

Центральным звеном патогенеза АШ является нарушение гемодинамики, обусловленное снижением тонуса артериальных сосудов и АД, депонированием крови в венозной системе, повышением проницаемости сосудов микроциркуляторного русла и выходом жидкой части крови в ткани, сгущением крови и т. д. В итоге объем циркулирующей крови резко уменьшается, что сопровождается критическим снижением АД, параличом сосудодвигательного центра. Происходит уменьшение ударного объема крови, снижение сократительной функции сердца и, как следствие, развивается острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Расстройство микроциркуляции, критическое снижение тканевой перфузии с нарастающей гипоксией жизненно важных органов и систем (легких, сердца, почек, надпочечников, нервной системы и др.) могут быть причиной смерти пациентов.

Следует отметить, что одновременно с развитием специфической АР немедленного типа на поступление аллергена может возникать неспецифическая, псевдоаллергическая (без участия антител) гиперергическая реакция, клинически трудно отличимая от специфической.

Классификация. В зависимости от ведущего клинического синдрома выделяют клинические варианты, типы течения и степени тяжести АШ.

Клинические варианты АШ:

- типичный;
- гемодинамический;
- асфиксический;
- церебральный;
- абдоминальный.

Типы течения АШ:

- острое злокачественное;
- острое доброкачественное;
- abortивное;

- затяжное;
- рецидивирующее.

Степени тяжести АШ:

- легкая (I степень);
- средняя (II степень);
- тяжелая (III степень);
- крайне тяжелая (IV степень).

Клиническая картина и диагностика. Чаще всего первые симптомы шока возникают через 3–15 мин, иногда через несколько секунд, реже через 30 мин – 2 ч после поступления аллергена в организм. Чем короче время от момента поступления в организм аллергена до появления первых симптомов АШ, тем тяжелее его течение.

Для АШ характерны внезапное начало, стремительность развития, разнообразие симптомов.

При *типичном* варианте (встречается в 60 % случаев) остро возникают общая слабость, чувство страха смерти или внутреннего беспокойства, прилива крови к лицу, языку, голове («как бы обдало жаром»), ощущение покалывания и зуда на коже лица, рук, головы, шум и звон в ушах, головокружение, головная боль, затруднение дыхания, сжимающие боли в сердце, рвота, боли в животе.

Объективно обнаруживаются гиперемия или бледность кожи и слизистых оболочек, отек слизистой носа, век, губ, лица, уртикарная или сливная сыпь на коже, гиперемия склер, слезотечение, ринорея, обильная потливость, тахикардия. Понижение систолического и диастолического АД (последнее может снизиться до 0), одышка, кашель, крупнопузырчатые влажные хрипы в легких или участки «немного» легкого (при бронхоспазме). Сознание нарушается вплоть до комы. Возможны клонические судороги или развернутые судорожные припадки, непроизвольная дефекация и мочеиспускание. На ЭКГ у большинства пациентов обнаруживаются увеличение и деформация зубцов *P* и *T*, иногда коронарный зубец *T*, депрессия сегмента *ST*, тахикардия, экстрасистолия.

При *гемодинамическом* варианте АШ в клинической картине преобладают симптомы нарушения функции кровообращения: сильные боли в области сердца, нарушение ритма, слабый пульс, гипотензия, глухость тонов сердца.

При *асфиксическом* АШ ведущее место в клинической картине занимает ОДН. Этот вариант чаще встречается у лиц с хронической легочной патологией и у детей (при пищевой аллергии).

Для *церебрального* варианта характерны признаки преимущественного поражения нервной системы: сильная головная боль, психомоторное возбуждение, чувство страха смерти, гиперестезии, парестезии, наруше-

ние сознания, судороги, ригидность мышц затылка, непроизвольные мочеиспускание и дефекация.

Для *абдоминального* варианта свойственны неглубокое расстройство сознания, умеренное снижение АД (не более чем до 70/30 мм рт. ст.). Спастические боли по всему животу, тошнота, рвота, диарея, симптомы напряжения брюшины возникают обычно через 20–30 мин после появления первых признаков шока.

Острое злокачественное течение характерно для типичного варианта шока. Пациент не успевает высказать жалобы. За 3–30 мин у него развивается коллапс (бледность, цианоз, нитевидный пульс, резко снижается АД), кома, нарастает ОДН. Кожно-вегетативные нарушения не типичны. Сыпь может возникнуть через 30–40 мин после нормализации гемодинамики. Отмечается резистентность к противошоковой терапии и признаки нарастания отека легких. Часто диагноз устанавливается ретроспективно.

Для *острого доброкачественного течения* свойственны умеренные нарушения функций дыхания и кровообращения, высокая эффективность терапии.

Абортивное течение шока наиболее благоприятно для пациента. Симптомы типичного варианта шока быстро и легко купируются (часто без терапии).

Затяжное течение (более 6 ч) характеризуется устойчивостью к терапии (до 2 суток) типичного варианта шока, что способствует развитию синдрома полиорганной недостаточности. Пациенты нуждаются в комплексном лечении.

Рецидивирующее течение имеет место при развитии у пациентов с типичным вариантом повторного шокового состояния через 4–5 ч и даже через 10 суток после первоначального купирования его симптомов. Иногда рецидивы протекают тяжело, и они более резистентны к терапии, чем первичный шок.

Затяжное и рецидивирующее течение шока, как правило, вызывают препараты пролонгированного действия (например, бициллин) или комбинация анафилактикогенных средств.

Степень тяжести течения заболевания может быть:

а) *легкая* — продромальный период 30 мин и более, снижение АД на 30–40 мм рт. ст. от нормальных величин, тахикардия, чувство жара, нарастающая общая слабость, гиперемия кожных покровов, зуд, першение, ринорея, головокружение, головная боль. Хороший эффект от противошоковой терапии;

б) *средняя* — продромальный период до 15 мин, снижение АД до 90–60/40 мм рт. ст., ОДН, оглушение, отек Квинке, конъюнктивит, стоматит, резкая слабость, нарушение зрения, беспокойство, возбуждение, чув-

ство страха смерти, дрожь, бледность, холодный липкий пот, снижение слуха, звон и шум в голове, обморочное состояние; потеря сознания наступает не сразу или вообще не происходит. На этом фоне возможно развитие обструктивного синдрома с появлением цианоза, с наличием желудочно-кишечного (тошнота, рвота, вздутие живота, отек языка, боли в животе, понос с примесью крови в кале) и почечного (позывы к мочеиспусканию, полиурия) синдромов. Хороший эффект от противошоковой терапии;

в) *тяжелая* — продромальный период 5–7 мин, снижение АД до 60–40/0 мм рт. ст. и более, потеря сознания происходит быстро, возможны тонические и клонические судороги, холодный липкий пот, цианоз губ, расширение зрачков. Тоны сердца глухие, сердечный ритм неправильный, пульс нитевидный. Лечение малоэффективно;

г) *крайне тяжелая* — острое злокачественное течение: стремительное развитие с немедленной потерей сознания, АД не определяется, тоны сердца и дыхание не выслушиваются. Ответ на введение симпатомиметиков и ГКС практически отсутствует.

В связи с тем, что АШ проявляется рядом неспецифических симптомов, определены клинические критерии диагноза АШ:

1. Острое начало (минуты – часы) с вовлечением кожи и (или) слизистых (генерализованная крапивница, зуд или гиперемия; отек губ, языка, язычка) в сочетании с одним из следующих патологических синдромов:

а) респираторные симптомы (одышка, свистящее дыхание, стридор, бронхоспазм);

б) гемодинамические симптомы (снижение АД, синкопальное состояние).

2. Развитие 2 и более из следующих симптомов после контакта пациента с вероятным аллергеном (минуты – часы):

а) поражение кожи и (или) слизистых (генерализованная крапивница, зуд или гиперемия, отек губ, языка, язычка);

б) респираторные (одышка, свистящее дыхание, стридор, бронхоспазм);

в) гемодинамические (снижение АД, синкопальное состояние);

г) при пищевой аллергии — желудочно-кишечные симптомы (схваткообразная боль в животе, тошнота, рвота).

3. Гипотензия после воздействия известного аллергена (минуты – часы). Для взрослых: систолическое АД < 90 мм рт. ст. или снижение систолического АД > 30 % от исходного уровня.

Лечение. Современный объем помощи при АШ включает ряд последовательных неотложных мероприятий, выполняемых немедленно на месте развития шока.

Залогом успешного результата лечения АШ является ранняя и адекватная интенсивная терапия (рис.).

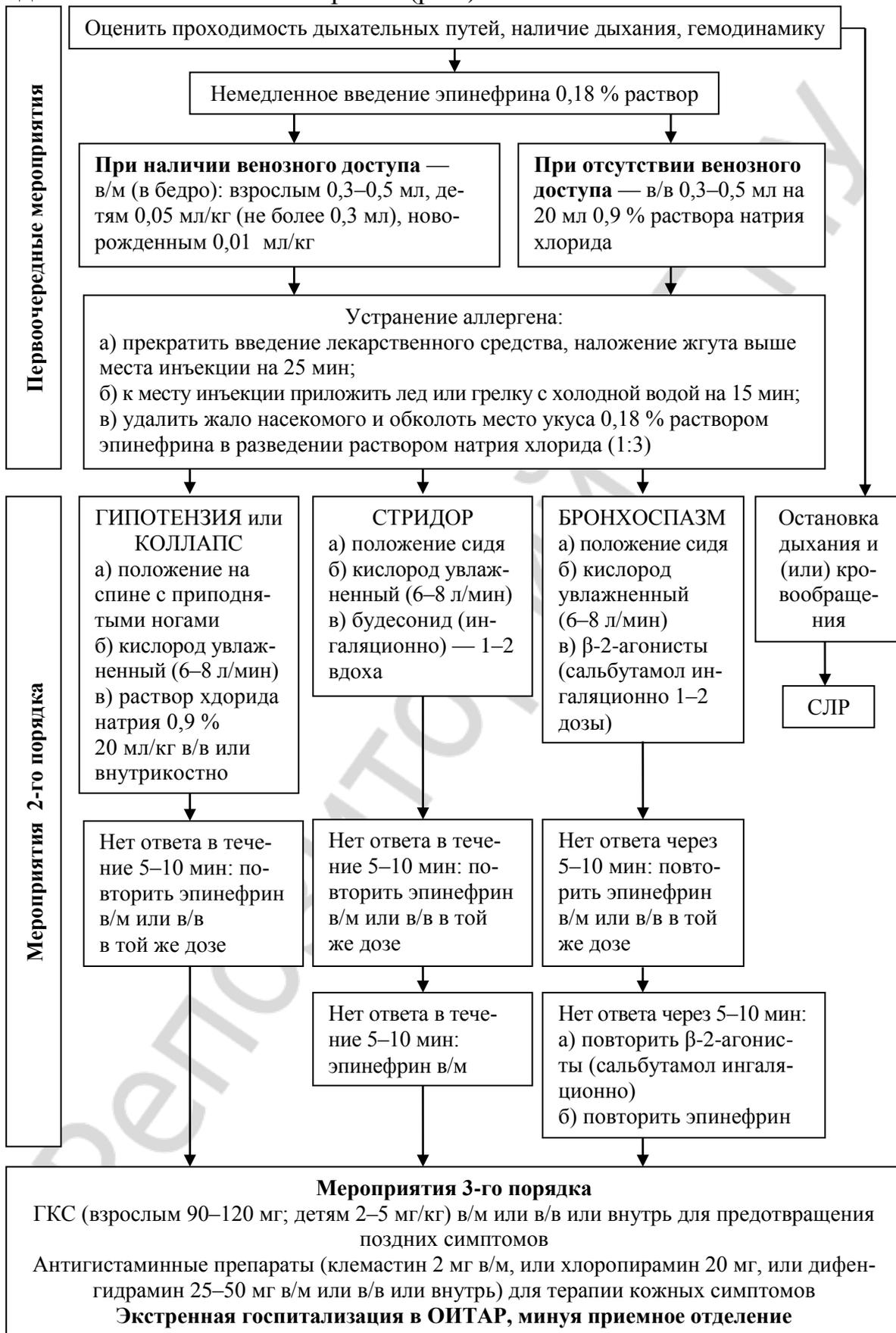


Рис. Алгоритм оказания скорой медицинской помощи при анафилаксии
На догоспитальном этапе:

1. Немедленно ввести *эпинефрин* (адреналин) 0,18 % раствор 0,3–0,5 мл в/в или в/м (при отсутствии венозного доступа). При необходимости может быть введен повторно через 10–15 мин.

Эпинефрин (адреналин) — адреномиметик, прямой антагонист гистамина — устраняет основной патогенетический фактор АШ, системную гипотензию, и является препаратом выбора первой линии терапии при лечении АШ. Препарат выпускается в виде адреналина гидрохлорида (ампулы 1 мл, 0,1 % раствор) и адреналина гидротартрата (ампулы 1 мл, 0,18 % раствор). По своему действию препараты абсолютно идентичны, но раствор адреналина гидротартрата характеризуется большей стойкостью.

Возможно несколько путей введения эпинефрина: внутримышечный, внутривенный, внутрикостный, подкожный и др.

Подкожный и ингаляционный пути введения эпинефрина менее эффективны, чем внутримышечный, и могут использоваться только при стабильной гемодинамике. Наиболее предпочтительным является внутримышечный путь введения эпинефрина. При необходимости введения повторных доз эпинефрина в/м целесообразен переход на внутривенное введение.

2. Прекратить дальнейшее поступление аллергена в организм (прекратить введение лекарства, удалить пинцетом или ногтями жало насекомого; ни в коем случае не выдавливать!); обеспечить локальную гипотермию (приложить пузырь с холодной водой или со льдом), наложить жгут выше места введения аллергена, если это возможно, ослабляя его каждые 10 мин на 1–2 мин. При возникновении шока во время внутривенной инъекции — максимально забрать кровь из вены. Категорически не рекомендуется удалять иглу из вены.

3. Уложить пациента на твердую горизонтальную поверхность в положение на спину с приподнятыми ногами.

4. Обеспечить доступ свежего воздуха, оксигенотерапия.

5. Для купирования бронхоспазма используют *сальбутамол* 100 мкг дозирующий аэрозольный ингалятор (1–2 дозы) или через небулайзер (2,5 мкг/л). При стридоре — ингаляция *будесонида* (1–2 вдоха).

6. При асистолии или неэффективном кровообращении (малый сердечный выброс с суправентрикулярной тахикардией или брадикардией) провести СЛР — непрямой массаж сердца и искусственное дыхание (30 компрессий грудной клетки на глубину 5–6 см — два вдоха), обеспечивая при этом 100–120 массажных движений в минуту.

7. ГКС (взрослым 90–120 мг; детям 2–5 мг/кг) в/м или в/в или внутрь для предотвращения поздних симптомов. **ГКС назначаются только после введения Эпинефрина!**

8. Антигистаминные препараты (клемастин 2 мг в/м, или хлоропирамин 20 мг, или дифенгидрамин 25–50 мг в/м, либо в/в, либо внутрь) назначаются для терапии кожных симптомов.

9. Показана экстренная госпитализация в ОИТАР, минуя приемное отделение.

На стационарном этапе:

1. Длительность наблюдения и мониторинг при неосложненном течении АШ — не менее 24 ч. Срок пребывания в ОИТАР составляет 3–5 дней, затем пациент переводится для дальнейшего наблюдения и лечения в аллергологическое или терапевтическое отделение не менее чем на 2 недели.

2. Кардиомониторинг, пульсоксиметрия, определение газов и показателей кислотно-основного состояния крови.

3. Инфузионная терапия обеспечивается растворами кристаллоидов — 0,9 % раствор хлорида натрия, «Ацесоль», «Хлосоль», «Дисоль», «Трисоль». Не следует применять растворы Рингера, Рингера–Локка, «Лактосоль» (содержат ионы кальция) и растворы глюкозы (способствуют дегрануляции тучных клеток), что может усугубить аллергическую реакцию. Растворы коллоидов назначаются осторожно. Объемная скорость инфузии должна быть 100–200 мл/мин в течение 10 мин или 25–50 мл/кг (2–4 л взрослому пациенту, из них коллоидов за сутки не более 10 мл/кг).

4. При необходимости показано введение эпинефрина с помощью дозирующих устройств. Если АД восстанавливается, то далее эпинефрин не вводят.

5. Введение ГКС с переходом на пероральное введение в течение 4–6 суток с постепенным снижением дозы.

6. До выписки из стационара пациенты должны быть осмотрены врачом аллергологом-иммунологом, который определяет план лечения в зависимости от индивидуального риска для пациента.

После выписки из стационара обязательно наблюдение врача аллерголога-иммунолога. Пациент должен иметь «паспорт пациента с аллергией» с указанием фактора, вызвавшего АШ, а также шприц-тюбик с эпинефрином, ГКС, антигистаминные препараты, шприцы, вату.

Профилактика. Лицам, склонным к АР, необходимо иметь в постоянном доступе антигистаминные препараты (H₁-блокаторы и ГКС), недопустима полипрагмазия. Пациенту, перенесшему АШ, показано освобождение от прививок, не показано лечение антибиотиками пенициллинового ряда, использование новокаина. Необходимо обучить пациента использо-

ванию автоинжектора эpineфрина (шприц-ручка) в случае появления признаков АШ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Аллергология и иммунология* : нац. руководство / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.

2. *Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии* : учеб. / Л. В. Ковальчук [и др.] ; под ред. Л. В. Ковальчука. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с.

3. *Клиническая фармакология* : учеб. пособие / М. К. Кевра [и др.] ; под ред. М. К. Кевры. Минск : Вышэйшая школа, 2015. 574 с.

4. *Лусс, Л. В. Антигистаминные препараты в общеклинической практике : вопросы и ответы. В помощь практическому врачу* / Л. В. Лусс, Н. И. Ильина. Москва : МНА, 2017. 184 с.

5. *Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями* [Электронный ресурс] : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 19 мая 2005 г., № 274. Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by>. Дата доступа : 11.09.2018.

6. *Об утверждении клинических протоколов «Экстренная медицинская помощь пациентам с анафилаксией», «Диагностика и лечение системной токсичности при применении местных анестетиков»* [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 1 июня 2017 г., № 50. Режим доступа : <http://www.pravo.by>. Дата доступа : 08.10.2017.

7. *Об утверждении клинического протокола оказания скорой (неотложной) медицинской помощи взрослому населению* [Электронный ресурс] : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 30 сентяб. 2010 г., № 1030. Режим доступа : <http://pravo.levonevsky.org>. Дата доступа : 08.10.2017.

8. *Прасмыцкий, О. Т. Анафилактический шок* : учеб.-метод. пособие / О. Т. Прасмыцкий, И. З. Ялонецкий. Минск : БГМУ, 2015. 32 с.

ОГЛ ЕНИЕ

Список сокращений.....	3
Общие вопросы аллергологии.....	3
Терминология.....	3
Этиология и патогенез.....	4
Принципы диагностики аллергических заболеваний.....	8
Принципы терапии аллергических заболеваний.....	10
Частные вопросы аллергологии.....	16
Крапивница.....	16
Ангионевротический отек.....	20
Лекарственная аллергия.....	24
Инсектная аллергия.....	32
Анафилактический шок.....	36
Список использованной литературы.....	42

Учебное издание

Зюзенков Михаил Васильевич
Яковлева Елена Викторовна

**АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
В АМБУЛАТОРНОЙ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск **Е. В. Яковлева**
Редактор **И. В. Дицко**
Компьютерная вёрстка **С. Г. Михейчик**

Подписано в печать 25.03.19. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 2,4. Тираж 99 экз. Заказ 186.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.