

# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

аллергология и иммунология  
№1, 2017



*Ambrosia  
artemisiifolia*

№

7

Как выбрать оптимальный ингалятор для лечения пациентов с бронхиальной астмой и обструктивной болезнью легких

8

Место антигистаминных препаратов в схеме терапии сезонной аллергии

14

Дифференциальная диагностика при хронической спонтанной крапивнице

34



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала

“Я понял, как  
обращаться с ним,  
впервые взяв его  
в руки”\*

Понятен на интуитивном уровне<sup>1,2</sup>

**ДуоРесп  
Спиромакс**  
будесонид/формотерол



<sup>1</sup> Rychlik R, Kreimendahl F. Presented at the 7th ICPDG World Conference 2014.  
<sup>2</sup> Flusa T., Bross P. Int J Allergy Clin Immunol Family Med, 2015; 21 (1): 21-4.

\* Возможное эмоциональное высказывание пациента, сформированное на основании данных о высоком уровне предпочтения ингалятора Спиромакс больными бронхиальной астмой, опубликованных в статье Virchow et al BMC Pulmonary Medicine (2016) 16:42

Необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.

**ДуоРесп Спиромакс.** Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

**Торговое название препарата:** ДуоРесп Спиромакс. **Международное непатентованное название:** будесонид + формотерол. **Лекарственная форма:** порошок для ингаляций дозированных. **Состав на 1 дозу:** активные вещества будесонид (микроинкапсулированный) – 160 мкг/320 мкг, формотерола фумарата дигидрат (микроинкапсулированный) – 4,5 мкг/9 мкг. **Фармакотерапевтическая группа:** глюкокортикостероид местный + бета2-адренемиметик селективный. **Код АТХ:** R03AK07. **Показания к применению:** бронхиальная астма (недостаточно контролируемая приемом ингаляционных глюкокортикостероидов и 2-адреностимуляторов короткого действия или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и 2-адреностимуляторами длительного действия), ХОБЛ (симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ОФВ<sub>1</sub> < 50% от предположаемого расчетного уровня) и с повторяющимися обострениями в анамнезе, которые имеют выраженные симптомы заболевания, несмотря на терапию бронходилататорами длительного действия). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или инкапсулируемой лактозе. Детский возраст до 18-ти лет. **Способ применения и дозы (полная информация – см. инструкцию по применению):** при БА ДуоРесп Спиромакс, 160/4,5 мкг/доза, в качестве поддерживающей терапии 1-2 ингаляции два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 4-х ингаляций два раза в день. ДуоРесп Спиромакс, 160/4,5 мкг/доза, в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов. 2 ингаляции в сутки (по 1 ингаляции утром и вечером или 2 ингаляции однократно только утром или только вечером). Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживающая доза препарата ДуоРесп Спиромакс, 160/4,5 мкг/доза, 2 ингаляции два раза в сутки. При ХОБЛ, ДуоРесп Спиромакс, 160/4,5 мкг/доза, 2 ингаляции препарата два раза в день. ДуоРесп Спиромакс, 320/9 мкг/доза, 1 ингаляция препарата два раза в день. **Побочное действие (полная информация – см. инструкцию по применению):** реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа (ангиангема, крапивница, зуд, дерматит ангиоотека и анафилактическая реакция), синдром Кушинга, адреналовая супрессия, замедление роста, понижение минеральной плотности костной ткани, гипокалиемика, гипергликемия, прыщики или симптомы системных глюкокортикостероидных эффектов (включая гипотензию надпочечников), возбуждение, психоэмоциональное возбуждение, бессонница, нарушения сна, депрессия, нарушения поведения, головная боль, тремор, головокружение, нарушения вкуса, катаракта и глаукома; сердцебиение, тахикардия; аритмия (например, фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, экстрасистолия); стенокардия, удлинение интервала QT; колебания артериального давления; кандидозы слизистой оболочки полости рта и глотки; раздражения глотки, кашель, хрипота; бронхоспазм; парадоксальный бронхоспазм; тошнота; кровоподтеки; мышечные судороги. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Рег. номер:** ЛП-003678.

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. Информация предназначена для медицинских специалистов.

DUOR-RLI-SP-00001-DOK-PIARM-INT

реклама

ООО «Тева»  
Россия, 115054, Москва, ул. Вавилова, д. 35  
Тел. +7 495 644-22-34, факс +7 495 644-22-35/36  
www.teva.ru

TEVA



# Форум регионов России "Здравоохранение"



Москва  
11-12 апреля 2017



Более 500  
участников



Более 78 регионов РФ  
экспонентов

## В фокусе внимания:

- Государственные приоритеты в здравоохранении
- Государственно-частное партнерство
- Медицинская промышленность
- Фармацевтическая промышленность
- Медицинские биотехнологии
- Медицинский туризм
- Финансирование и внедрение инноваций



## К услугам участников:

- Встречи 1+1
- Выставка "Здравоохранение 2020"
- Разбор индивидуальных кейсов участников
- Презентация инвестиционных проектов здравоохранения

[WWW.FORUMREG.RU](http://WWW.FORUMREG.RU)

МОСКВА,  
ЦЕНТР  
МЕЖДУНАРОДНОЙ  
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская  
набережная,  
д. 12



## XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

10–13 апреля 2017 года



РЕГИСТРАЦИЯ  
И ЗАЯВКИ  
УЧАСТНИКОВ  
НА САЙТЕ

[www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru)

Предварительная  
регистрация на сайте  
<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

Регистрация во время проведе-  
ния конгресса – в холле первого  
этажа конгресс-центра

Регистрация для лиц без оплаты  
органноса обязательна



ШКОЛЫ ДЛЯ  
ПРАКТИКУЮЩИХ  
ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации  
в сборнике принимаются  
до 15 января 2017 г.
- ◆ Полная информация о  
конгрессе размещена на сайте  
<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

КОНКУРСЫ  
НАУЧНЫХ РАБОТ  
МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ  
И СТУДЕНЧЕСКИХ  
НАУЧНЫХ РАБОТ

- ◆ В конкурсе научных работ  
молодых ученых могут  
участвовать лица в возрасте  
до 35 лет без ученой степени
- ◆ В конкурсе студенческих  
научных работ могут  
участвовать студенты  
4-6 курсов медицинских  
и фармацевтических вузов
- ◆ В студенческих работах  
допускается один  
соавтор-студент



Общие вопросы: [info@chelovekilekarstvo.ru](mailto:info@chelovekilekarstvo.ru)

Тезисы: [tesis@chelovekilekarstvo.ru](mailto:tesis@chelovekilekarstvo.ru)

Выставка: [stend@chelovekilekarstvo.ru](mailto:stend@chelovekilekarstvo.ru)

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: [trud@chelovekilekarstvo.ru](mailto:trud@chelovekilekarstvo.ru)

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, д. 32, стр. 4, оф. 202, тел./факс: +7 (499) 584 4516



[www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru)

Эффективная  
фармакотерапия. 7/2017.  
Аллергология  
и иммунология. № 1

ISSN 2307-3586

**Главный редактор**

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

**Ответственный секретарь**

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

**Редакционная коллегия**

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Научный редактор выпуска**

докт. мед. наук, проф. Н.М. НЕНАШЕВА

**Редакционный совет направления**

«Аллергология и иммунология»

Н.Г. АСТАФЬЕВА, Д.В. БИТЕЕВА,

О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,

А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЬИНА,

О.М. КУРБАЧЕВА, Н.М. НЕНАШЕВА,

В.А. РЕВЯКИНА, Ю.С. СМОЛКИН,

Г.Д. ТАРАСОВА, Е.П. ТЕРЕХОВА,

Д.С. ФОМИНА, Р.М. ХАИТОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СИНИЧКИН

Руководитель отдела рекламы

В. ВОЙЛАКОВ (v.voylakov@medforum-agency.ru)

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт»

Тираж 7500 экз.

Выходит 3 раза в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию

журнала на сайте www.umedp.ru

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения

редакции журнала. Мнение редакции может

не совпадать с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны

быть ознакомлены с инструкциями для авторов

и публичным авторским договором. Информация

размещена на сайте www.umedp.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

# Содержание

## Клиническая эффективность

Н.М. НЕНАШЕВА, Л.А. ГОРЯЧКИНА

Спиромакс – новый порошковый ингалятор для лечения  
бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

8

Е.П. ТЕРЕХОВА

Современные методы лечения сезонной аллергии:  
роль антигистаминных препаратов

14

## Обзор

О.В. СЕБЕКИНА

Клинический эффект бактериальных лизатов  
в терапии респираторных и аллергических заболеваний

26

Е.Ю. БОРЗОВА, С.О. САЛУГИНА

Актуальные вопросы дифференциальной диагностики крапивницы

34

## Лекции для врачей

О.С. БОДНЯ

Особенности ведения пациентов с наследственным  
ангиоотеком в амбулаторной практике:  
от сотрудничества до делегирования принятия решений

46

Е.П. ТЕРЕХОВА

Аллергия к жалящим насекомым:  
современные подходы к диагностике и терапии

58

Effective pharmacotherapy.  
2017. Issue 7. Allergology  
and Immunology. Issue 1

ISSN 2307-3586

**Editor-in-Chief**

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

**Scientific Editor**

**for Allergology and Immunology**

N.M. NENASHEVA, MD, DMSci, Prof.

**Editorial Council**

N.G. ASTAFYEVA, D.V. BITEYEVA,

O.S. BODNYA, D.S. FOMINA,

L.A. GORYACHKINA, N.I. ILYINA,

R.M. KHAITOV, O.M. KURBACHYOVA,

N.M. NENASHEVA, V.A. REVYAKINA,

Yu.S. SMOLKIN, G.D. TARASOVA,

Ye.P. TEREKHOVA, A.V. YEMELYANOV

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Head of Advertising Department**

V. VOYLAKOV

v.voylakov@medforum-agency.ru

# Contents

## Clinical Efficacy

- N.M. NENASHEVA, L.A. GORYACHKINA  
Spiromax – a New Dry-Powder Inhaler for Treatment of Bronchial Asthma  
and Chronic Obstructive Pulmonary Disease 8
- Ye.P. TEREKHOVA  
Current Approaches for Treating Seasonal Allergy: a Role for Antihistamines 14

## Review

- O.V. SEBEKINA  
Clinical Effect of Bacterial Lysates in Therapy of Respiratory and Allergic Disorders 26
- E.Yu. BORZOVA, S.O. SALUGINA  
Current Problems in the Differential Diagnosis of Urticaria 34

## Clinical Lectures

- O.S. BODNYA  
Features of Leading Patients with Hereditary Angioedema in Ambulance Situation:  
from Collaboration to Delegation of Decision Making Process 46
- Ye.P. TEREKHOVA  
Allergy to Stinging Insects: Current Approaches to Diagnostics and Therapy 58



Мы помогаем пациентам  
в сложной ситуации  
изменить жизнь к лучшему



**Компания Шайер, одна из мировых лидеров среди специализированных биофармацевтических компаний, сфокусирована на единственной цели: помочь пациентам в сложной ситуации изменить жизнь к лучшему**



**РЕПЛАГАЛ® (агалсидаза альфа)**

Доказанная эффективность, переносимость и удобство при лечении болезни Фабри ферментом, выделенным из линии клеток человека<sup>1,2</sup>



**ЭЛАПРАЗА® (идурсульфазы)**

Первый и единственный в России препарат для ферментозаместительной терапии при синдроме Хантера (мукополисахаридозе II типа)<sup>3,4</sup>



**ВПРИВ (велаглюцераза альфа)**

Препарат для длительного лечения пациентов с болезнью Гоше 1 типа, производится с использованием человеческой линии клеток<sup>5,6</sup>



**ФИРАЗИР (икатибант)**

Симптоматическое лечение острых приступов наследственного ангионевротического отека (обусловленного дефицитом ингибитора С1-эстеразы) у взрослых<sup>7</sup>

Информация предназначена для работников здравоохранения.

Подробная информация о применении содержится в инструкциях по медицинскому применению.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Реплагал®. Регистрационное удостоверение: ЛСР-000551/09-290109.
2. Kampmann, C. et al. (2015). Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. Orphanet J Rare Dis. 10: 125.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Элапраза®. Регистрационное удостоверение: ЛСР-001413/08.
4. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с мукополисахаридозом II типа. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. Москва, 2015.
5. Инструкция по медицинскому применению препарата ВПРИВ. Регистрационное удостоверение: ЛП-001975.
6. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с болезнью Гоше. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. Москва, 2015.
7. Инструкция по медицинскому применению препарата ФИРАЗИР. Регистрационное удостоверение ЛСР-008206/09.

000 «Шайер Рус», 121099, Москва, Смоленская пл., 3. Тел. +7 495 981 34 91, факс +7 495 937 82 00. [www.shire.com](http://www.shire.com)

## Слово научного редактора

### Уважаемые коллеги!

Этот выпуск журнала, посвященный диагностике и терапии аллергических заболеваний, подготовлен сотрудниками кафедры клинической аллергологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

Аллергические болезни – актуальная проблема, с которой может столкнуться врач любой специальности. За прошедший год в нашей стране появились новые препараты для лечения аллергических заболеваний, а также новые ингаляционные устройства доставки лекарственных средств для больных астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Мы постарались полно и объективно осветить эти вопросы на страницах журнала.

С учетом тяжести редких заболеваний, таких как наследственный ангиоотек и первичные иммунодефициты у взрослых, своевременная диагностика и адекватная терапия больных остаются крайне важными задачами для специалистов. Статьи, посвященные редким болезням, подготовлены учеными-клиницистами, имеющими большой опыт ведения таких пациентов.

Особого внимания заслуживают материалы по дифференциальной диагностике хронической крапивницы и аутовоспалительных синдромов, а также обзор по инсектной аллергии.

Надеемся, что опубликованные в текущем номере статьи будут полезны для врачей разных специальностей: аллергологов-иммунологов, пульмонологов, педиатров, отоларингологов, дерматологов, ревматологов и терапевтов.



*Наталья Михайловна НЕНАШЕВА,  
д.м.н., профессор кафедры клинической  
аллергологии Российской медицинской  
академии непрерывного профессионального  
образования*





120 лет со дня рождения В.Х. Василенко

# Всероссийская конференция молодых терапевтов

16-17 мая 2017 года

Москва, Центр международной торговли  
(Краснопресненская наб., д. 12, подъезд № 4)


- I Всероссийская конференция молодых терапевтов пройдет в рамках **терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной»**.
- **Формат** конференции специально адаптирован под молодежную аудиторию – в программе запланировано большое количество мастер-классов, практических занятий, школ и конкурсов. Молодые ученые получают возможность доложить результаты собственных исследований и обсудить их со своими коллегами. Участники форума также смогут услышать лекции и задать вопросы ведущим отечественным специалистам в разных областях внутренней медицины.
- **Тезисы.** Приглашаем специалистов публиковать тезисы своих работ в сборнике материалов. Работы принимаются до 31 марта 2017 года. Публикация тезисов платная.
- В рамках конференции состоятся:  
**Конкурс на лучший клинический случай**  
**Конкурс на лучшую научную работу**
- **Гранты на участие.** Оргкомитет I Всероссийской конференции молодых терапевтов объявляет о начале приема заявок на получение грантов на проживание и участие в мероприятии.

Подробнее на сайте [www.mt.rnmot.ru](http://www.mt.rnmot.ru)

## Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1  
телефон: +7 (495) 518-26-70  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)

## Конгресс-оператор:

 ООО «КСТ Интерфорум»  
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
телефон: +7 (495) 722-64-20  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)



# Спиромакс – новый порошковый ингалятор для лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

Н.М. Ненашева, Л.А. Горячкина

Адрес для переписки: Наталья Михайловна Ненашева, 144031@gmail.com

*Настоящая статья посвящена одному из новых дозированных порошковых ингаляторов Спиромакс, представляющему собой мультидозовый резервуарный ингалятор, содержащий 60 или 120 доз фиксированной комбинации будесонида и формотерола, – DuoResp Спиромакс.*

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, будесонид, формотерол, DuoResp Спиромакс

Ингаляционные препараты являются основными в лечении больных бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Лечебные эффекты этих препаратов зависят не только от фармакологических свойств молекул и ряда других факторов, но и от количества лекарственного средства, доставляемого в нижние дыхательные пути. Последнее определяется техникой ингаляции пациента, владение которой напрямую связано с характеристиками ингаляционного устройства и находящегося в нем лекарственного средства. Неадекватное применение ингаляционных устройств приводит к повышению риска госпитализаций, обращений за неотложной помощью, назначению системных глюкокортикостероидов (ГКС) и антибактериальных препаратов как минимум в 1,5 раза [1]. Несмотря на многообразие дозированных ингаляционных устройств, основных типов два – дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) и дозированный порошковый ингалятор (ДПИ). Все ДАИ технологически схожи, тем не менее требуют разной

подготовки. Существует мнение, что вероятность совершения ошибок при ингаляции из ДПИ меньше, чем из ДАИ, и ДПИ предпочтительнее ДАИ, активируемых вдохом [2]. В последнее время появились новые ДПИ (Эллипта, Спиромакс, Некстхалер), отличающиеся от предыдущих простотой использования. За это они получили название интуитивных ингаляторов, то есть способ их применения интуитивно понятен без предварительного обучения.

## Особенности функционирования ДПИ Спиромакс

Все ДПИ активируются вдохом пациента и соответственно не требуют координации вдоха с активацией ингалятора, что считается их безусловным преимуществом. Вместе с тем, пользуясь пассивным ДПИ, пациент должен выполнить активный вдох, поскольку именно за счет инспираторного потока происходит высвобождение препарата и его деагрегация с носителем. Для получения оптимальной дозы препарата через ДПИ скорость потока на вдохе должна быть как минимум 30 л/мин. Однако более высокая скорость вдо-

ха, например 60 л/мин, предпочтительнее [3]. Кроме того, каждому ДПИ присущи свои процедуры подготовки (отмеривания) дозы. На этом этапе пациенты нередко допускают критические ошибки. Как следствие – нарушение доставки препарата в нижние дыхательные пути [1, 3, 4]. Поэтому упрощение процедур подготовки ДПИ к ингаляции может быть залогом его эффективного применения при БА и ХОБЛ.

Как известно, все ДПИ подразделяются на однодозовые и мультидозовые. Последние в свою очередь делятся на резервуарные и блистерные. Спиромакс относится к мультидозовым резервуарным ДПИ и предназначен для интуитивно понятного применения. Это означает, что больной, взяв впервые в руки такой ДПИ, сможет корректно использовать его.

DuoResp Спиромакс, содержащий фиксированную комбинацию ингаляционного ГКС будесонида и бета-2-агониста длительного действия формотерола в дозах 160/4,5 и 320/9 мкг, одобрен для лечения БА и ХОБЛ у взрослых пациентов ( $\geq 18$  лет) в странах Европейского союза и России в 2016 г.

Внешне простой ингалятор Спиромакс представляет собой высокотехнологичное устройство, очень простое в применении (рис. 1). Достаточно открыть крышку до щелчка, и ингалятор готов к использованию. При открытии крышки срабатывает запатентованный механизм активного отмеривания дозы Х-АСТ®: пружина механизма раз-



жимается и поршень опускается над сильфоном с препаратом, оказывая равномерное давление потоком воздуха сверху вниз на резервуар с препаратом, всякий раз вытесняя одинаковую дозу в дозатор. При закрытии крышки пружина снова сжимается и поршень (нагнетатель воздуха) занимает исходное положение. При этом точность отмеривания дозы не зависит от гравитации, количества доз оставшегося препарата или положения ингалятора относительно вертикальной оси. В ДуоРесп Спиромакс микронизированный комбинированный лекарственный препарат непрочно фиксирован на крупнодисперсных частицах лактозы. Для разделения препарата от носителя в ингаляторе используется уникальный циклонный сепаратор, представляющий собой цилиндрическую камеру с двумя тангенциально расположенными отверстиями на фронтальной части ингалятора. Ингаляция создает контролируемый вихревой поток в камере, который отделяет вспомогательное вещество от более легкой массы мелкодисперсных частиц препарата. Крупные частицы лактозы остаются в ротовой полости, пациент ощущает сладковатый вкус, что сигнализирует о приеме дозы препарата. Ингалятор снабжен счетчиком доз, индикатор которого отображает каждую вторую принятую дозу. Счетчик доз является еще одной системой обратной связи, свидетельствующей об успешной ингаляции, что позволяет пациенту своевременно планировать замену ингалятора. Таким образом, чтобы выполнить ингаляцию через ДПИ Спиромакс, достаточно открыть крышку ингалятора, вдохнуть и закрыть крышку. В соответствии с требованиями Европейского медицинского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), был проведен ряд исследований ингалятора Спиромакс, в которых изучалась зависимость постоянства доставки дозы препарата от срока использования ингалятора в симулированных условиях реальной жизни [5]. Результаты показали, что Спиромакс обеспечивает доставку стабильных доз препарата в течение жизни ингалятора независимо от



Рис. 1. Внешний вид и устройство ДПИ Спиромакс

Таблица 1. Средние дозы мелкодисперсной фракции будесонида и формотерола, эмитированные из ингалятора с дозой препарата 320/9 мкг при различных значениях инспираторного потока

Показатель	Инспираторный поток					
	слабый (30 л/мин)		средний (50 л/мин)		высокий (60 л/мин)	
	ДуоРесп Спиромакс	Симбикорт Турбухалер	ДуоРесп Спиромакс	Симбикорт Турбухалер	ДуоРесп Спиромакс	Симбикорт Турбухалер
Доза препарата 320/9 мкг						
Общая эмитированная (доставленная) доза, мкг	263,69	143,8	261,2	149,5	261,61	158,61
Доза мелкодисперсных частиц, мкг	78,91	22,45	79,91	52,2	75,1	69,11
Средний аэродинамический размер частиц, мкм	2,41	3,05	2,07	2,3	1,98	1,95

таких факторов, как колебания температуры окружающей среды (от -20 до +45 °С), изменение влажности (от 25 до 79%), фаза использования ингалятора (начало, середина или конец), расположение ингалятора в пространстве (отклонение от вертикальной оси до ±90°) при подготовке дозы и в процессе ингаляции [5]. Н. Chrystyn и соавт. [6] оценивали эмиссию (высвобождение) дозы препаратов (будесонид и формотерол) из ингаляторов Спиромакс и Турбухалер у больных ХОБЛ в зависимости от величины инспираторного потока (слабый, средний и сильный вдох) и разной геометрии дыхательных путей. Исследование проводилось с помощью Next Generation Impactor. Эффективная эмиссия респираторной дозы при

использовании ДуоРесп Спиромакс наблюдалась уже при пиковой объемной скорости вдоха (ПОСВ) от 30 л/мин и оставалась стабильно высокой при 50–60 л/мин и более (табл. 1) [6]. Результаты данного исследования, как, впрочем, и других [7, 8], показали, что Турбухалер в большей степени зависит от скорости вдоха пациента, чем другие ДПИ, в частности Спиромакс.

### Сравнительные исследования ДуоРесп Спиромакс

Для регистрации препарата ДуоРесп Спиромакс были проведены клинические исследования, результаты которых подтвердили его биологическую и терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату Симбикорт Турбухалер.

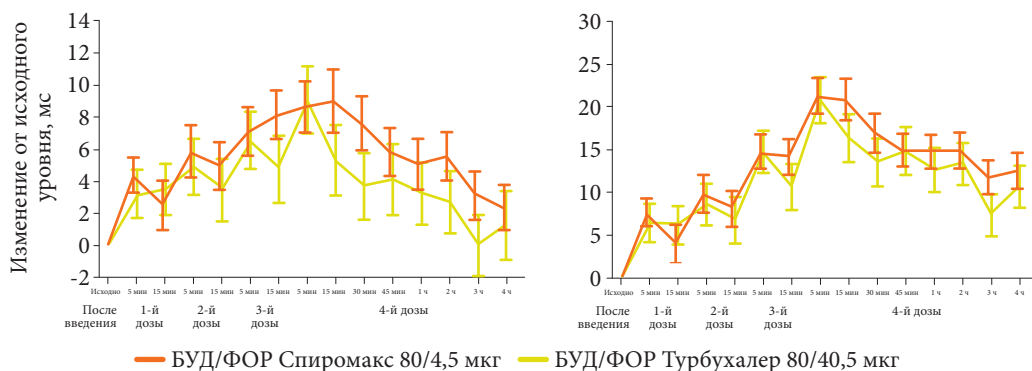


Рис. 2. Сходное влияние препаратов ДуоРесп Спиромакс и Симбикорт Турбухалер на интервал QTc

Таблица 2. Шкала оценки уровня удовлетворенности пациента и его предпочтений при выборе ингаляционных устройств (PASAPQ)

Домены	Вопросы	Описание	
Общий уровень	Эффективность/производительность	1 Ощущение ингаляции в целом 2 Доставка дозы в легкие 3 Оставшееся количество препарата 4 Работает надежно 5 Легкость в подготовке дозы 10 Использование ингалятора 11 Скорость, с которой препарат высвобождается	
	Удобство	6 Инструкции по использованию 7 Размер ингалятора 8 Долговечность ингалятора 9 Простота очистки ингалятора 12 Требования по расположению ингалятора при подготовке дозы и ингаляции 13 Удобство ношения	
		Оцениваемый отдельно	14 Общая удовлетворенность
		Оцениваемый отдельно	Предпочтение Желание продолжать использование

Таблица 3. Среднее за неделю изменение исходного уровня ежедневного утреннего значения ПСВ, измеренного до приема дозы препарата или симптоматического КДБА

Показатель	ДуоРесп Спиромакс 160/4,5 мкг (n = 290)	Симбикорт Турбухалер 160/4,5 мкг (n = 284)
Средние изменения, л/мин	18,839	21,796
Средние различия терапии (Спиромакс – Турбухалер), л/мин	-2,957	
95%-ный доверительный интервал различий терапии (Спиромакс – Турбухалер), л/мин	(-9,02, 3,11)	

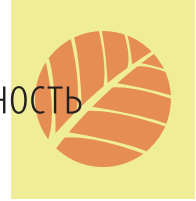
В исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, изучали биоэквивалентность будесонида/формотерола (БУД/ФОР) в дозах 160/4,5 и 320/9 мкг, доставляемых через Спиромакс и Турбухалер [9]. Различий в кривых «концентрация – время» для будесонида и формотерола после ингаляций препаратами ДуоРесп Спиромакс и Симбикорт Турбухалер не зафиксировано. Разовые дозы БУД/ФОР Спиромакс

хорошо переносились. Общий профиль безопасности БУД/ФОР Спиромакс и БУД/ФОР Турбухалер был одинаковым, в том числе в отношении влияния на интервал QTc (рис. 2) [9]. На основании результатов данного исследования было сделано заключение о биоэквивалентности БУД/ФОР Спиромакс и БУД/ФОР Турбухалер в отношении исследованных фармакокинетических параметров.

В исследовании III фазы ASSET сравнивали клиническую эффективность препаратов ДуоРесп Спиромакс (160/4,5 мкг) и Симбикорт Турбухалер (160/4,5 мкг). Кроме того, оценивали безопасность использования и уровень удовлетворенности пациентов  $\geq 12$  лет с персистирующей БА [10]. Первичной конечной точкой эффективности данного рандомизированного двойного слепого двойного маскированного исследования было изменение от исходного уровня среднего за неделю ежедневного утреннего значения пиковой скорости выдоха (ПСВ), измеренного до приема дозы препарата или симптоматического бета-2-агониста короткого действия (КДБА) на протяжении 12-недельного периода лечения. Вторичными конечными точками были безопасность и переносимость, а также удовлетворенность пациента ингаляционным устройством, оцениваемая по валидизированному вопросу PASAPQ (Patient Satisfaction and Preference Questionnaire – Вопросник удовлетворенности и предпочтений пациента) (уровень общей удовлетворенности, эффективности и удобства (часть I), предпочтения устройства и желания продолжать использование устройства (часть II) в начале исследования и через 12 недель терапии) (табл. 2).

В результате 12-недельного лечебного периода средний за неделю прирост утренней ПСВ составил на фоне терапии препаратом ДуоРесп Спиромакс 18,839 л/мин, при использовании препарата Симбикорт Турбухалер – 21,796 л/мин и достоверно не различался (табл. 3).

Аналогичные и не различные между лечебными группами пациентов изменения были получены в отношении прироста вечерней ПСВ и объема форсированного выдоха за первую секунду. Не зафиксировано различий в оценке контроля БА по ACQ, а также в проценте дней без симптомов астмы и потребности в ингаляциях КДБА. Вид и частота развития нежелательных явлений (НЯ) в ходе исследования представлены на рис. 3 [10]. В отношении НЯ препараты ДуоРесп Спиромакс и Симбикорт Турбухалер не продемонстрировали различий.



Назофарингит и головная боль были наиболее частыми НЯ у пациентов обеих лечебных групп.

При оценке предпочтений пациентов разница по отдельным доменам вопросника PASAPQ не была статистически значимой, тем не менее в отношении домена, оценивающего эффективность/производительность ингалятора, бесспорным лидером оказался Спиромакс (рис. 4) [10].

В начале исследования абсолютное большинство пациентов независимо от возраста предпочли Спиромакс. В конце исследования количество таких пациентов возросло (рис. 5). Кроме того, большинство пациентов выразили желание и дальше использовать DuoResp Спиромакс [10].

Таким образом, результаты исследования убедительно продемонстрировали, что DuoResp Спиромакс не уступает по эффективности, безопасности и переносимости препарату Симбикорт Турбухалер. При этом большинство пациентов с БА предпочли ДПИ Спиромакс и пожелали продолжить терапию препаратом DuoResp Спиромакс.

### Предпочтения пациентов и врачей в выборе ДПИ

В 12-недельном рандомизированном открытом исследовании в параллельных группах изучали предпочтения пациентов и медицинских работников в отношении ингаляционных устройств. Исследователи оценивали мастерство овладения техникой ингаляции с помощью ДПИ Спиромакс и ДПИ Турбухалер у 493 взрослых (18–75 лет) больных БА, ранее не применявших указанные устройства [11, 12].

Исследование состояло из двух фаз. 1-я фаза: неинтервенционное наблюдательное рандомизированное перекрестное исследование с одним визитом. Цель – определить долю пациентов, овладевших корректной техникой ингаляции на шаге 3 (в 6-шаговом стандартизированном тренинге) с помощью Спиромакса и Турбухалера и ранее не использовавших эти ингаляторы. Мастерство определялось как отсутствие ошибок (по наблюдению профессионалов) к концу шага 3. Перечень ошибок был составлен независимой экспер-

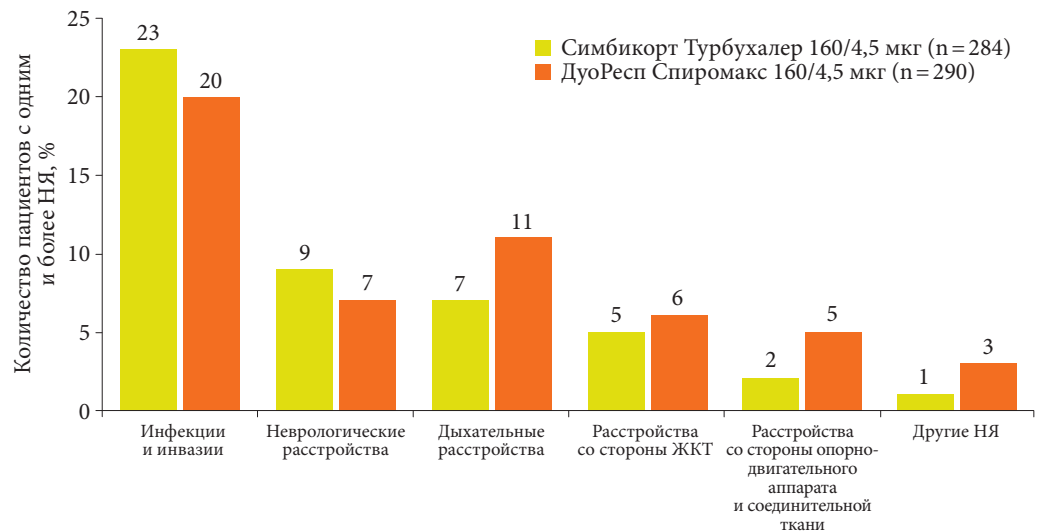


Рис. 3. Виды и частота НЯ в группах пациентов, принимавших препараты DuoResp Спиромакс и Симбикорт Турбухалер

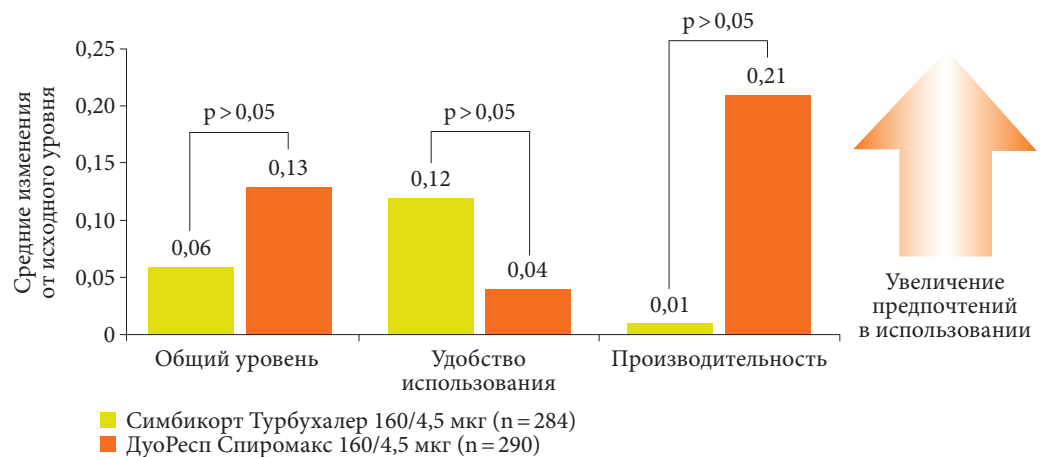


Рис. 4. Предпочтения пациентов в использовании препаратов DuoResp Спиромакс и Симбикорт Турбухалер (PASAPQ, часть I)

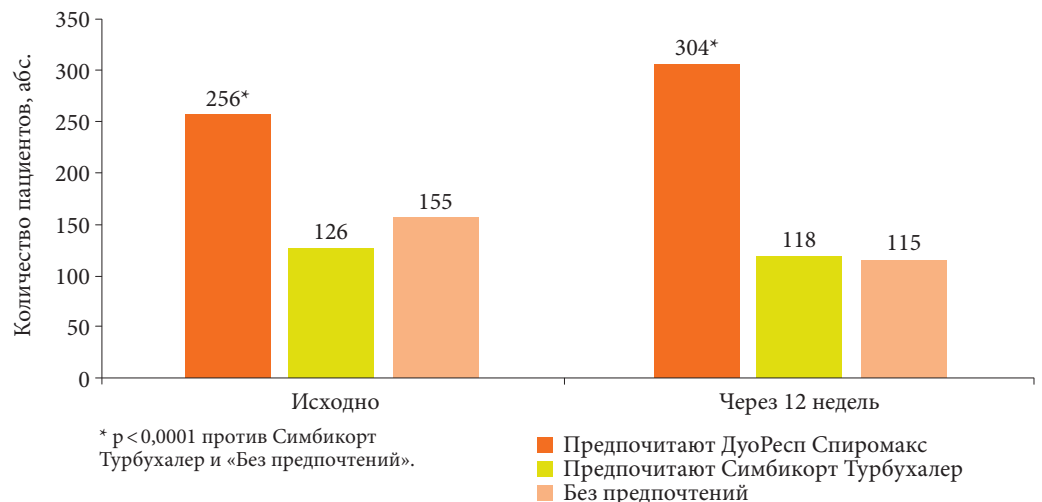


Рис. 5. Исследование ASSET: предпочтения пациентов

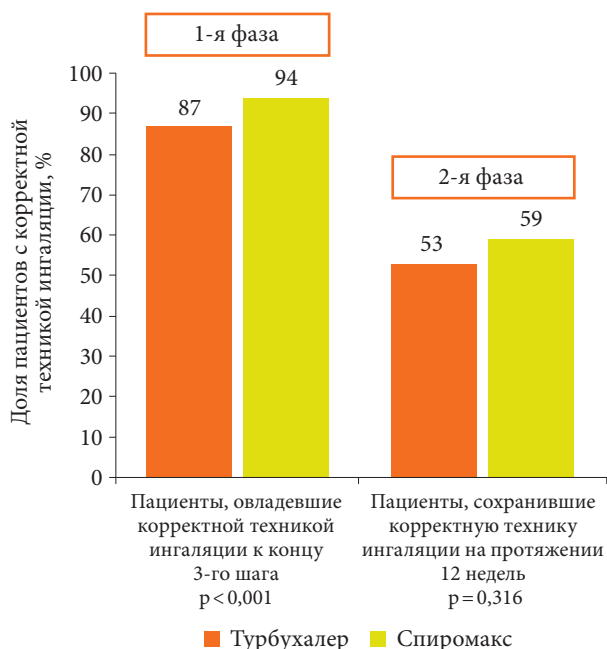


Рис. 6. Овладение и сохранение навыков правильной техники ингаляции пациентами с БА

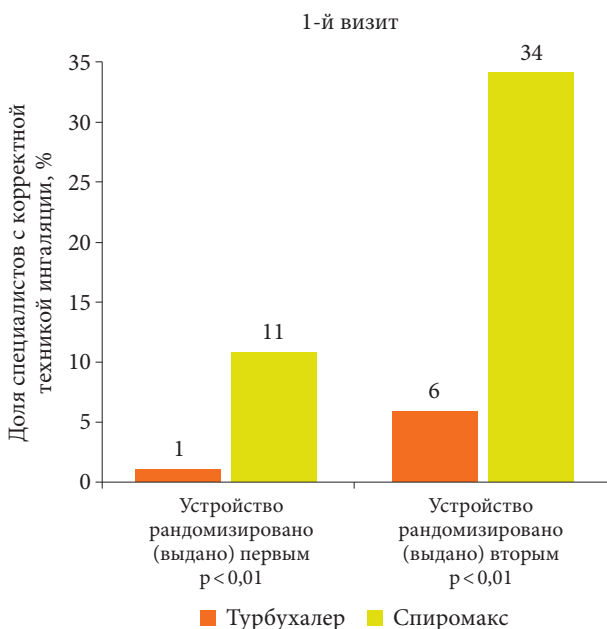


Рис. 7. Результаты овладения правильной техникой ингаляции специалистами здравоохранения на 1-м этапе (интуитивное применение)

тной группой. 2-я фаза: 12-недельное интервенционное открытое в параллельных группах рандомизированное контролируемое исследование. Целью этой фазы стала сравнительная оценка сохранения правильной техники ингаляции пациентами

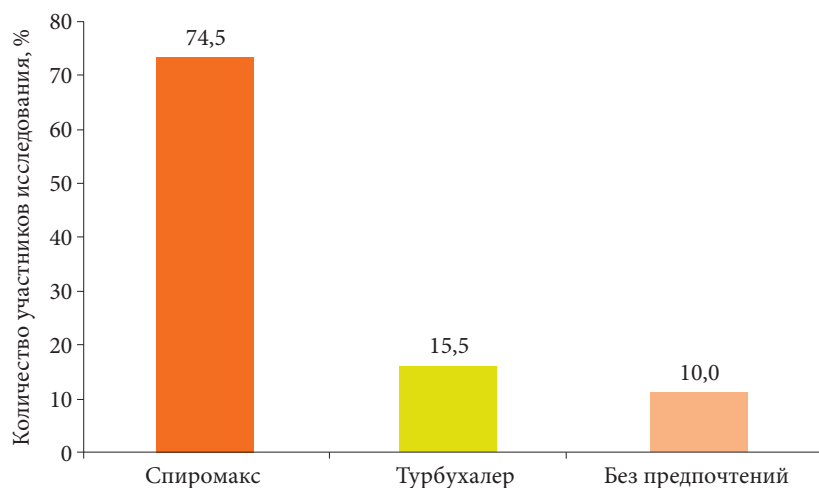


Рис. 8. Предпочтения специалистов здравоохранения в выборе ингалятора

при длительном использовании БУД/ФОР Спиромакс и БУД/ФОР Турбухалер [12].

Этапы стандартизированного тренинга овладения мастерством ингаляции были едины для пациентов и работников здравоохранения и включали:

- ✓ интуитивное применение (отсутствие тренинга);
- ✓ прочтение информационного листа для пациента;
- ✓ просмотр обучающего видео;
- ✓ обучение экспертом;
- ✓ повторное обучение экспертом;
- ✓ еще одно обучение экспертом.

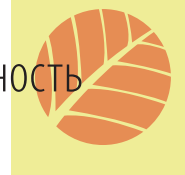
Как показали результаты исследования, большинство пациентов мастерски овладевали техникой использования Спиромакса по сравнению с Турбухалером на 3-м этапе после просмотра обучающего видео (1-я фаза) (рис. 6). Примечательно, что на 1-м этапе (интуитивное применение) правильной техникой ингаляции через Спиромакс овладели 33% больных. Технике ингаляции с помощью Турбухалера обучились 11% больных. Разница в пользу Спиромакса сохранялась и на 2-м этапе (применение ингалятора после изучения информационного листа для пациента). Во 2-й фазе исследования различия оказались недостоверны, то есть через 12 недель регулярного применения количество пациентов, корректно использовавших Спиромакс и Турбухалер, практически сравнялось (рис. 6) [12]. Это лишний раз

подтверждает необходимость регулярной оценки и коррекции врачом техники ингаляции у пациентов с БА и ХОБЛ.

В исследовании, проведенном среди работников здравоохранения, изучали природу и различия в ошибках, допущенных студентами-медиками, врачами-стажерами или медицинскими сестрами при использовании двух ДПИ Турбухалера и Спиромакса [11]. Все включенные в исследование специалисты здравоохранения не имели опыта применения названных ингаляционных устройств.

Большинство специалистов здравоохранения овладели корректной ингаляционной техникой при интуитивном использовании (без инструкций) Спиромакса на 1-м шаге стандартизированного тренинга (рис. 7) [11]. Разница в пользу Спиромакса сохранялась и на последующих этапах. На 2-м визите, через четыре недели, оценивали сохранение навыка корректного использования ингалятора, полученного на первом визите: 317 (64%) участников исследования продемонстрировали безошибочную технику использования Спиромакса и только 202 (41%) использовали без ошибок Турбухалер. Абсолютное большинство специалистов здравоохранения предпочли Спиромакс (рис. 8) [11].

Таким образом, большинство специалистов здравоохранения и пациентов с БА достигли правильной



техники ингаляции с меньшим количеством тренировок и на ранних этапах обучения при использовании Спиромакса по сравнению с Турбухалером. В отличие от Турбухалера Спиромакс требовал от участников исследований меньшего уровня подготовки для достижения правильной техники ингаляции.

### Заключение

Идеальным считается ингалятор, который подходит пациенту. Требования, предъявляемые пациентами и врачами к дозированным ингаляторам, включают:

- простоту использования и подготовки к применению;
- небольшие размеры;
- ощущение принятой дозы;
- точность контроля доз;
- отсутствие потребности во вспомогательных устройствах;
- надежность;
- доступную стоимость.

Результаты исследований с участием как больных БА и ХОБЛ, так и специалистов здравоохранения показали, что ДПИ Спиромакс во многом соответствует перечисленным требованиям. Он может быть рекомендован в качестве

оптимального ингалятора для лечения больных БА и ХОБЛ, в том числе пациентов, ранее не получавших ингаляционную терапию, и/или пациентов, некорректно применяющих другие системы доставки. 🌿

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел. +7 (495) 644-22-34, факс +7 (495) 644-22-35, www.teva.ru. DUOR-RU-00057-DOC

### Литература

1. Melani A.S., Bonavia M., Cilenti V. et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control // *Respir. Med.* 2011. Vol. 105. № 6. P. 930–938.
2. Lenney J., Innes J.A., Crompton G.K. Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices. *EDICI // Respir. Med.* 2000. Vol. 94. № 5. P. 496–500.
3. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 37. № 6. P. 1308–1331.
4. Molimard M., Raherison C., Lignot S. et al. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care // *J. Aerosol Med.* 2003. Vol. 16. № 3. P. 249–254.
5. Canonica G.W., Arp J., Keegstra J.R., Chrystyn H. Spiromax, a new dry powder inhaler: dose consistency under simulated real-world conditions // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015. Vol. 28. № 5. P. 309–319.
6. Chrystyn H., Safioti G., Keegstra J.R., Gopalan G. Effect of inhalation profile and throat geometry on predicted lung deposition of budesonide and formoterol (BF) in COPD: an in-vitro comparison of Spiromax with Turbuhaler // *Int. J. Pharm.* 2015. Vol. 491. № 1–2. P. 268–276.
7. Palander A., Mattila T., Karhu M., Muttonen E. In vitro comparison of three salbutamol-containing multidose dry powder inhalers: Buventol Easyhaler, Inspiryl Turbuhaler and Ventoline Diskus // *Clin. Drug Invest.* 2000. Vol. 20. P. 25–33.
8. Tarsin W., Assi K.H., Chrystyn H. In-vitro intra- and inter-inhaler flow rate-dependent dosage emission from a combination of budesonide and formoterol in a dry powder inhaler // *J. Aerosol Med.* 2004. Vol. 17. № 1. P. 25–32.
9. Weisfeld L., Shu Y., Shah T.P. Bioequivalence of budesonide plus formoterol (BF) Spiromax® and BF Turbuhaler® (with and without charcoal block) in healthy volunteers // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 53. № 7. P. 593–602.
10. Virchow J.C., Rodriguez-Roisin R., Papi A. et al. A randomized, double-blinded, double-dummy efficacy and safety study of budesonide-formoterol Spiromax® compared to budesonide-formoterol Turbuhaler® in adults and adolescents with persistent asthma // *BMC Pulm. Med.* 2016. Vol. 16. ID42.
11. Bosnic-Anticevich S., Lim D., Steel J. et al. Investigating handling errors over time for inhaler devices: the healthcare professional perspective. *EAACI*, 2015. Poster 1785.
12. Chrystyn H., Dekhuijzen R., Rand C. et al. Evaluation of inhaler technique mastery for Budesonide Formoterol Spiromax® compared with Symbicort Turbuhaler® in adult patients with asthma primary results from the Easy Low Instruction Over Time [ELIOT] Study. *BTS Winter Meeting*, 2015. Poster P154.

### Spiromax – a New Dry-Powder Inhaler for Treatment of Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

N.M. Nenasheva, L.A. Goryachkina

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Contact person: Natalya Mikhaylovna Nenasheva, 144031@gmail.com

Current paper is aimed at discussing one of the novel metered-dose dry-powder inhalers Spiromax, which is a multi-dose reservoir inhaler containing 60 or 120 fixed-dose combination of budesonide and formoterol DuoResp Spiromax.

**Key words:** bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, budesonide, formoterol, DuoResp Spiromax



# Современные методы лечения сезонной аллергии: роль антигистаминных препаратов

Е.П. Терехова

Адрес для переписки: Екатерина Петровна Терехова, e.p.\_terekhova57@mail.ru

*Статья посвящена актуальной проблеме клинической аллергологии – диагностике и лечению сезонной аллергии, вызванной пыльцевыми аллергенами. Приведены данные о распространенности поллиноза, рассмотрены классификация, иммунологические механизмы, клинические проявления, современные методы диагностики и терапии. Проанализирована роль современных антигистаминных препаратов в лечении сезонной аллергии. Представлен механизм действия нового оригинального неседативного длительно действующего антигистаминного препарата Никсар® (биластин), обладающего высокой степенью аффинности к H<sub>1</sub>-рецепторам. На основании данных ряда исследований показано, что Никсар® (биластин) характеризуется высокой эффективностью в купировании симптомов сезонного аллергического риноконъюнктивита, хорошо переносится пациентами и улучшает качество их жизни.*

**Ключевые слова:** сезонная аллергия, аллергический ринит, конъюнктивит, антигистаминные препараты, биластин, Никсар

## Введение

Последние десятилетия во многих странах мира отмечается существенный рост распространенности аллергических заболеваний. К аллергическим заболеваниям, часто развивающимся в весенне-летний и осенний периоды, относится поллиноз. Его распространенность в популяции колеблется от 1,6 до 40,9% [1]. Чаще болеют лица в возрасте 10–40 лет. У детей до трех лет поллиноз встречается редко. Среди детей в возрасте до 14 лет мальчики болеют в два раза чаще, чем девочки. В возрасте от 15 до 40 лет заболеванию в большей степени подвержены лица

женского пола. Среди горожан заболеваемость в 4–6 раз выше, чем среди сельских жителей [2].

На показатели распространенности пыльцевой аллергии влияют климатогеографические, экологические, этнографические и диагностические факторы. Пыльцевая аллергия чаще отмечается в регионах с пышным растительным покровом, сухим и жарким климатом. Для каждой климатогеографической зоны характерны свои пыльцевые аллергены. Наиболее высокая распространенность поллиноза наблюдается в Северо-Кавказском, Поволжском и Уральском регио-

нах России (до 80% всех больных аллергическим ринитом). В популяционном исследовании, проведенном в Саратовской области, сезонный аллергический ринит регистрировался у 28,3% населения [3].

Поллиноз (от англ. *pollen* – пыльца), пыльцевая аллергия, или сенная лихорадка, – классическое аллергическое заболевание, в основе которого лежит аллергическая реакция немедленного типа. Заболевание характеризуется острым аллергическим воспалением слизистых оболочек дыхательных путей, глаз, кожи. Реже в процесс вовлекаются пищеварительная, сердечно-сосудистая, мочеполовая и нервная системы. Заболевание отличается четкой, ежегодно повторяющейся сезонностью, совпадает по времени с пылением определенных растений [2]. Поллиноз не относится к числу тяжелых заболеваний, но существенно снижает качество жизни больных, нарушает сон, негативно влияет на способность к обучению и профессиональную деятельность, а также требует от общества значительных финансовых затрат [4].

## Этиология

Из более чем 700 известных видов растений только 50 могут стать причиной поллиноза. Пыльца ветроопыляемых растений, провоцирующая симптомы поллиноза, должна быть легкой и летучей, небольших размеров





(до 35 мкм), обладать выраженной антигенной активностью. Большое значение имеет концентрация пыльцы в воздухе, она должна составлять 10–50 пыльцевых зерен на 1 см<sup>3</sup> [5].

В средней полосе и Европейской части России отмечаются три периода поллиноза, основным проявлением которого становится аллергический риноконъюнктивит. Весенний – с середины апреля до конца мая связан с пылением деревьев (береза, дуб, орешник, ольха, клен, ясень, платан, вяз, тополь). Летний – с начала июня до конца июля обусловлен пылением луговых злаковых трав (тимофеевка, овсяница луговая, ежа сборная, пырей, мятлик луговой, костер, лисохвост, райграс), культивируемых злаков (рожь, кукуруза). Третий пик – летне-осенний – с конца июля до конца октября связан с цветением сорных трав (полынь, лебеда, амброзия, подсолнечник). Несмотря на то что симптомы заболевания беспокоят пациентов ежегодно в одно и то же время, сроки цветения могут варьироваться в разные годы в зависимости от погодных условий.

Между аллергенами различных видов пыльцы имеется сходство. Антигены присутствуют не только в пыльцевых зернах, но и в других частях растений (семена, листья, стебли, плоды). У больных поллинозом развиваются перекрестная пищевая аллергия и непереносимость препаратов растительного происхождения (табл. 1) [5].

### Патогенез

Механизм развития поллиноза – это классический пример немедленной IgE-обусловленной аллергической реакции. Главными участниками аллергического воспаления в слизистой оболочке носа, бронхиального дерева, конъюнктивы, обусловленного взаимодействием аллергена со специфическими IgE-антителами, являются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, эпителиальные

Таблица 1. Возможные варианты непереносимости родственных растительных аллергенов, пищевых продуктов и фитопрепаратов при поллинозе

Вид пыльцы	Возможные аллергические реакции		
	пыльца, листья, стебли растений	растительные пищевые продукты	лекарственные растения
Деревья	Береза, ольха, лещина, яблоня и др.	Березовый сок, яблоко, груша, киви, черешня, слива, персик, абрикос, вишня, маслины, оливки, фундук, грецкий орех, миндаль, морковь, зелень, специи (сельдерей, укроп, карри, анис, тмин, лук), картофель, помидор, огурец	Березовый лист, березовые почки, ольховые шишки, кора крушины и др.
Злаковые травы	Тимофеевка, овсяница, ежа, овес, пшеница, ячмень, рожь, кукуруза и др.	Пиво, квас, кукуруза, арахис, бобовые, крупяные каши, макаронные изделия, хлеб, хлебобулочные изделия или другие продукты из злаков или продукты, в состав которых входит их мука, клубника, земляника, цитрусовые, щавель	Все злаковые травы
Сорные травы	Лебеда, амброзия, георгин, ромашка, одуванчик, хризантема, василек, подсолнечник и др.	Подсолнечное масло, халва, майонез, горчица, цикорий, напитки, приготовленные с использованием полыни (вермуты, бальзамы), бахчевые культуры, зелень и специи (сельдерей, укроп, тмин, петрушка, кари, перец, анис, мускатный орех, корица, имбирь, кориандр), морковь, чеснок, цитрусовые, бананы, свекла, шпинат	Полынь, ромашка, календула, мать-и-мачеха, девясил, череда, тысячелистник, пижма, подорожник и др.

и эндотелиальные клетки. Аллергенспецифические IgE-антитела, образующиеся в избытке при контакте с аллергеном у предрасположенных к атопии лиц, фиксируются на высокоаффинных рецепторах к ним на тучных клетках. Это приводит к сенсibilизации слизистой оболочки носа, конъюнктивы. Следующий контакт с аллергеном и связывание последнего с фиксированными на тучных клетках IgE-антителами способствуют активации тучных клеток и секреции медиаторов аллергического воспаления: гистамина, триптазы, кининов, цистеиниловых лейкотриенов C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>, фактора активации тромбоцитов. Воздействие медиаторов на эндотелиальные клетки сосудов и нейрорецепторы слизистой оболочки носа, конъюнктивы приводит к возникновению клинических симптомов поллиноза. Это ранняя фаза аллергического ответа. Спустя 6–8 часов развивается поздняя фаза аллергической реакции, не требующая дополнительного контакта с аллергеном. Главными участника-

ми в поздней фазе аллергической реакции являются гистамин, лейкотриены, эозинофильные белки, цитокины.

Гистамин активно участвует в формировании как ранней, так и поздней фазы аллергической реакции, обуславливая подавляющее большинство клинических проявлений поллиноза. Будучи важнейшим медиатором аллергической реакции немедленного типа, гистамин обладает широким спектром биологической активности. Его действие осуществляется за счет активации клеточных поверхностных специфических H<sub>1</sub>-, H<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>-, H<sub>4</sub>-рецепторов. Основные эффекты гистамина в результате активации H<sub>1</sub>-рецепторов выражаются в повышении проницаемости сосудов, отеке, гиперсекреции, спазме гладкой мускулатуры. Именно эти эффекты гистамина блокируются антигистаминными препаратами [6].

### Клинические проявления

К наиболее частым проявлениям поллиноза относятся аллергический ринит (АР) – 95–98%, аллер-



гический конъюнктивит (АК) – 91–95%, пыльцевая бронхиальная астма (БА) – 30–40% [2, 5].

Для поллиноза характерны сезонность и острые, рецидивирующие клинические проявления. Тяжесть сезонного обострения заболевания зависит от концентрации пыльцы в воздухе, длительности пыльцевого сезона, степени индивидуальной чувствительности.

Клиническому течению поллиноза присущ ряд особенностей:

- сезонность, связанная с периодом цветения растений;
- тесная связь с пребыванием в определенной местности;
- сочетание с лекарственной аллергией к препаратам растительного происхождения;
- сочетание с перекрестной пищевой аллергией;
- влияние погоды на течение поллиноза (обострение симптомов в сухую, солнечную, ветреную погоду, тогда как в сырую, дождливую погоду пациенты испытывают некоторое облегчение, что обусловлено снижением концентрации пыльцы в воздухе);
- наличие в период клинических проявлений поллиноза синдрома синергичной аллергии (клинические проявления возникают на другие группы аллергенов, на которые пациенты реагируют вне сезона пыления);
- обострение в сезон пыления хронических заболеваний (ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь и др.);
- асептичность (если не присоединится вторичная инфекция);
- приступообразность (наиболее выраженные проявления в утренние и дневные часы, когда в воздухе сконцентрировано максимальное количество пыльцы).

Наиболее типичное проявление поллиноза – риноконъюнктивальный синдром: зуд и покраснение глаз, ощущение инородного тела в глазах, светобоязнь, слезотечение, в тяжелых случаях блефароспазм. Одновременно имеют место зуд в носу, носоглотке, ушных проходах, профузный насморк,

приступы чихания, затруднение носового дыхания, чаще двустороннее, различной интенсивности, гиперемия и мацерация кожи преддверия и крыльев носа, обонятельные расстройства (аносмия или гипосмия). В аллергическое воспаление могут вовлекаться пазухи носа, носоглотка, слуховые трубы, гортань. Как следствие – развитие синусита, евстахиита, фарингита, ларингита [2, 7].

Аллергический ринит, относящийся к частым проявлениям поллиноза, классифицируется по форме, характеру, тяжести течения, стадии заболевания.

Формы АР:

- сезонный. Возникает при сенсибилизации к пыльцевым и грибковым аллергенам: пыльце деревьев, злаковых и сорных трав, спорам грибов *Cladosporium*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Aspergillus* и др.;
- круглогодичный. Развивается у пациентов с сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли, библиотечной пыли, эпидермальным аллергенам животных и птиц, инсектным аллергенам, аллергенам плесневых грибов, пищевых продуктов и лекарственных препаратов при их постоянном приеме, профессиональным аллергенам.

В соответствии с международными согласительными документами по АР (ЕААСИ (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии)/WAO (World Allergy Organization – Всемирная организация здравоохранения) ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Аллергический ринит и его влияние на астму) 2008, 2010), АР классифицируют:

- по характеру течения: интермиттирующий (симптомы беспокоят менее четырех дней в неделю или менее четырех недель в году), персистирующий (симптомы беспокоят более четырех дней в неделю или более четырех недель в году);
- тяжести течения: легкая степень (незначительные клинические

проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон), средняя степень (симптомы нарушают сон, препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, качество жизни существенно снижается), тяжелая (симптомы настолько выражены, что пациент в отсутствие соответствующего лечения не может нормально работать, учиться, заниматься спортом, проводить досуг, спать ночью);

- стадии течения (стадия обострения и стадия ремиссии) [8].

При прогрессирующем течении поллиноза в среднем спустя 3–5 лет от начала заболевания часто формируется БА, для которой характерна сезонность проявлений. В большинстве случаев БА сочетается с аллергическим риноконъюнктивитом, но у 4% пациентов встречается как изолированный симптом поллиноза. Для изолированной БА характерно тяжелое течение, формирование астматических статусов.

Около 20% пациентов, страдающих поллинозом, отмечают в сезон пыления причинно-значимых растений головные боли, резкую слабость, потливость, расстройств сна в виде бессонницы или сонливости, раздражительность и плаксивость, ознобы, гипертермию, повышенную утомляемость. Различные сочетания описанных симптомов составляют астенический синдром, обусловленный так называемой пыльцевой интоксикацией. Указанные симптомы наблюдаются при тяжелом течении поллиноза при массивной концентрации пыльцы в воздухе и поддаются терапии глюкокортикостероидами (ГКС), антигистаминными препаратами (АГП) [1, 7].

У ряда лиц наблюдаются кожные проявления аллергии: контактная крапивница, атопический и контактный дерматит. Контактная крапивница характеризуется четкой сезонностью и в единичных случаях может быть единственным клиническим проявлением поллиноза. Контактный аллергический дерматит – редкое проявление поллиноза. Он может воз-



никнуть на открытых участках кожных покровов при контакте с листьями или стеблями растений и проявляется гиперемией кожи с последующими везикулезными высыпаниями на пораженных участках [5]. К клиническим проявлениям перекрестной реактивности относятся синдром оральной аллергии, гастроинтестинальные симптомы, острая крапивница, ангиоотеки и анафилактический шок.

Синдромом оральной аллергии страдают около 40–70% больных поллинозом. Пациенты жалуются на зуд, покалывание и отек губ, языка, неба, глотки, ощущение кома в горле при употреблении в пищу перекрестно-реагирующих продуктов (табл. 1). Гастроинтестинальные симптомы встречаются реже: у больных могут возникать тошнота, боли в животе, кишечные колики, рвота или диарея. Такие реакции возможны и вне сезона пыления. Подобные аллергические состояния могут угрожать жизни пациентов. Это необходимо учитывать при ведении данной группы больных.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем носят функциональный характер и не регистрируются вне периода цветения. Сердечно-сосудистые изменения, обусловленные пыльцевой аллергией, характеризуются тахикардией, приглушенными тонами сердца, систолическим шумом на верхушке, повышением артериального давления. Описаны проявления поллиноза в виде пыльцевого аллергического миокардита. К редким проявлениям поллиноза относится поражение урогенитального тракта (вульвовагинит, уретрит, цистит, нефрит) [2].

### Диагностика

Поздняя диагностика поллиноза приводит к развитию осложнений, ухудшает прогноз заболевания, снижает качество жизни пациентов. В России только 18% пациентов направляются к специалисту в течение первого го-

да после выявления симптомов сезонного АР. В 30% случаев интервал между появлением симптомов и установлением диагноза составляет два года, в 43% – три года, в 10% случаев – четыре года и более [9].

Обследование пациентов с поллинозом включает:

- ✓ сбор данных аллергологического анамнеза, который имеет первостепенное значение в диагностике поллиноза (сезонность проявлений, зависимость от погодных условий, пребывания на улице, за городом, смена места жительства или климата в сезон клинических проявлений, непереносимость ряда пищевых продуктов, а также препаратов растительного происхождения, наследственная предрасположенность) [2, 5];
- ✓ осмотр, позволяющий установить типичную клиническую картину заболевания;
- ✓ выполнение передней риноскопии и эндоскопического исследования;
- ✓ проведение специфической аллергологической диагностики, включающей постановку кожных проб с аллергенами, определение специфических IgE-антител, выполнение назального провокационного теста со специфическими аллергенами.

Все эти методы специальной диагностики проводятся врачами аллергологами-иммунологами в специально оборудованных аллергологических кабинетах. Кожные пробы (prick-тесты, скарификационные и внутрикожные) проводятся в фазу ремиссии аллергического заболевания, после отмены АГП и служат уникальным инструментом выявления причинно-значимых аллергенов при условии правильного выполнения и оценки результатов. При невозможности проведения кожного тестирования, трудностях интерпретации последнего, а также в случаях, когда не удается выявить «виновный» аллерген с помощью кожных проб, определяют специфические IgE в сыворотке

крови больных. Основными методами определения уровня общего и специфического IgE в практике клинко-диагностических лабораторий признаны радиоизотопный, хемилюминесцентный и иммуноферментный. Последние годы применяется молекулярная аллергодиагностика с использованием тест-системы ImmunoCAP, которая сфокусирована на разделении истинной аллергии и перекрестной реактивности. Молекулярная аллергодиагностика считается диагностическим подходом третьей линии после сбора анамнеза (первая линия), выполнения кожных тестов с аллергенами и определения аллергенспецифических IgE (вторая линия), если исследований первого и второго уровня недостаточно для точного установления диагноза.

Результаты кожных и лабораторных тестов следует обязательно сопоставлять с клиническими симптомами заболевания, поскольку наличие сенсибилизации к аллергенам не всегда сопровождается клиническими проявлениями болезни. В случае расхождения между данными аллергологического анамнеза и результатами кожного тестирования проводят провокационные тесты с аллергенами (назальный, ингаляционный, конъюнктивальный) [10].

При диагностике поллиноза целесообразно проведение:

- ✓ исследования носа. При риноскопии обнаруживаются гипертрофия слизистой оболочки носа, особенно нижних и средних носовых раковин, сужение носовых ходов, заполненных слизистыми выделениями, их цвет варьируется от синюшного до бледно-розового. Аппликационная проба с раствором адреналина гидрохлорида 0,1% демонстрирует обратимость назальной обструкции. Проведение риноскопии необходимо для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями ЛОР-органов (синуситы, искривление перегородки носа, полипы, опухоли) [11];



- ✓ микроскопии мазка из полости носа (подтвердить наличие эозинофилов, уровень которых при АР превышает 10% общего количества клеток);
- ✓ риноманометрии – метода измерения носовых потоков и назального сопротивления, основанного на количественном измерении градиента давления и воздушного потока, которые создаются в условиях физиологического носового дыхания. Риноманометрия позволяет получить у больных поллинозом объективные доказательства обструкции носовых путей при воздействии пыльцевых аллергенов и осуществлять мониторинг проводимой терапии [1];
- ✓ офтальмоскопии (подтвердить типичную картину АК – отечность век, гиперемию и отечность конъюнктив, в тяжелых случаях блефароспазм, отделяемое скудное, чаще бесцветное, прозрачное, без патологических примесей (кровь, гной и др.)) [12];
- ✓ рентгенографии придаточных пазух носа. Может определяться пристеночное затемнение пазух носа. При длительном обострении поллиноза у больного на рентгенограмме определяется симметричное гомогенное затемнение верхнечелюстных пазух, реже решетчатого лабиринта и основных пазух;
- ✓ оценки наличия сопутствующих заболеваний (астма, синусит, ларингит, фарингит, хронический средний отит, снижение слуха, головная боль);
- ✓ оценки качества жизни (учеба, работа, нарушение сна и социальной активности). Анализируют изменение качества жизни пациентов с пыльцевой аллергией с помощью специальных вопросников PQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – Вопросник для оценки качества жизни при риноконъюнктивитах) и WPAI-S (Alergic-Specific Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – Вопросник по аллергенспецифичес-

кому нарушению работоспособности) [4];

- ✓ изучения функции внешнего дыхания с бронхолитическим тестом. Возможно выявление снижения объемных и скоростных показателей (ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ, МОС), обратимости бронхиальной обструкции, что может свидетельствовать о наличии БА.

### Профилактика

Первичная профилактика поллиноза направлена на предупреждение развития пыльцевой аллергии и включает:

- ограничение общей антигенной нагрузки;
- рациональное питание;
- использование методов физического оздоровления и закаливания;
- рациональное озеленение городов (использование неаллергенных растений);
- для родителей с atopическими заболеваниями планирование рождения ребенка вне сезона пыления.

Вторичная профилактика поллиноза, направленная на предупреждение ухудшения состояния у лиц, которые уже страдают поллинозом, предусматривает:

- обучение больного и членов его семьи способам лечения и профилактики пыльцевой аллергии;
- контроль за концентрацией пыльцы в помещении (закрытые окна и двери, кондиционер, увлажнители и очистители воздуха, водные пылесосы);
- пребывание в других климатических зонах в период цветения;
- ограничение выхода на улицу в солнечную ветреную погоду;
- исключение из диеты продуктов с перекрестными аллергенными свойствами;
- ограничение воздействия неспецифических раздражителей (лаки, краски, химикаты);
- своевременную диагностику, адекватную фармакотерапию и аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ);
- избегание профилактических прививок и плановых оператив-

ных вмешательств в период пыления растений, на пыльцу которых развивается аллергия [2].

### Лечение

Основными задачами лечения поллиноза являются устранение симптомов заболевания, снижение риска развития осложнений и повышение качества жизни пациентов. Цель лечения – полный контроль над симптомами поллиноза. Для достижения указанной цели применяются:

- ✓ элиминация причинно-значимого аллергена;
- ✓ фармакотерапия;
- ✓ АСИТ;
- ✓ обучение пациента.

К специфическим методам лечения, изменяющим течение болезни, относят элиминацию аллергена и иммунотерапию аллергенами [13].

Обязательным условием выбора тактики лечения остается индивидуальный подход к каждому больному, учитывающий клинические особенности формы и тяжести патологии, а также социальные, поведенческие и психологические аспекты, существенные для данного пациента.

*Элиминационные мероприятия.* Степень тяжести и течение поллиноза определяются концентрацией пыльцы в воздухе. Элиминация аллергенов уменьшает выраженность проявлений поллиноза и потребность в медикаментозном лечении. При аллергии к пыльце растений пациентам в сезон цветения рекомендуется:

- ограничить время пребывания на улице, особенно в сухую ветреную погоду в утренние часы, когда концентрация пыльцы максимальна;
- пользоваться очистителями воздуха, улавливающими пыльцу растений в помещении;
- менять климатическую зону в период цветения причинно-значимых аллергенов;
- носить темные очки для уменьшения попадания пыльцы на слизистую оболочку глаз;
- по возвращении домой менять одежду, принимать душ.



Не рекомендуется:

- часто проветривать помещения на работе и дома, открывать окна машины, особенно в ранние утренние часы;
- выезжать за город или на природу;
- применять фитопрепараты, косметические средства растительного происхождения;
- проводить профилактические прививки и плановые оперативные вмешательства в период цветения причинно-значимых аллергенов [1].

В большинстве случаев полное исключение контакта с аллергеном по практическим или экологическим причинам невозможно. Тем не менее все возможные меры по уменьшению контакта с аллергеном должны быть предприняты как первый шаг в лечении поллиноза. К числу приемов элиминации аллергена, исключения его контакта со слизистой оболочкой полости носа относится ирригационная терапия, включающая различные методы промывания носа и орошения буферными и солевыми растворами. Особенно важны элиминационные мероприятия для пациентов, имеющих ограничения для приема ряда фармакологических препаратов (беременные и кормящие женщины, дети раннего возраста, больные с тяжелой сопутствующей патологией).

**Образовательные программы.** Важную роль играют образовательные программы для пациентов. Доказано, что обучение пациентов способно изменить течение заболевания за счет улучшения контроля состояния и качества жизни.

Пациенты должны быть проинформированы о природе заболевания, причинах и механизмах, симптомах поллиноза и доступных методах лечения. Больным необходимо предоставлять информацию о способах элиминации или ограничения контакта с аллергеном, лекарственной терапии.

**Аллергенспецифическая иммунотерапия.** АСИТ является

Таблица 2. Клинические эффекты фармакологических препаратов при аллергическом риноконъюнктивите

Тип препарата	Ринорея	Чихание	Зуд	Заложенность носа	Начало действия	Длительность действия
Пероральные H <sub>1</sub> -блокаторы*	++	++	++	0/+	1 ч	12–24 ч
Интраназальные H <sub>1</sub> -блокаторы*	++	++	++	+	15 мин	6–12 ч
Интраназальные ГКС	+++	+++	+++	+++	12 ч	6–24 ч
Деконгестанты	0	0	0	++++	5–15 мин	3–6 ч
Интраназальные кромоны	+	+	+	+	Различно	2–6 ч

\* Блокаторы H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов.

Примечание. 0 и + – эффективность препарата.

основным патогенетическим методом лечения аллергического риноконъюнктивита и атопической БА. Иммунотерапия аллергенами – это лечение возрастающими концентрациями и дозами аллергена, вводимого подкожно или сублингвально. Иммунотерапия аллергенами имеет принципиальные преимущества перед другими методами терапии, поскольку не воздействует на симптомы заболевания, но видоизменяет характер реагирования организма на аллерген, вмешивается собственно в патогенез заболевания и поэтому влияет на все патогенетические звенья аллергической реакции. Эффективность иммунотерапии аллергенами выражается в уменьшении продолжительности обострения, выраженности симптомов, уменьшении потребности в медикаментах как базисной, так и симптоматической терапии. АСИТ влияет на течение заболевания, предупреждая переход его легких форм в более тяжелые и трансформацию АР в БА, а также способна предотвратить расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность. АСИТ проводится только под наблюдением врача аллерголога и иммунолога [8].

### Медикаментозное лечение

Фармакотерапия занимает важнейшее место в контроле над симптомами поллиноза. Объем медикаментозной терапии и выбор

лекарственного средства зависят от многообразия клинических симптомов и соматической патологии. Основу фармакотерапии составляют лекарственные средства, действие которых направлено на основные патогенетические механизмы аллергического воспаления. Сегодня в лечении поллиноза используются лекарственные препараты шести основных групп:

- 1) пероральные и топические АГП;
- 2) топические и системные ГКС;
- 3) стабилизаторы тучных клеток (интраназальные и интраокулярные кромоны);
- 4) топические и оральные деконгестанты;
- 5) интраназальные антихолинергические средства;
- 6) антилейкотриеновые препараты [11].

Не рекомендуются:

- АГП первого поколения (АГП I) для базисного приема в связи с седативным эффектом, негативным влиянием на когнитивные функции, астму и другие сопутствующие заболевания;
- системные ГКС (внутримышечные, пролонгированные) [4].

В таблице 2 представлены клинические эффекты различных фармакологических препаратов при аллергическом риноконъюнктивите.

В документе ВОЗ ARIA (2001–2010 гг.) предусмотрен принцип ступенчатой терапии в зависимости от формы и степени тяжести АР [4]. При легком течении АР назначают монотерапию несе-



Таблица 3. Антигистаминные препараты (классификация, химическое и оригинальное торговое название)

Седативные (первого поколения)	Неседативные (второго поколения)
Дифенгидрамин (Димедрол)	Лоратадин (Кларитин)
Клемастин (Тавегил)	Цетиризин (Зиртек)
Прометазин (Пипольфен)	Фексофенадин (Телфаст)
Мехитазин (Прималан)	Эбастин (Кестин)
Хлоропирамин (Супрастин)	Дезлоратадин (Эриус)
Диметинден (Фенистил)	Левосетиризин (Ксизал)
Гидроксизин (Атаракс)	Рупатадин (Рупафин)
Ципрогептадин (Перитол)	Биластин (Никсар)
Хифенадин (Фенкарол)	Для местного применения
Секвифенадин (Бикарфен)	Азеластин (Аллергодил)
	Олопатадин (Опатонол)
	Левакабастин (Тизин)
	Алерджи, Визин Алерджи)

датовными  $H_1$ -блокаторами или АГП местного действия либо препараты кромогликата натрия или антилейкотриеновые препараты. При среднетяжелом течении АР, а также в отсутствие эффекта на первой ступени лечения назначают топические (назальные) ГКС. При тяжелом течении или неэффективности второй ступени терапии используют комбинацию назальных топических ГКС и неседативных пероральных АГП. В отсутствие эффекта рекомендуется увеличить дозу назальных ГКС до максимально разрешенной. При необходимости следует назначить короткий курс декон-

гестантов (7–10 дней) или системных ГКС (максимально до трех недель) (преднизолон 20–40 мг/сут перорально).

Лечение пыльцевой БА осуществляется по общепринятым стандартам в соответствии с рекомендациями GINA-2016 [14].

### Роль АГП в лечении сезонной аллергии

В середине прошлого века были открыты разные классы гистаминовых рецепторов, доказана ответственность  $H_1$ -рецепторов за развитие симптомов аллергии. Именно поэтому особое место в лечении аллергических заболеваний занимают АГП. Их действие заключается в блокировании гистаминовых  $H_1$ -рецепторов на мембранах клеток различных тканей.

Существуют две группы АГП: первого поколения (седативные) и второго поколения (неседативные). Классификация АГП представлена в табл. 3.

АГП I имеют ряд нежелательных побочных эффектов, обусловленных их низкой специфичностью к  $H_1$ -гистаминовым рецепторам (сухость слизистых оболочек, задержка мочи, тахикардия, повышение аппетита и др.), непродолжительным действием (тре-

буют 2–4-кратного применения), липофильностью и высоким прохождением через гематоэнцефалический барьер (выраженное седативное действие), развитием тахифилаксии (быстрое привыкание и снижение эффекта). Применение АГП I ограничивается их побочными эффектами, а также неблагоприятным, потенцирующим взаимодействием с алкоголем, психотропными и снотворными средствами. Кроме того, АГП I противопоказаны при сопутствующей БА. Некоторые АГП I обладают кардиотоксическим эффектом при передозировке, сокращают фазы быстрого сна, снижают способность к обучению и производительность труда, что неоднократно становилось причиной автомобильных катастроф, а также гибели младенцев из-за случайной или преднамеренной передозировки [4].

В соответствии с рекомендациями EAACI, GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network – Европейский консорциум по изучению аллергических заболеваний и бронхиальной астмы), WAO, седативные АГП I больше не должны использоваться в качестве терапии первого выбора, за исключением случаев, когда АГП второго поколения (АГП II) недоступны или преимущества их использования перевешивают риски [15]. В частности, речь идет о парентеральном введении АГП. Как известно, парентеральных форм АГП II пока нет.

АГП II являются высокоселективными блокаторами  $H_1$ -гистаминовых рецепторов. Противогистаминное действие этих препаратов проявляется быстро (в течение одного-двух часов) и продолжается до 12–24 часов. Соответственно они применяются один, максимум два раза в сутки. АГП II практически лишены или характеризуются незначительным седативным действием, которое обычно не отличается от эффекта плацебо, не влияют на холинергические и адренергические рецепторы либо такое влияние незначительно. АГП II эффек-



АГП – антигистаминный препарат, ФЛС – фосфолипаза С, ПКС – протеинкиназа С, ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа.

Рис. 1. Эффекты взаимодействия агониста (гистамин) и обратного агониста (антигистаминный препарат) с  $H_1$ -рецептором



тивны в отношении купирования симптомов АР, аллергического конъюнктивита и крапивницы. Причем этот эффект дозозависимый [16].

В экспериментальных исследованиях показано, что спектр фармакологической активности АГП II не ограничивается связыванием с  $H_1$ -гистаминовыми рецепторами, с которыми они взаимодействуют по принципу обратных агонистов, стабилизируя  $H_1$ -рецептор в неактивном состоянии [17]. АГП подавляют высвобождение провоспалительных медиаторов (гистамина, лейкотриенов), снижают экспрессию адгезионных молекул (ICAM-1 (inter-cellular adhesion molecule 1) и Р-селектина) и некоторых цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор)). Эти данные позволяют говорить о наличии у современных АГП противовоспалительного эффекта, опосредованного даун-регуляцией, то есть снижением экспрессии транскрипционных факторов, таких как ядерный фактор каппа В и активирующий протеин 1, отвечающих за синтез провоспалительных цитокинов и адгезионных молекул [18] (рис. 1). Сказанное позволяет предположить наличие у современных АГП противовоспалительного эффекта. Учитывая, что АГП II лишены недостатков своих предшественников, они могут применяться у больных АР и аллергическим конъюнктивитом, и сопутствующей БА.

Согласно федеральным клиническим рекомендациям, при сезонной форме АР профилактическая противоаллергическая терапия должна быть назначена после анализа данных о течении заболевания в предыдущий сезон (выраженность клинических проявлений, эффективность назначенных препаратов и результаты обследования) за одну-две недели до предполагаемого сезонного обострения. Учитывая особенности течения АР, наличие таких феноменов, как минималь-

ное персистирующее воспаление и эффект прайминга, АГП II следует применять на протяжении всего периода цветения и отменять через 2–4 недели после окончания сезона пыления [8, 19].

На отечественном фармацевтическом рынке представлен широкий выбор АГП II. Особого внимания заслуживает новый оригинальный неседативный АГП для облегчения симптомов аллергического риноконъюнктивита и крапивницы – биластин. В нашей стране препарат зарегистрирован в июле 2016 г. под торговым названием Никсар®. Значимый терапевтический эффект наблюдается через час после приема препарата, антигистаминное действие сохраняется в течение 24 часов. Препарат выпускается в виде таблеток, содержащих 20 мг биластина, и рекомендован для однократного применения при симптоматическом лечении аллергического риноконъюнктивита (сезонного и круглогодичного) и крапивницы у взрослых и подростков старше 12 лет. Препарат принимают по одной таблетке за час до еды или через два часа после еды. При почечной недостаточности средней и тяжелой степени тяжести скорость элиминации биластина замедляется, что может привести к увеличению его концентрации в плазме крови. Однако изменение фармакокинетических параметров не оказывает влияния на профиль безопасности биластина, так как его концентрация в плазме крови у пациентов с почечной недостаточностью остается в пределах нормы. При печеночной недостаточности клинически значимых изменений фармакокинетических параметров биластина не происходит, поскольку в печени он метаболизируется незначительно [20]. Механизм действия препарата заключается в селективном блокировании  $H_1$ -рецепторов гистамина. Препарат снижает проницаемость капилляров, предупреждает развитие и облегчает течение аллергических

реакций немедленного типа, предупреждает индуцированный гистамином спазм гладкой мускулатуры сосудов и внутренних органов. Биластин оказывает антагонистическое воздействие на  $H_1$ -гистаминовые рецепторы и не оказывает клинически значимого воздействия на рецепторы серотонина, брадикинина, лейкотриена  $D_4$ , адрено- и мускариновые рецепторы. Биластин также может тормозить высвобождение гистамина, ИЛ-4 и фактора некроза опухоли из тучных клеток и гранулоцитов, что обеспечивает противовоспалительную активность препарата.

#### Клиническая эффективность препарата Никсар® (биластин)

Согласно результатам клинических исследований, биластин высоко эффективен при аллергическом риноконъюнктивите. Терапевтический эффект биластина при сезонном АР оценивали в двух больших международных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях с участием 1402 пациентов в возрасте от 12 до 70 лет [21, 22]. В исследованиях применялись почти идентичные дизайны, оценки эффективности и безопасности. В обоих исследованиях применяли двойной контроль: плацебо и альтернативный  $H_1$ -антигистаминный препарат второго поколения дезлоратадин [21] и цетиризин [22]. В качестве первичного исхода оценивали площадь под кривой общего счета симптомов (TSS – Total Symptom Score), учитывали назальные и неназальные симптомы. Пациенты отмечали симптомы в дневнике с 1-го по 14-й день. Назальные (заложенность, ринорея, чихание и зуд) и неназальные симптомы (глазной зуд, жжение, покраснение, ощущение инородного тела в глазу, слезотечение, зуд в ушах или области неба) ранжировали в баллах от 0 до 3: 0 – отсутствие симптомов; 1 – легкие симптомы, иногда возникающие, но не тревожащие; 2 – умеренно выраженные симптомы, которые появляются часто

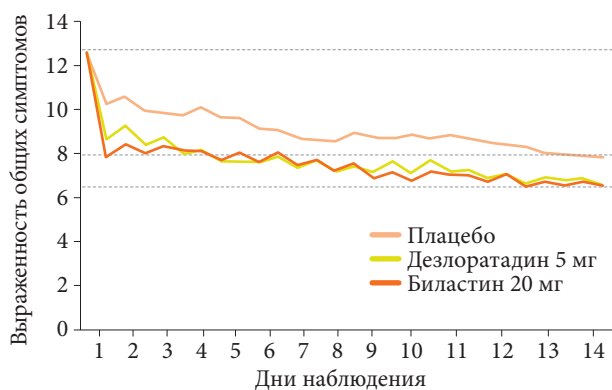


Рис. 2. Сравнительная клиническая эффективность биластина и дезлоратадина

и беспокоят; 3 – резко выраженные симптомы, которые присутствуют постоянно и нарушают сон и работоспособность [21, 22]. Вторичными исходами служили общая оценка дискомфорта, вызванного ринитом, и общее клиническое впечатление исследователя. Дискомфорт измеряли по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Общее впечатление врача основывалось на выраженности терапевтического эффекта и побочных явлений. Результаты лечения показали, что общий счет назальных симптомов – чихания, ринореи, зуда и заложенности и неназальных – повышенного слезоотделения, покраснения глаз, зуда в глазах и небе значительно снижался на фоне приема биластина. При использовании дезлоратадина (рис. 2) и цетиризина отмечалась аналогичная

эффективность, но биластин отличался лучшим профилем безопасности по сравнению с цетиризином (рис. 3) [22]. Кроме того, биластин значительно уменьшал субъективный дискомфорт, связанный с риноконъюнктивитом, и достоверно улучшал качество жизни пациентов ( $p < 0,001$ ) [21, 22].

### Переносимость и безопасность препарата Никсар® (биластин)

Безопасность биластина оценивали у здоровых добровольцев, которые получали препарат 14 дней. Как показали результаты, препарат в дозах 20–100 мг/сут хорошо переносится, частота неблагоприятных событий не отличается от таковой при использовании плацебо.

В исследованиях с участием пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом получены аналогичные результаты.

Биластин метаболизируется незначительно, после однократного применения до 95% принятой дозы выводится в неизменном виде почками (28,3%) и с желчью (66,5%) [20]. Биластин также не влияет на работу изоферментов цитохрома P450 (CYP) и не обладает значимым потенциалом лекарственных взаимодействий [23].

Биластин в дозах до 100 мг/сут не вызывает побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе не изменя-

ет интервал QT. Одновременный прием биластина 20 мг и кетоконазола 400 мг не усиливает изменения на электрокардиограмме [24]. Биластин является субстратом для Р-гликопротеина, который может снижать его способность проникать через гематоэнцефалический барьер и связываться с  $H_1$ -рецепторами ( $H_1$ -СР) в головном мозге. Биластин 20 мг не проникает через гематоэнцефалический барьер и не достигает достаточно высоких концентраций для связывания с  $H_1$ -СР в головном мозге. Важно, что при сравнении с опубликованными данными о  $H_1$ -СР для других АГП I и II с использованием позитронно-эмиссионной томографии биластин 20 мг демонстрирует одно из наиболее низких значений  $H_1$ -СР в головном мозге (рис. 4) [25]. Доказано, что биластин не вызывает сонливости, когнитивных расстройств и снижения концентрации внимания, что обусловлено практически полным отсутствием связывания с  $H_1$ -СР в головном мозге.

В отличие от большинства антагонистов  $H_1$ -рецепторов биластин не повышает депрессивное влияние лоразепама на центральную нервную систему и в противоположность другим АГП II, таким как цетиризин, не усиливает депрессивные эффекты алкоголя [26]. Кроме того, биластин не оказывает негативного влияния на способность к вождению автомобиля как после однократного приема, так и при более продолжительном лечении в дозах до 40 мг/сут [27].

Таким образом, биластин соответствует критериям классификации для безопасного неседативного АГП [28]. Биластин 20 мг характеризуется достаточной клинической эффективностью и переносимостью/безопасностью, общим благоприятным соотношением пользы и риска. В частности, препарат не оказывает кардиотоксического эффекта, не влияет на метаболические процессы с участием цитохрома

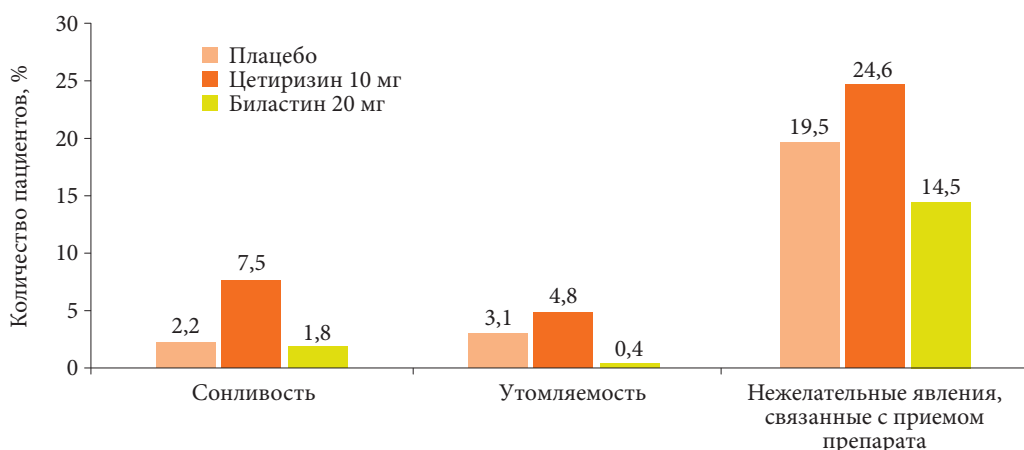


Рис. 3. Сравнительный профиль безопасности биластина и цетиризина



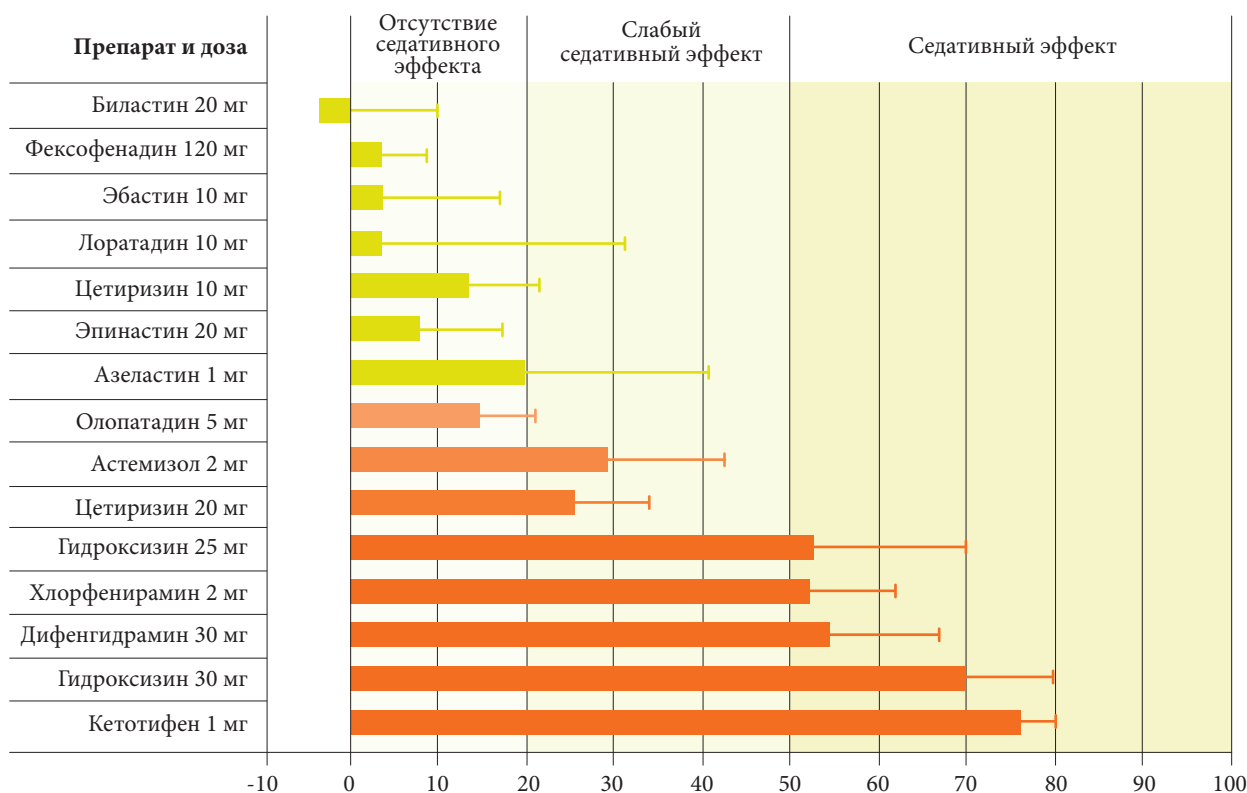
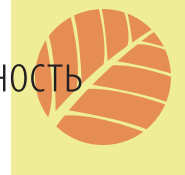


Рис. 4. Процентное связывание с  $H_1$ -гистаминовыми рецепторами в головном мозге при пероральном приеме АГП (данные позитронно-эмиссионной томографии)

Р450 (CYP), не проникает через гематоэнцефалический барьер и не достигает достаточных высоких концентраций для связывания с  $H_1$ -гистаминовыми рецепторами в головном мозге. Показано ограниченное воздействие биластина на центральную нервную систему у человека: в исследованиях препарат не усиливал центральный депрессорный эффект алкоголя и лоразепама. Кроме того, однократный или многократный прием биластина 20 мг не нарушает психомоторные характеристики, которые являются важными параметрами функционирования

центральной нервной системы при управлении транспортным средством.

### Заключение

Своевременная диагностика и адекватное лечение сезонных проявлений аллергии с использованием современных препаратов позволяют добиваться быстрого купирования симптомов поллиноза, улучшать качество жизни пациентов, значительно уменьшать риск развития осложнений. Современные антигистаминные препараты второго поколения являются эффективными средствами для купирования симпто-

мов сезонной аллергии. Одним из представителей данного класса препаратов является новый оригинальный неседативный препарат Никсар® (биластин), селективно блокирующий  $H_1$ -рецепторы и характеризующийся высокой клинической эффективностью и безопасностью в облегчении симптомов аллергического (сезонного и круглогодичного) риноконъюнктивита. На основании этого препарат Никсар® (биластин) можно рекомендовать для лечения аллергического (сезонного и круглогодичного) риноконъюнктивита у взрослых и подростков с 12 лет. 🌿

### Литература

1. Горячкина Л.А., Дробик О.С., Насунова А.Ю. Поллинозы: современный взгляд на проблему // Вестник семейной медицины. 2012. № 1. С. 10–16.
2. Клиническая аллергология и иммунология. Руководство для практикующих врачей / под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. М.: Миклош, 2009. С. 351–362.

3. Баранов А.А., Хаитов Р.М., Чучалин А.Г. и др. Аллергический ринит и его влияние на астму (ARIA 2008). Возможности использования в России новой версии документа // Российский аллергологический журнал. 2008. № 5. С. 3–8.
4. ARIA 2001–2010. Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму. Руководство с дополнениями.
5. Горячкина Л.А., Передкова Е.В., Храмцова Е.В. Поллинозы. Учебное пособие для врачей. М., 2004.



6. Ненашева Н.М. Роль антигистаминных препаратов в лечении аллергического ринита // Астма и аллергия. 2014. № 3. С. 20–23.
7. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys // Lancet. 2006. Vol. 368. № 9537. P. 733–743.
8. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. С. 20–34.
9. Аллергический ринит: новое решение старой проблемы // Эффективная фармакотерапия. 2016. Вып. 20. Пульмонология и оториноларингология. № 1. С. 36–42.
10. Горячкина Л.А., Терехова Е.П. Принципы диагностики аллергических заболеваний: учебное пособие. М., 2012.
11. Ненашева Н.М. Современные подходы к диагностике и лечению аллергического ринита: учебное пособие. М., 2010.
12. Терехова Е.П. Аллергический конъюнктивит: учебное пособие. М., 2014.
13. Передкова Е.В. Аллергический ринит: возможности элиминационной терапии // Вестник семейной медицины. 2013. № 2. С. 38–45.
14. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA), пересмотр 2016 г. // www.ginasthma.org.
15. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria // Allergy. 2009. Vol. 64. № 10. P. 1427–1443.
16. Staevska M., Popov T.A., Kralimarkova T. et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticarial // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 125. № 3. P. 676–682.
17. Leurs R., Church M.K., Taghialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects // Clin. Exp. Allergy. 2002. Vol. 32. № 4. P. 489–498.
18. Holden N.S., Gong W., King E.M. et al. Potentiation of NF-kappaB-dependent transcription and inflammatory mediator release by histamine in human airway epithelial cells // Br. J. Pharmacol. 2007. Vol. 152. № 6. P. 891–902.
19. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит // Практическая пульмонология. 2014. № 1. С. 2–9.
20. Инструкция по применению лекарственного препарата Никсар® для медицинского применения. Согласована МЗ РФ 14.07.2016.
21. Bachert C., Kuna P., Sanquer F. et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients // Allergy. 2009. Vol. 64. № 1. P. 158–165.
22. Kuna P., Bachert C., Nowacki Z. et al. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study // Clin. Exp. Allergy. 2009. Vol. 39. № 9. P. 1338–1347.
23. Lucero M.L., Gonzalo A., Mumford R. et al. An overview of bilastine metabolism during preclinical investigations // Drug Chem. Toxicol. 2012. Vol. 35. Suppl. 1. P. 18–24.
24. Sologuren A., Crean C., Veliente R., McLeverly D. The drug interaction of ketoconazole on bilastine pharmacokinetics // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2007. Vol. 101. Suppl. 1. P. 148–149.
25. Yanai K., Rogala B., Chugh K. et al. Safety considerations in the management of allergic diseases: focus on antihistamines // Curr. Med. Res. Opin. 2012. Vol. 28. № 4. P. 623–642.
26. García-Gea C., Martínez J., Ballester M.R. et al. Psychomotor and subjective effects of bilastine, hydroxyzine, and cetirizine, in combination with alcohol: a randomized, double-blind, crossover, and positive-controlled and placebo-controlled phase I clinical trials // Hum. Psychopharmacol. 2014. Vol. 29. № 2. P. 120–132.
27. Omen S., Theunissen F.L., Van Oers A.G. et al. Acute and subchronic effects of bilastine (20 and 40 mg) and hydroxyzine (50 mg) on actual driving performance in healthy volunteers // Psychopharmacol. 2011. Vol. 25. P. 1517–1523.
28. Holgate S.T., Canonica G.W., Simons F.E. et al. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations // Clin. Exp. Allergy. 2003. Vol. 33. № 9. P. 1305–1324.

### Current Approaches for Treating Seasonal Allergy: a Role for Antihistamines

Ye.P. Terekhova

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Contact person: Yekaterina Petrovna Terekhova, e.p.\_terekhova57@mail.ru

*The study is dedicated to a topical issue of clinical allergology such as diagnostics and treatment of seasonal allergy due to pollen allergens. The data on incidence rate of pollinosis as well as its classification, immunological mechanisms, clinical manifestations, contemporary diagnostics and treatment are presented. A role for modern antihistamines in treating seasonal allergy was analyzed. A mechanism of action for Nixar® (bilastine) as a novel original non-sedating long-acting high affinity to H1-receptor antihistamine is outlined. According to some studies, it was demonstrated that Nixar® (bilastine) is characterized by high efficacy in relieving symptoms of seasonal allergic rhinoconjunctivitis, well tolerated and improves quality of patients' life.*

**Key words:** seasonal allergy, allergic rhinitis, conjunctivitis, antihistamines, bilastine, Nixar



# НИКСАР®

Биластин

Неседативный антигистаминный препарат, предназначенный для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита и крапивницы<sup>1</sup>



RU-Nix-01-2016. Одобрено 03.02.2017

## Никсар® улучшает качество жизни<sup>2-4</sup>

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Никсар®.**

МНН: Биластин. Лекарственная форма: таблетки, 20 мг.

**Показания к применению:** Аллергический (сезонный и круглогодичный) риноконъюнктивит: устранение или облегчение симптомов (чихание, ощущение заложенности носа, зуд слизистой оболочки носа, ринорея, ощущение жжения и зуда в глазах, покраснение глаз, слезотечение). Крапивница: устранение или уменьшение кожного зуда, сыпи.

**Противопоказания:** Повышенная чувствительность к биластину или вспомогательным компонентам препарата; возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены); **беременность и период грудного вскармливания.**

Применение препарат Никсар® во время беременности противопоказано в связи с отсутствием клинических данных о безопасности применения у беременных. В связи с отсутствием данных о проникновении биластина в грудное молоко, при необходимости применения препарата Никсар® в период грудного вскармливания, на время приема грудное вскармливание **рекомендуется прекратить.**

**Способ применения и дозы:** взрослые и дети старше 12 лет по 1 таблетке один раз в сутки внутрь, за один час до еды или через 2 часа после еды (или фруктового сока). Максимальная суточная доза составляет 20 мг, так как увеличение дозы не приводит к усилению терапевтического эффекта. При аллергическом риноконъюнктивите препарат применяется в течение всего периода контакта с аллергенами. При крапивнице лечение продолжается до исчезновения или облегчения симптомов. У пациентов с нарушением функции печени и почек, у пациентов пожилого возраста – коррекции дозы не требуется. Опыт применения препарата Никсар® у лиц старше 65 лет незначителен.

**У пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек следует избегать одновременного применения биластина и ингибиторов P-гликопротеина.**

**Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

**Инструкция по медицинскому препарату.** Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Никсар® от 14.07.2016 (№ ЛП 003735/140716).

Информация для специалистов здравоохранения

реклама

<sup>1</sup>Инструкция по медицинскому применению препарата Никсар®

от 14.07.2016

<sup>2</sup> Jauregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2011; 21:16-23

<sup>3</sup> Bachert C et al. Allergy 2010;65:1-13

<sup>4</sup> Zuberbier T et al. Allergy 2010;65:516-528



# Клинический эффект бактериальных лизатов в терапии респираторных и аллергических заболеваний

О.В. Себекина

Адрес для переписки: Оксана Владимировна Себекина, sebekina74@bk.ru

*Вторичная иммунная недостаточность характеризуется обратимыми нарушениями иммунной системы, ее адапционных механизмов и других функций, снижающих иммунный ответ. У пациентов с аллергическими заболеваниями респираторного тракта, часто и длительно болеющих детей имеют место клинические и иммунологические особенности инфекционного и аллергического процесса. Это послужило основанием для использования в лечении данной группы больных бактериальных лизатов, в частности ОМ-85. Бактериальные лизаты стимулируют как неспецифический, так и специфический иммунный ответ на воздействие бактериальных патогенов, антигены которых входят в состав ОМ-85. В статье приведен клинический случай применения ОМ-85 у пациентки с бронхиальной астмой.*

**Ключевые слова:** респираторные и аллергические заболевания, бактериальные лизаты, ОМ-85

Последние десятилетия отмечается рост заболеваний, связанных с нарушениями в системе иммунитета, торпидных к адекватной этиотропной терапии. Одна из причин развития подобной патологии – сочетание различных заболеваний, в частности вирусных инфекций, хронических воспалительных заболеваний бронхолегочной системы, урогенитальных заболеваний, гнойно-септических хирургических заболеваний, с клиническими проявлениями синдрома вторичной иммунной

недостаточности (ВИН). ВИН характеризуется нарушениями работы иммунной системы, ее адапционных механизмов и других функций, снижающих иммунный ответ. Как правило, эти нарушения обратимы.

ВИН не только осложняет течение заболеваний, в том числе аллергических, прежде всего бронхиальной астмы, аллергодерматозов, острых токсико-аллергических реакций, но и способствует генерализации инфекции, развитию осложнений, торпидности к традиционным методам лечения,

инвалидации и увеличению летальности [1, 2]. Снижение эффективности стандартной базисной терапии и наличие клинических и лабораторных признаков ВИН с различными заболеваниями потребовали разработки и определения принципов назначения иммуномодуляторов. Сегодня практикующие врачи, интерес которых к иммуномодулирующей терапии возрос, должны иметь четкие представления об иммунотропных препаратах и критериях их назначения в комплексной терапии соматических заболеваний.

## Определение и характеристика иммуномодуляторов микробного происхождения

Иммуномодуляторы – лекарственные средства с иммунотропной активностью, применение которых в терапевтических дозах способствует восстановлению функции иммунной системы. Иными словами, иммуномодуляторы приводят в норму измененные показатели и не влияют на нормальные показатели [3].

В настоящее время в России зарегистрировано множество препаратов, декларируемых как иммуномодуляторы, но далеко не все из них обладают доказательной базой. Между тем к выбору препарата следует подходить с позиции именно



доказательной медицины. Среди основных клинических критериев эффективности иммуномодулирующих препаратов можно выделить удлинение периода ремиссии, существенное снижение числа обострений, уменьшение потребности в антибактериальных и других химиотерапевтических препаратах, улучшение качества жизни [4]. Метаанализ Кохрейновского центра (Cochrane Collaboration) был посвящен оценке эффективности применения иммуномодулирующих препаратов микробного происхождения у детей в целях профилактики острых респираторных инфекций (ОРИ). Результаты показали, что при использовании иммуномодулирующих препаратов частота острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) снижается в среднем на 40%.

Первыми из группы иммуномодуляторов микробного происхождения были применены бактериальные лизаты, приготовленные из различных штаммов бактерий (в частности, ОМ-85). Они играют роль поливалентной вакцины, увеличивая содержание специфических антител к микробам, входящим в состав препарата. О том, что клеточные органеллы, рибосомы, специализирующиеся на биосинтезе клеточных протеинов, наделены свойствами вакцины, было известно еще в 1950-е гг. [5]. Их высокий антигенный потенциал с выраженной иммуногенностью использовали при создании рибосомальных вакцин. Иммуномодулятор, полученный в результате разрушения бактериальных клеток, содержит большое число как антигенов (АГ), так и ассоциированных с микробами молекулярных паттернов (МАМП). Такой иммуномодулятор способен не только индуцировать/активировать адаптивный ответ против бактерий, АГ которых входят в состав препарата, но и потенцировать врожденные механизмы защиты от этих и других патогенов, относящихся к разным таксономическим группам. МАМП характеризуются плейотропным стимулирующим действием в от-

ношении эффекторов врожденного иммунитета (нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, дендритных клеток, лимфоцитов врожденного иммунитета). Кроме того, они выполняют функцию адъювантов, то есть усиливают адаптивный (АГ-специфический) ответ.

Для предотвращения и комплексного лечения инфекций дыхательных путей, полости рта и ЛОР-органов могут быть использованы лизаты бактерий, являющихся наиболее частыми возбудителями заболеваний указанных локализаций, в различных лекарственных формах (пероральной, сублингвальной, интраназальной и для рассасывания во рту) [6]. Рассматриваемую группу иммуномодуляторов можно условно разделить на препараты с преимущественно системным иммуностимулирующим действием (ОМ-85), основные фармакологические эффекты которых реализуются вдали от зоны первичной доставки бактериальных АГ и МАМП, и топические бактериальные лизаты, действующие главным образом в местах введения.

Необходимо учитывать, что повышенная восприимчивость к инфекциям развивается только под воздействием дополнительных неиммунологических факторов, например социально-гигиенических, а также при наличии хронических очагов инфекции, соматических заболеваний [2]. Причины повышенной заболеваемости неосложненными респираторными инфекциями в большинстве случаев остаются неясными, поэтому решение о назначении иммуномодулирующих препаратов должно основываться на клинических показаниях. Дисбактериозы слизистых оболочек, кожи, желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной системы также способствуют изменению иммунологической реактивности организма, в то время как неблагоприятное эпидемиологическое окружение и плохая экология усугубляют патологический процесс, приводя к формированию повышенной чувствительности

организма к вирусным и бактериальным инфекциям. Повторные инфекции становятся причинами острых и хронических синуситов, тонзиллитов, отитов, способствуют развитию хронической бронхолегочной и аллергической патологии, вторичной иммуносупрессии. Несмотря на перечисленные особенности иммунной системы у больных с различными хроническими соматическими заболеваниями, страдающими частыми респираторными инфекциями, способность к антителообразованию на вакцинные антигены сохраняется. Известно, что интеркуррентные инфекции достоверно чаще развиваются у часто болеющих пациентов и пациентов с аллергическими заболеваниями (20,9%), чем у здоровых лиц [1]. Таким образом, действие иммуномодулирующих препаратов бактериального происхождения направлено на активацию моноцитарно-макрофагальной системы в отношении элиминации чужеродных в антигенном отношении субстанций.

#### **ОМ-85: механизм действия и клиническая эффективность**

К известным и хорошо изученным иммуномодуляторам бактериального происхождения относится препарат ОМ-85 – лиофилизированный лизат восьми видов бактерий, наиболее часто вызывающих инфекции дыхательных путей: *Streptococcus pneumoniae*, *St. pyogenes*, *St. viridans*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. ozaeana*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* [3]. Пероральный прием препарата приводит к контакту антигенов возбудителей с макрофагами, находящимися в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Запускается процесс «праймирования» лимфоцитов, заключающийся в их активации и пролиферации с последующей презентацией их лимфоцитам МАЛТ-системы (мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань) в пейеровых бляшках. Праймированные лимфоциты покидают пейерову бляшку по лимфатическим сосудам и попадают

Таблица. Механизм действия бактериальных лизатов

Эффекты бактериальных лизатов	
Влияние на гуморальный иммунитет	
Синтез специфических антител (эффект вакцины) против <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>St. pyogenes</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	Умеренное повышение в сыворотке общих Ig A, G, M
Влияние на клеточный иммунитет	
Нормализация содержания зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов	Повышение активности естественных киллеров
Возрастание индекса Th <sub>1</sub> /Th <sub>2</sub> (Т-хелперы 1-го и 2-го типов)	
Влияние на неспецифическую резистентность	
Повышение адгезии полинуклеарных нейтрофилов	Индукция секреции интерлейкинов 1, 6, 12, интерферонов альфа и гамма, колониестимулирующего фактора
Стимуляция миграции лейкоцитов	Повышение ферментативной активности макрофагов
Влияние на местный иммунитет	
Повышение уровней секреторных IgA и IgD	Увеличение в слизистых оболочках дыхательных путей популяций плазмоцитов, синтезирующих антитела против антигенов <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>St. pyogenes</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>

в брыжеечный лимфоузел, затем мигрируют в кровь, где происходит их дальнейшая дифференцировка. В результате появляются коммитированные клоны В-лимфоцитов, продуцирующие специфические антитела к антигенам возбудителей. Кроме того, миграция коммитированных В-лимфоцитов из пейеровых бляшек в другие лимфоидные органы (миндалины глоточного кольца, лимфоузлы бронхолегочного аппарата и урогенитального тракта) и их последующая дифференциация в плазмоциты приводят к продукции высокоаффинного секреторного иммуноглобулина (Ig) класса А и развитию эффективной местной иммунной защиты против возбудителей. Секреторный IgA высокоустойчив к протеазам, что делает возможным его функционирование в секретах слизистых оболочек. Он характеризуется неспособностью связывать компоненты комплемента, что ведет к отсутствию повреждающего действия комплекса «антиген – антитело» на слизистые оболочки. Секреторный IgA препятствует адгезии микроорганизмов, их токсинов и аллергенов на эпителии слизистых оболочек, тем самым

предотвращает их проникновение во внутреннюю среду организма. Антиадгезивные свойства секреторного IgA лежат в основе его антибактериальных, противовирусных и антиаллергенных свойств. Таким образом, пероральный прием ОМ-85 сопровождается продукцией антигенспецифического антигенового ответа и повышением неспецифической резистентности в системе местного мукозального иммунитета [7]. Кроме того, ОМ-85 эффективен в отношении активации CD16+ -клеток, повышения функциональной активности макрофагов, выработки ряда цитокинов и медиаторов (интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-8, ИЛ-2, интерферон (ИФН) гамма). На фоне применения препарата одновременно отмечались увеличение продукции ИФН-альфа, снижение уровней ИЛ-4, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа. Повышение уровня IgG усиливало межклеточные взаимодействия макрофагов, натуральных киллеров (таблица). Эти сдвиги можно интерпретировать как переключенные иммунного ответа с Th<sub>2</sub>-типа на Th<sub>1</sub>-тип [8]. Включение иммуномодулирующих препаратов бактериального

происхождения в комплексную терапию соматических заболеваний, протекающих в сочетании с ВИН, позволило добиться высокого клинического эффекта при разных патологиях.

Одним из перспективных направлений терапии при аллергических заболеваниях, в том числе бронхиальной астме (БА), признано применение ОМ-85. Одним из наиболее значимых триггеров БА являются рецидивирующие респираторные инфекции. Они способствуют не только гиперпродукции IgE и развитию гиперреактивности бронхиального дерева, но и усилению сенсибилизации организма к неинфекционным аллергенам. При этом возбудитель респираторной инфекции становится причинно-значимым аллергеном [9]. БА – наиболее распространенное хроническое заболевание у взрослых и детей. У детей раннего возраста чаще встречается вирус-индуцированный фенотип астмы [4]. Респираторные вирусы (рино-, адено-, метапневмо-, респираторно-синцитиальный, гриппа, парагриппа и др.) у детей поражают эпителий дыхательных путей. Наиболее частыми провоцирующими факторами бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста и обострений БА становятся вирусные инфекции [9]. Клиническая эффективность ОМ-85 обусловлена не только предупреждением ОРИ, нередко выступающих в качестве триггеров обострения, но и нормализацией соотношения Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub>. ОМ-85 стимулирует синтез ИЛ-12 и ИФН-гамма и одновременно тормозит образование ИЛ-10. Это создает предпосылки для индукции Th<sub>1</sub>-типа иммунного ответа, что сопровождается угнетением продукции ИЛ-4, уменьшением синтеза IgE и хемотаксиса эозинофилов. В ряде случаев у пациентов с аллергической патологией формируются хронические очаги инфекции (хронический тонзиллит и пиелонефрит, синуситы), возникают дисбиотические изменения в составе микрофлоры кишечника. При иммунологическом обследовании



довании выявляются признаки ВИН при использовании рутинных методов. При углубленном лабораторном обследовании, например в гемограмме, обнаруживают снижение содержания форменных элементов периферической крови, селективный дефицит IgA и IgG2, недостаток секреторного IgA, дисиммуноглобулинемию, уменьшение абсолютного количества В-лимфоцитов, незначительное (менее чем на 20%) снижение различных параметров иммунограммы (CD3, CD4, CD16), нарушение процессов интерферонообразования и ферментных систем на уровне клетки (снижение активности миелопероксидазы и повышение активности щелочной фосфатазы), сниженный фагоцитоз, уменьшение синтеза лизоцима, функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов, повышение уровня общего IgE [4].

Указанные клинические данные и результаты иммунологических исследований служат основанием для использования иммунотропных фармакологических средств в лечении пациентов с аллергическими заболеваниями. Иммунотропная активность иммуномодуляторов позволяет применять их для восстановления функций иммунной системы и обеспечения должной иммунной защиты организма. Терапия иммуномодуляторами способствует устранению острых и хронических очагов инфекции и уменьшению проявлений аллергического процесса [10]. В то же время иммуномодулирующая терапия не является этиотропной по своей направленности. По данным С.Н. Razi и соавт., у детей с аллергическими заболеваниями при включении ОМ-85 в комплексную терапию отмечается снижение не только частоты эпизодов респираторных инфекций, но и проявлений бронхообструкции, что может быть полезным для профилактики обострений у пациентов с БА. Кроме того, ОМ-85 повышает функциональную активность альвеолярных макрофагов против инфекционных и опухолевых ан-

тигенов, НК-клеток, уменьшает выработку IgE. У детей с БА и частыми интеркуррентными острыми респираторными заболеваниями применение ОМ-85 способствует клиническому улучшению в 68% случаев. Более чем в два раза сокращается заболеваемость ОРИ с явлениями бронхообструкции в течение года. Уменьшаются количество тяжелых приступов удушья и годовая потребность ребенка в бронходилататорах. При этом наблюдаются увеличение уровня ИФН-гамма, снижение общего IgE и циркулирующих иммунных комплексов в крови [11].

### **Эффективность системных бактериальных лизатов в профилактике инфекций респираторного тракта**

Как известно, ОРИ могут быть причиной хронических заболеваний ЛОР-органов и бронхолегочного аппарата, а также провоцировать частые и длительные обострения имеющейся патологии. Тактика ведения больных с такими заболеваниями сложна, поскольку частое и длительное применение антибиотиков формирует резистентные штаммы возбудителей инфекции дыхательных путей, что в свою очередь снижает клиническую эффективность последующей антибиотикотерапии, приводит к развитию грибковых осложнений, дисбактериоза. В последние годы для лечения и профилактики респираторных заболеваний часто используют бактериальные лизаты. Эффективность системных бактериальных иммуномодуляторов в профилактике ОРИ у часто болеющих детей доказана во многих исследованиях. Благодаря стимулированию специфического и неспецифического иммунного ответа применение ОМ-85 у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями способствует снижению частоты острых респираторных заболеваний (ОРЗ), уменьшает вероятность бактериальных осложнений [8, 12]. В исследовании М.Д. Sprenkle и соавт. у часто и длительно болеющих детей при назначении ОМ-85

в два-три раза уменьшалась частота ОРЗ, фарингитов, бронхитов [13]. По данным метаанализа, проведенного В. Del-Rio-Navarro и соавт., прием бактериальных иммуностимуляторов приводит к сокращению числа острых инфекций дыхательных путей и их осложнений у часто болеющих детей [14].

Кроме того, бактериальные иммуномодуляторы используются для профилактики и лечения заболеваний верхних дыхательных путей – ангины, тонзиллита, фарингита, ларингита, синусита и отита [15]. Колонизация носоглотки микробами определяет патогенез инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта и ЛОР-органов. Чаще встречаются грамположительные бактерии (*St. pneumoniae* – 7–35% случаев, *St. pyogenes* – 5–11%) и грамотрицательные (*H. influenzae* – 5–20% случаев, *K. pneumoniae* – 5%) [5]. Анализ этиологической структуры бактериальных инфекций респираторного тракта и ЛОР-органов позволяет сделать вывод, что данные пневмотропные возбудители наиболее значимы.

В ряде исследований продемонстрировано снижение количества обострений хронического фарингита и среднего отита в два раза при использовании ОМ-85 [8, 12]. На фоне его применения в целях профилактики рецидивов хронического бронхита снижаются частота и тяжесть рецидивов, уменьшаются случаи госпитализации в 1,43 раза, ее продолжительность – в 1,8 раза. У детей с хроническим риносинуситом снижаются частота рецидивов и тяжесть симптомов [13]. ОМ-85 назначают во время ОРИ или при обострении хронических заболеваний ЛОР-органов одновременно с антибиотиками, что потенцирует действие последних. Они могут быть полезны в лечении инфекции, резистентной к антибактериальным препаратам, особенно при высевании из зева и носоглотки двух и более бактериальных возбудителей [15, 16]. Микробная контаминация дыхательных путей нередко провоци-



рует и поддерживает обострения хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). При этом развивается бактериальное воспаление, усиливается секреция мокроты, ухудшается легочная функция. Один из функциональных и безопасных подходов к профилактике рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений ХОБЛ – активация адаптивного и врожденного иммунного ответа, что может быть достигнуто при использовании бактериальных механических лизатов, например ОМ-85. Препарат отличается высоким профилем безопасности. О. Zagólski и соавт. [17], сравнивая воздействие бактериальных лизатов и аутовакцин на потенциально патогенные микроорганизмы носоглотки, показали, что в случае колонизации дыхательного тракта *H. influenzae* бактериальные лизаты более эффективны, чем аутовакцины ( $p < 0,01$ ). У пожилых пациентов с ХОБЛ применение бактериальных лизатов приводит к эффективному иммунному ответу [18], ассоциированному с сокращением числа обострений [19].

Таким образом, ОМ-85 можно отнести к иммуномодулирующим препаратам с доказанной эффективностью и безопасностью как у взрослых, так и у детей [20–22]. Согласно метаанализу, достоверных различий в отношении побочных эффектов между группой иммуномодуляторов микробного происхождения и группой плацебо не зафиксировано. Отмечается хорошая переносимость бактериальных лизатов [14].

ОМ-85 имеет простой и удобный режим дозирования, выпускается в дозах 7 и 3,5 мг. Детям с шести месяцев до 12 лет препарат назначают в капсулах по 3,5 мг, при необходимости капсулу можно открыть и ее содержимое растворить в соке или воде.

Повторные курсы иммунотропной терапии препаратами бактериального происхождения обычно проводят не чаще одного-двух раз в год, в весенне-осенний период. Эффект одного курса сохраняется в течение шести месяцев.

### Клинический случай

Пациентка А. (38 лет) впервые в августе 2015 г. обратилась к специалисту по поводу эпизодических приступов удушья, приступообразного сухого кашля, заложенности носа с отделяемым желтого цвета, общей слабости, быстрой утомляемости, частых простудных заболеваний. Из анамнеза: последние 15 лет имеют место чихание, ринорея, режущий кашель при контакте с домашней пылью, в период цветения растений (июнь – июль). Приступы удушья впервые отмечались пять лет назад, в период цветения. Затем в течение года участились. В 2010 г. диагностирована бронхиальная астма, атопическая форма легкого течения. Назначена терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (будесонид 200 мкг/доза по два вдоха два раза в день), Вентолин – ситуационно. Рекомендации ЛОР-врача: мометазона фураат 50 мкг/доза по две инсуффляции утром до одного месяца курсами. В течение последних двух лет беспокоят частые ОРИ – до пяти-шести раз в год, осложняющиеся острым синуситом, тонзиллитом или бронхитом. За последний год применялось до пяти курсов лечения антибактериальными препаратами разных групп, назначаемыми как врачом, так и самостоятельно. С конца мая 2015 г. – ежедневные приступы затрудненного дыхания, постоянная заложенность носа, потливость, кратковременная субфебрильная температура тела. Лечение получала в поликлинике по месту жительства (будесонид/формотерол 4,5/160 мкг/доза по одному вдоху два раза в день, Амоксиклав 1000 мг три раза в день перорально семь дней, ингаляции Беродуала через небулайзер, спрей в нос мометазона фураат по схеме два месяца). На фоне терапии: приступы удушья редкие (до одного раза в две недели, купируемые в основном самостоятельно), сохранялись сухой кашель утром, заложенность носа, быстрая утомляемость, потливость.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Кожа и слизистые оболочки чистые, нормальной окраски. Отеков нет. Рост – 172 см, вес – 81 кг. Носовое дыхание затруднено с обеих сторон. Дыхание жесткое, выслушиваются хрипы на форсированном выдохе. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 16 в минуту. Тоны сердца: ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 68 в минуту. Артериальное давление (АД) – 95/75 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот в акте дыхания участвует, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, область пальпации безболезненная. Стул однократный, оформленный. Симптом «поколачивания» отрицательный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

*Результаты обследования от 14 августа 2015 г.*

Общий анализ крови: гемоглобин 144,0 г/л (норма 120–140), гематокрит 43,2% (36–42), эритроциты  $4,49 \times 10^{12}/л$  (3,90–4,70), средний объем эритроцита 96,2 фл (80–100), средний уровень гемоглобина 32,1 пг (27–31), средняя концентрация гемоглобина в эритроците 333,0 г/л (320–380), коэффициент анизотропии эритроцитов 13,0% (0–14,5), цветовой показатель (ЦП) 0,96 Ед (0,85–1,05), тромбоциты  $185,0 \times 10^9/л$  (180–320), средний объем тромбоцита 8,2 фл (7,6–10,8), лейкоциты  $3,40 \times 10^9/л$  (4–9), лимфоциты 18,4% (19–37), нейтрофилы  $5,1 \times 10^9/л$  (2,00–7,5), моноциты  $0,70 \times 10^9/л$  (0,3–1,1), эозинофилы 11% (1,00–5,00), базофилы  $0,08 \times 10^9/л$  (0,08), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 15 мм/ч (2–15).

Общий анализ мочи: цвет желтый (янтарно-желтый/соломенно-желтый), прозрачная, рН слабо-кислая 6,5 (5,0–7,0), плотность 1018 г/л (1004–1030), белок 0,1 г/л, глюкоза 0 ммоль/л (0–1,7), кетоны – нет (отрицательно), эритроциты 0 кл/мкл (0–26), эпителий плоский 3 кл/мкл (0–39), эпителий переходный 0 кл/мкл (0–6), цилиндры 0 кл/мкл (0–2), цилиндры патологические 0 кл/мкл (0–1),





лейкоциты 1 кл/мкл (0–35), слизь 26 кл/мкл (0–79), дрожжеподобные клетки 0 кл/мкл (0–0,02), бактерии 0 кл/мкл (0–60), кристаллы 0 кл/мкл (0–3).

Биохимический анализ крови: глюкоза 5,36 ммоль/л (4,10–6,10), общий белок 76,3 г/л (66–83), билирубин общий 18,6 мкмоль/л (5–21), аспаратаминотрансфераза 20,0 Ед/л (0–38), аланинаминотрансфераза 16,4 Ед/л (0–38).

Иммунологические показатели крови: IgE общий 32,5 МЕ/мл (0,0–130,0), IgA 83,5 мг/дл (70–350), IgM 104,6 мг/дл (50–250), IgG 876 мг/дл (750–1800). CD3+ 62,9% (55–88), CD3+CD8+ 31% (19–37), иммунорегуляторный индекс CD4/CD8+ 1,3 (1–2,5), CD19+ 7,4% (5–19), ИФН-гамма 8 Ед/мл, НСТ (нитро-синусовый с ЧСС 82 в минуту. Электрическая ось сердца (ЭОС) – вертикальное направление.

Спирометрия (с пробой сальбутамолом 200 мкг): жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 92,7%, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) 89,6%, индекс Тиффно 89,0%, МОС<sub>25</sub> (мгновенная объемная скорость после выдоха) 84,6%, МОС<sub>50</sub> 87,3%, МОС<sub>75</sub> 85,1%. После ингаляции сальбутамола: ЖЕЛ 95,7%, ОФВ<sub>1</sub> 90,6%, индекс Тиффно 89,4%, МОС<sub>25</sub> 87,4%, МОС<sub>50</sub> 90,3%, МОС<sub>75</sub> 89,2%.

Рентгенография придаточных пазух носа: утолщение стенок носовых пазух. Проведены кожные скарификационные тесты с основными ингаляционными аллергенами: тест-контроль отрицательный, гистамин 8×8 мм, домашняя пыль 12×14 мм, библиотечная пыль 23×13 мм, *Dermatophagoides pteronyssinus* 14×13 мм, перо подушки 10×11 мм, шерсть кошки 3×4 мм, смесь деревьев 2×1 мм, смесь злаковых трав 15×14 мм, смесь сорных трав 2×2 мм.

Пациентке выставлен диагноз: бронхиальная астма, атопическая форма, персистирующее течение средней степени, контролируемая. Назначена терапия: будесонид/формотерол 4,5/160 мкг/доза по одному вдоху два раза в сутки,

мометазона фураат по две инсуффляции в каждый носовой ход один раз в сутки три месяца, ОМ-85 7 мг по стандартной схеме с 17 по 26 августа, с 16 по 25 сентября, с 16 по 26 октября 2015 г. по одной таблетке в сутки. Через пять месяцев курс ОМ-85 7 мг по указанной схеме повторен (с 21 по 30 марта, с 20 по 29 апреля, с 20 по 29 мая 2016 г.).

*Повторные осмотр и обследование через девять месяцев – 31 мая 2016 г.*

Значительное улучшение состояния пациентки (в период пыления растений редкие симптомы БА, сохранялись приступообразный кашель и заложенность носа в июне – июле, за период наблюдения два эпизода ОРИ, слабости нет, эпизодическая утомляемость).

Общий анализ крови: гемоглобин 140 г/л (120–140), гематокрит 42,0% (36–42), эритроциты  $4,31 \times 10^{12}/л$  (3,9–4,7), средний объем эритроцита 97,0 фл (80–100), среднее содержание гемоглобина 32,0 пг (27–31), средняя концентрация гемоглобина в эритроците 344,0 г/л (300–380), коэффициент анизотропии эритроцитов 12,3% (0–14,5), ЦП 0,97 Ед (0,85–1,05), тромбоциты  $193 \times 10^9/л$  (180–320), средний объем тромбоцита 9,6 фл (7,4–10,4), лейкоциты  $4,1 \times 10^9/л$  (4–9), лимфоциты  $1,9 \times 10^9/л$  (1,2–3,0), лимфоциты 21,4% (19–37), моноциты 3,50% (3–11), нейтрофилы  $7,1 \times 10^9/л$  (2,00–7,5), моноциты  $0,60 \times 10^9/л$  (0,3–1,1), эозинофилы 8% (1,00–5,00), СОЭ 8 мм/ч (2–15). Общий анализ мочи: показатели в пределах нормы.

Биохимический анализ крови: показатели в пределах нормы.

Иммунологические показатели: IgE общий 438 МЕ/мл (0,0–130,0), IgA 114,9 мг/дл (70–350), IgM 102,6 мг/дл (50–250), IgG 921 мг/дл (750–1800). CD3+ 61,4% (55–88), CD3+CD8+ 28% (19–37), иммунорегуляторный индекс CD4/CD8+ 1,5 (1–2,5), CD19+ 7,9% (5–19), ИФН-гамма 16 Ед/мл, НСТ-тест 7 (6–12).

Спирометрия (с пробой сальбутамолом 200 мкг): ЖЕЛ 91,5%, ОФВ<sub>1</sub> 90,3%, индекс Тиффно 89,7%,

МОС<sub>25</sub> 85,2%, МОС<sub>50</sub> 86,8%, МОС<sub>75</sub> 87,1%. После ингаляции сальбутамола: ЖЕЛ 93,0%, ОФВ<sub>1</sub> 91,1%, индекс Тиффно 88,4%, МОС<sub>25</sub> 87,4%, МОС<sub>50</sub> 91,3%, МОС<sub>75</sub> 90,2%.

Диагноз тот же, базисное лечение БА, ринита продолжено. В декабре 2016 г. начат первый курс аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) с пылью злаковых трав.

Как видим, на фоне лечения ОМ-85 (два курса в течение года) улучшилось общее самочувствие (уменьшились слабость, утомляемость, частота симптомов БА, восстановилась физическая работоспособность пациентки). Эффективность препарата проявилась и в снижении частоты и длительности течения острых респираторных инфекций. Через девять месяцев в контрольных анализах крови в динамике регистрировалось незначительное снижение уровней IgM, IgE при повышении уровней IgA и IgG в сыворотке, повышение уровня ИФН-гамма. Кроме того, у пациентки отмечалось снижение численности клеточных популяций с маркерами CD3, являющихся показателями активности Th<sub>2</sub>-иммунного ответа. С учетом положительной динамики течения заболевания и достижения контроля БА пациентке начат первый курс АСИТ.

## Заключение

Бактериальные лизаты – иммуномодуляторы с доказанной эффективностью. Их применение обоснованно даже при аллергических заболеваниях, когда целями иммунотерапии являются снижение выраженности воспалительной реакции и улучшение клинической картины основного заболевания, а при наличии хронического очага инфекции – его ликвидация. Включение иммуномодуляторов микробного происхождения в комплексную терапию респираторных инфекций позволяет обеспечить локализацию очагов инфекции, снизить риск развития осложнений, а также потребность в антибактериальных и противовоспалительных препаратах. 🌟



## Литература

1. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. 2003. Т. 24. № 4. С. 196–202.
2. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. М.: МЦФЭР, 2007.
3. Колосова Н.Г. Эффективность бактериальных лизатов в профилактике респираторных инфекций у детей // Лечащий врач. 2016. № 9. С. 8–12.
4. Мицкевич С.Э., Федоров И.А. Анализ эффективности применения рибомунилы у детей с персистирующей бронхиальной астмой // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. Т. 94. № 3. С. 142–148.
5. Клевицова М.Н. Рибомунил в клинической практике // Российский аллергологический журнал. 2008. № 2. С. 60–64.
6. Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: МИА, 2014.
7. Богомильский М.Р. Значение бактериальной иммунокоррекции в лечении болезней уха, горла и носа у детей // Трудный пациент. 2007. Т. 5. № 10. С. 43–46.
8. Schaad U.B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review // World J. Pediatr. 2010. Vol. 6. № 1. P. 5–12.
9. Косенкова Т.В., Маринич В.В. Эффективность использования бактериальных лизатов системного и местного действия в комплексной терапии детей, страдающих бронхиальной астмой // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. 2002. № 2. С. 96–98.
10. Лусс Л.В., Мартынов-Радушинский А.А. Вторичная иммунная недостаточность. Всегда ли нужны иммуномодуляторы? // Медицинский совет. 2014. № 2. С. 40–45.
11. Razi C.H., Harmançi K., Abacı A. et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126. № 4. P. 763–769.
12. Rozy A., Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants – mechanism of action and clinical application in respiratory diseases // Pneumonol. Alergol. Pol. 2008. Vol. 76. № 5. P. 353–359.
13. Sprengle M.D., Niewoehner D.E., MacDonald R. et al. Clinical efficacy of OM-85 BV in COPD and chronic bronchitis: a systematic review // COPD. 2005. Vol. 2. № 1. P. 167–175.
14. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa Rosales F., Flenady V., Sierra-Monge J.J. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. № 4. CD004974.
15. Маркова Т.П., Ярилина Л.Г., Чувирова А.Г. Бактериальные лизаты. Новые препараты // Русский медицинский журнал. 2014. Т. 22. № 24. С. 1764–1767.
16. Караулов А.В., Сокурченко С.И. Принципы иммунопрофилактики и иммунотерапии рецидивирующих респираторных заболеваний. М., 1999.
17. Zagólski O., Stręk P., Kasprowicz A., Bialecka A. Effectiveness of polyvalent bacterial lysate and autovaccines against upper respiratory tract bacterial colonization by potential pathogens: a randomized study // Med. Sci. Monit. 2015. Vol. 21. P. 2997–3002.
18. Lanzilli G., Traggiai E., Braido F. et al. Administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate to elderly patients with COPD: Effects on circulating T, B and NK cells // Immunol. Lett. 2013. Vol. 149. № 1–2. P. 62–67.
19. Ricci R., Palmero C., Bazurro G. et al. The administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate in elderly patients with COPD results in serological signs of an efficient immune response associated with a reduced number of acute episodes // Pulm. Pharmacol. Ther. 2014. Vol. 27. № 1. P. 109–113.
20. Воронина Е.В., Андропова Т.М. Ода врожденному иммунитету // Аллергология и иммунология. 2014. Т. 15. № 2. С. 109–113.
21. Колбин А.С., Харчев А.В. Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт – взгляд с позиций доказательной медицины // Педиатрическая фармакология. 2007. Т. 4. № 3. С. 26–34.
22. Малахова С.И., Кириллов Е.С. Коррекция нарушений секреторного иммунитета топическим иммуномодулятором у детей с вторичными иммунодефицитными состояниями // Детские инфекции. 2011. Т. 10. № 3. С. 51–55.

## Clinical Effect of Bacterial Lysates in Therapy of Respiratory and Allergic Disorders

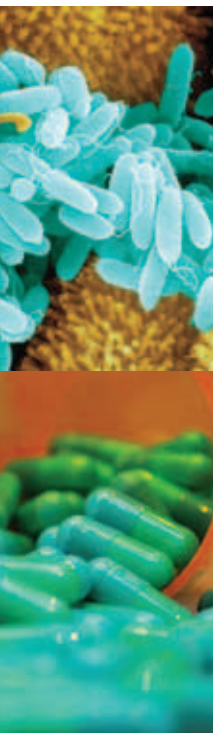
O.V. Sebekina

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Contact person: Oksana Vladimirovna Sebekina, sebekina74@bk.ru

*Secondary immunodeficiency is characterized by reversible changes in immune system as well as its adaptation mechanisms and other functions lowering immune response. Infectious and allergic processes in patients with allergic disorders of respiratory tract as well as in sickly and long-suffering children are characterized with clinical and immunological features. It underlay administration of bacterial lysates, particularly OM-85, in such patients. Bacterial lysates stimulate both non-specific and specific immune response against bacterial antigens contained in OM-85. Here, a clinical case of using OM-85 in female patient bronchial asthma is presented.*

**Key words:** respiratory and allergic diseases, bacterial lysates, OM-85



**XIX** МАКМАХ  
IASMAC

Москва  
17•19 мая•2017

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС  
ПО АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

ГК «Космос», проспект Мира, 150 (ст. м. «ВДНХ»)

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии  
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)  
Европейское общество по клинической микробиологии  
и инфекционным болезням (ESCMID)

Международный союз за разумное применение антибиотиков (APUA)  
Международное общество по химиотерапии (ISC)  
НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ)  
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Секретариат

214019, Смоленск, а/я 5  
Тел.: (4812) 45 06 02, 45 06 03  
Факс: (4812) 45 06 12 (123)  
Эл. почта: [conference@antibiotic.ru](mailto:conference@antibiotic.ru)  
[www.antibiotic.ru](http://www.antibiotic.ru)



# Актуальные вопросы дифференциальной диагностики крапивницы

Е.Ю. Борзова<sup>1</sup>, С.О. Салугина<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Елена Юрьевна Борзова, eborzova@gmail.com

*Крапивница представляет собой гетерогенную группу заболеваний, основным симптомом которых является волдырь и/или ангиоотек. Актуальность проблемы дифференциальной диагностики при хронической спонтанной крапивнице обусловлена необходимостью верификации диагноза перед назначением генно-инженерной терапии моноклональными анти-IgE-антителами, а также в случае ее неэффективности. В типичных ситуациях диагностика крапивницы не вызывает затруднений у клиницистов. Однако при атипичных проявлениях заболевания возникают сложности дифференциальной диагностики, обусловленные вариабельностью клинических проявлений, сложными междисциплинарными аспектами патологии и недостаточной информированностью практикующих врачей о редких заболеваниях и синдромах, протекающих с уртикарными или уртикароподобными высыпаниями. Перечислены отличительные особенности заболеваний, сопровождаемых уртикарными элементами или имитирующих крапивницу. Представлен дифференциально-диагностический алгоритм при атипичных характеристиках уртикарных высыпаний, а также при сочетании крапивницы и лихорадки, крапивницы и суставного синдрома, крапивницы и гипотензии и/или внезапной гиперемии кожных покровов. Особое внимание уделено принципам диагностики и генно-инженерной биологической терапии аутовоспалительных заболеваний. В перспективе повышение точности фенотипирования и дифференциальной диагностики крапивницы возможно при сочетании клинического обследования, лабораторных и гистологических исследований с геномными и постгеномными технологиями.*

**Ключевые слова:** крапивница, дифференциальный диагноз, междисциплинарная проблема, аутовоспалительные заболевания, генно-инженерная биологическая терапия

**Т**ермин «крапивница» используется для описания гетерогенной группы заболеваний, симптомом которых является волдырь и/или ангиоотек [1]. Медико-социальное значение крапивницы обусловлено достаточно высокой распространенностью (1–5% населения), поражением лиц преимущественно трудоспособного возраста (20–40 лет), выраженным снижением качества жизни пациентов и значительны-

ми затратами здравоохранения [2]. В связи с актуальностью проблемы в последние годы реализованы отечественные и международные инициативы, направленные на оптимизацию диагностики и ведения больных крапивницей. Ежегодно 1 октября проводится Всемирный день крапивницы, получивший широкое освещение в прессе. В Российской Федерации в 2016 г. утверждены Федеральные клинические рекомендации по диагнос-

тике и лечению крапивницы [3]. В декабре 2016 г. в Университете Charité в Берлине состоялся Третий GA2LEN Всемирный форум крапивницы (GUF2016) с участием свыше 300 специалистов из более чем 50 стран мира с целью обновления международных согласительных документов по диагностике и лечению крапивницы. В классических случаях диагноз крапивницы не вызывает затруднений и устанавливается при сборе анам-



неза и физикальном обследовании пациента. Однако клинические ситуации, требующие дифференциальной диагностики крапивницы с другими заболеваниями, в том числе аутовоспалительными, нередко представляют диагностические трудности для практикующих врачей. Вариабельность клинических проявлений, сложные междисциплинарные аспекты дифференциального диагноза и недостаточная информированность врачей о редких заболеваниях, сопровождающихся крапивницей, могут приводить к ошибочным диагнозам и несвоевременному назначению адекватной терапии.

Вопрос дифференциальной диагностики крапивницы приобрел особую актуальность с внедрением в клиническую практику генно-инженерной биологической терапии при хронической спонтанной крапивнице (ХСК). Генно-инженерная биологическая терапия (ГИБП) является высокотехнологичным и высокозатратным методом лечения ХСК, поэтому должна проводиться пациентам с подтвержденным диагнозом. В сложных клинических случаях при возникновении подозрений необходимо исключить другую патологию до назначения ГИБП. Кроме того, при неэффективности биологической терапии необходимы ревизия диагноза ХСК и проведение тщательного дифференциального диагноза.

Разработка инновационных диагностических технологий в эру персонализированной медицины ставит новые вопросы в области дифференциальной диагностики крапивницы [4]. Представляется актуальным изучение роли геномных и постгеномных исследований с целью верификации диагноза, фенотипирования, дифференциальной диагностики и персонализированной терапии крапивницы [5].

### Принципы дифференциальной диагностики крапивницы

Своевременность дифференциальной диагностики крапивницы является основополагающим условием ведения пациентов. Ранняя диагностика ряда заболеваний,

сопровождающихся крапивницей, позволяет своевременно начать патогенетически обусловленную терапию и предупредить осложнения. При дифференциальной диагностике целесообразно применение современных методов обследования. Например, недостаточная информативность рутинных гистологических методов в ряде случаев способна привести к ошибочным диагнозам. В таких случаях применение дополнительных методов исследования (иммуногистохимическое исследование, генотипирование) позволяет уточнить вероятность того или иного диагноза.

Учитывая наличие переходных форм между крапивницей и уртикарным васкулитом (УВ), иногда уточнить диагноз можно только при динамическом наблюдении пациентов. Нередко вопрос о необходимости дифференциальной диагностики крапивницы возникает при резистентности к проводимой терапии. Таким образом, клиническая эффективность антигистаминных препаратов или ГИБП также может иметь диагностическое значение.

При проведении дифференциальной диагностики крапивницы имеет значение своевременное применение биопсии пораженной кожи и дополнительных методов для ранней диагностики заболеваний, имитирующих крапивницу. В перспективе методы дифференциальной диагностики будут дополнены мультиплексными исследованиями аутореактивности к аутоантигенам и методами геномных и постгеномных исследований.

Дифференциальный диагноз крапивницы является междисциплинарной проблемой и проводится с участием аллергологов, дерматологов, ревматологов и инфекционистов. Междисциплинарный диалог позволяет дифференцировать коморбидность у больных ХСК от крапивницы, являющейся симптомом другого заболевания. Кроме того, необходимо помнить, что в отдельных случаях возможно сочетание нозологий у одного и того же пациента. Тщательный анализ клинических ассоциаций у отде-

льного пациента и междисциплинарный подход имеют значение для верификации диагноза и оптимизации терапии.

### Клинические особенности крапивницы и показания к дифференциальной диагностике

Основным симптомом крапивницы является волдырь, который представляет собой ограниченный поверхностный отек сосочкового слоя дермы. У большинства пациентов волдыри сочетаются с отеками глубоких слоев дермы или подслизистого слоя – ангиоотеками. У некоторых пациентов ангиоотеки, без волдырей, могут быть единственным проявлением заболевания.

Волдыри при крапивнице могут быть от бледно-розового до ярко-красного цвета. По мере развития элементов отмечается более бледный центр волдыря с гиперемизированной периферией. У больных крапивницей размеры волдырей варьируют от нескольких миллиметров до десятков сантиметров. При распространенных высыпаниях возможно слияние уртикарных элементов с формированием гигантской крапивницы. Уртикарные высыпания сопровождаются зудом. При интенсивном зуде у пациентов нарушается сон.

Для крапивницы характерен монорфный характер высыпаний: кожный процесс представлен только уртикарными высыпаниями. При разрешении волдырей не формируются вторичные элементы. При крапивнице волдыри бесследно разрешаются в течение суток.

Ангиоотеки – бледные ограниченные отеки подкожного слоя дермы или подслизистого слоя. Ангиоотеки преимущественно возникают в области лица, кистей, стоп и гениталий. При крапивнице ангиоотеки также бесследно исчезают в течение 24–36 часов.

При дифференциальной диагностике крапивницы необходимо обращать внимание на атипичные характеристики уртикарных высыпаний [6]. Для них характерно длительное персистирование – свыше 24 часов. В клинической практике для уточнения длительности



персистирования отдельных волдырей пациента просят обвести маркером границы высыпаний на ограниченном участке тела и зафиксировать время их разрешения. Фиксированные высыпания не являются крапивницей.

Атипичные уртикарные высыпания сопровождаются преимущественно жжением и болезненностью, в меньшей степени зудом. В некоторых случаях зуд полностью отсутствует. Для атипичных уртикарных высыпаний характерно разрешение с формированием гиперпигментаций, гемосидеринового окрашивания, петехий. Атипичной характеристикой также является сочетание волдырей с другими первичными элементами сыпи. Например, уртикарный васкулит может протекать с формированием как волдырей, так и отдельных буллезных элементов [7].

При выраженных высыпаниях больные крапивницей могут отмечать слабость, недомогание. У некоторых из них возможны озноб и лихорадка. Однако выраженная длительная лихорадка несвойственна крапивнице и требует проведения дифференциальной диагностики с уртикарным васкулитом, заболеваниями соединительной ткани и аутоиммунными заболеваниями (АВЗ). Некоторые пациенты с крапивницей могут предъявлять жалобы на уртикарные высыпания в сочетании с внезапными эпизодами покраснения лица и верхней половины туловища, гипотензию, обмороки и диспепсические проявления. Такие клинические ситуации необходимо дифференцировать с анафилаксией, системным мастоцитозом и синдромом моноклональной активации тучных клеток.

Внимательный осмотр пациента, фотографии кожного процесса, анализ характеристик высыпаний и анамнестических данных позволяют своевременно выявить атипичные характеристики уртикарных высыпаний у пациентов. Таким больным проводится дифференциальная диагностика крапивницы с широким спектром заболеваний, которые сопровожда-

ются уртикарными высыпаниями. Дифференциальная диагностика крапивницы также должна проводиться у пациентов с тяжелым торпидным течением заболевания и неэффективностью проводимой терапии.

#### **Дифференциальная диагностика крапивницы с заболеваниями, сопровождающимися уртикарными высыпаниями**

Для дифференциальной диагностики крапивницы практическому врачу важно знать особенности клинической картины и течения заболеваний, сопровождающихся уртикарными высыпаниями.

*Уртикарный васкулит* диагностируется примерно у 10% пациентов, обследованных по поводу ХСК [8]. УВ характеризуется рецидивирующими уртикарными высыпаниями и гистопатоморфологическими признаками лейкоцитокластического васкулита с преимущественным поражением посткапиллярных венул. Волдыри при УВ сопровождаются пурпурой, резидуальным гемосидериновым окрашиванием, иногда гиперпигментацией. Волдыри сохраняются более 24 часов. Зуд не характерен, чаще беспокоят жжение и болезненность. При УВ помимо уртикарных элементов могут наблюдаться ангиоотек, *livedo reticularis*, иногда буллы [7, 9]. Наряду с кожными симптомами пациенты иногда отмечают лихорадку, недомогание, миалгию и артралгии. Нередко кожные элементы при УВ внешне неотличимы от высыпаний при ХСК. Для подтверждения диагноза УВ требуется гистологическое исследование биоптата пораженной кожи. Типичными гистологическими признаками УВ являются лейкоцитарная (преимущественно нейтрофильная) инфильтрация, фрагментированные лейкоциты (лейкоцитоклазия), фибриновые отложения в сосудистой стенке и вокруг сосудов, поврежденные и отечные эндотелиальные клетки посткапиллярных венул и экстравазация эритроцитов [8]. С помощью иммунофлуоресцентной микроскопии визуализируют отло-

жения иммуноглобулинов и компонентов комплемента вокруг кровеносных сосудов у большинства больных УВ [7, 8]. Хронический УВ необходимо отличать от нейтрофильной крапивницы, не ассоциированной с васкулитом. Лечение больных УВ разнообразно – от  $H_1$ -антигистаминных препаратов до иммунодепрессантов в зависимости от тяжести заболевания.

В некоторых случаях крапивницу необходимо дифференцировать с *буллезным пемфигоидом* [10]. Чаще болеют пациенты после 60 лет. В начале заболевания на продромальном (небуллезном) периоде заболевания клинические проявления разнообразны и могут включать волдыри, что способно привести к диагностическим ошибкам [11]. Такие элементы могут быть единственным проявлением заболевания на протяжении нескольких месяцев. На буллезной стадии заболевания наблюдаются везикулезные и буллезные высыпания. На этой стадии нередко встречаются уртикарные бляшки с кольцевидными и фигурными очертаниями. Возможна уртикарная форма буллезного пемфигоида с уртикарными бляшками как единственным проявлением заболевания. При уртикарной форме заболевания не исключена трансформация в генерализованную буллезную форму [11]. *Многоформная экссудативная эритема* – острое заболевание кожи и слизистых оболочек, характеризующееся полиморфными высыпаниями и имеющее тенденцию к сезонности высыпаний и рецидивирующему течению [12]. В клинической картине наблюдаются полиморфные элементы, включая пятна, папулы, везикулы. Характерны высыпания в форме мишени. Типична локализация высыпаний в области тыльной поверхности кистей, ладоней, стоп, лица, коленей и предплечий. У большинства пациентов поражаются слизистые оболочки. При ознакомлении с анамнезом необходимо уточнить взаимосвязь с герпетической или микоплазменной инфекцией или приемом лекарственных препаратов (сульфаниламиды, нестероидные про-



тивовоспалительные препараты (НПВП), тетрациклин, пенициллин и др.) [12].

Дифференциальная диагностика *T*-клеточной лимфомы кожи и крапивницы может представлять трудности в связи с полиморфизмом клинической картины *T*-клеточной лимфомы, способной имитировать различные хронические заболевания кожи [13]. *T*-клеточная лимфома характеризуется клональной *T*-клеточной пролиферацией. *T*-клеточная лимфома нередко манифестирует распространенным кожным зудом. На ранних стадиях заболевания кожные инфильтраты, разрешающиеся в течение 24–48 часов и сопровождающиеся зудом, иногда ангиоотекотом, могут интерпретироваться как крапивница [14]. Сложность диагностики *T*-клеточной лимфомы также обусловлена гистологическими признаками неспецифического хронического воспаления и реактивного лимфаденита на ранних стадиях заболевания [15]. Для своевременной диагностики используют иммунофенотипирование и генотипирование для выявления клональных *T*-лимфоцитов.

**Пигментная крапивница** (также известная как макулопапулезная форма кожного мастоцитоза) – наиболее распространенная форма кожного мастоцитоза. Пигментная крапивница характеризуется красно-коричневыми макулами и папулами, при механическом раздражении которых формируется волдырь (синдром Дарье) [16]. У некоторых пациентов также наблюдается уртикарный дермографизм на внешне неизменной коже.

В основном пигментной крапивницей болеют дети. Манифестация до года наблюдается в 80% случаев [16]. Прогноз заболевания благоприятный. Как правило, симптомы разрешаются в подростковом возрасте [17]. В типичных случаях диагноз не вызывает затруднений у опытных специалистов, тем не менее в ряде клинических ситуаций возникает необходимость в дифференциальной диагностике с крапивницей [17]. Например, на ранних этапах заболевания высы-

пания могут напоминать волдыри, но более стойкие и в большей степени гиперпигментированные, чем эритематозные [17]. Со временем высыпания приобретают бурое окрашивание. Гиперпигментации могут сохраняться достаточно длительно, затем бледнеют.

Системные симптомы связаны с высвобождением медиаторов тучных клеток и при пигментной крапивнице присутствуют не всегда. Системные проявления обычно характеризуются гиперемией, зудом, уртикарными элементами (отеком и покраснением кожных высыпаний пигментной крапивницы), эпизодами внезапного покраснения лица и верхней части туловища, тахикардией, рвотой, обмороками и шоком. Подобные симптомы могут провоцироваться применением радиокаонтрастных средств, опиатов, общей анестезией и ужалением перепончатокрылых насекомых [16].

Диагноз пигментной крапивницы устанавливается на основании характерных клинических проявлений (типичные макулопапулезные высыпания и выраженный симптом Дарье) и результатов гистологического и иммуногистохимического исследований биоптатов пораженной кожи. В биопсийном материале наблюдается 10–20-кратное увеличение количества тучных клеток в области высыпаний при окрашивании толудином синим, по Романовскому – Гимзе, определяется активность хлорацетилэстеразы [16]. Необходимо отметить, что при ХСК наблюдается трехкратное увеличение количества тучных клеток в биоптатах кожи [18]. При дифференциальной диагностике необходимо учитывать типичное отсутствие воспалительных инфильтратов в дерме, за исключением небольшого количества эозинофилов в редких случаях. Иммуногистохимическое исследование триптазы в биоптатах кожи считается предпочтительным для диагностики мастоцитоза. При обширном поражении кожи (более 50% поверхности тела) и высокой плотности высыпаний в наиболее пораженной области у пациентов

могут наблюдаться органомегалия, повышение триптазы в сыворотке и изменения в аспиратах костного мозга [16]. Пациенты только с кожным мастоцитозом обычно имеют уровень триптазы менее 14 нг/мл [16]. Иногда повышение триптазы наблюдается у ряда пациентов с ХСК. В спорных ситуациях может потребоваться определение *c-kit*-мутации в биоптатах кожи и/или костного мозга.

Ранняя локализованная форма *клещевое боррелиоза* (болезнь Лайма) способна манифестировать мигрирующей эритемой, которую необходимо дифференцировать от крапивницы [19]. Мигрирующая эритема является характерным кожным симптомом ранней стадии болезни Лайма. Мигрирующая эритема может сопровождаться зудом или жжением. На ранней стадии клещевого боррелиоза у пациентов наблюдаются невыраженный интоксикационный синдром, катаральные явления и увеличение региональных лимфатических узлов, близких к входным воротам инфекции. При мигрирующей эритеме гистологическая картина в биопсийном материале представлена поверхностными или диффузными лимфоцитарными инфильтратами с привлечением плазматических клеток и может иметь некоторое сходство с гистологическими изменениями при крапивнице. Нередко мигрирующая эритема остается нераспознанной, что приводит к ошибочным диагнозам [20].

При диагностике болезни Лайма анамнестические данные могут указывать на факт пребывания в эндемических опасных зонах [20]. Серологическая диагностика клещевого боррелиоза характеризуется недостаточной информативностью, поскольку инфицирование *Borrelia burgdorferi* может протекать без формирования специфических антител [21]. В связи с этим целесообразно проведение ПЦР-диагностики для выявления возбудителя в биопсийном материале, периферической крови и синовиальной жидкости. Ранняя диагностика болезни Лайма и адекватная антибиотикотерапия имеют решающее значение для пре-



дупреждения рецидивов и поздних осложнений заболевания.

*Полиморфные высыпания беременных* (известные еще как зудящие уртикарные папулы и бляшки беременных) характеризуются возникновением на коже интенсивно зудящих отечных эритематозных папул и бляшек. Высыпания чаще возникают у первородящих в третьем триместре беременности и разрешаются на 7–10-е сутки после родов [22]. Высыпания преимущественно локализируются в области живота, бедер и ягодиц, часто – в области стрий. Гистологические изменения в биопсийном материале включают спонгиоз, отек сосочкового слоя дермы и периваскулярную лимфоцитарную инфильтрацию [23].

*Фиксированные лекарственные высыпания* характеризуются возникновением высыпаний с одной и той же локализацией при повторном применении причинно-значимого лекарственного средства. Причинами фиксированных высыпаний могут быть НПВП, сульфаниламиды и другие препараты [24]. Трудности в дифференциальной диагностике с крапивницей нередко обусловлены эволюцией кожных элементов при фиксированных лекарственных высыпаниях, которые на разных этапах могут напоминать уртикарные. Начальные элементы представлены пятнами темно-красного цвета с синюшным оттенком, которые способны прогрессировать в папулу или бляшку, иногда приводят к образованию пузыря. По мере разрешения высыпаний центр кожных элементов становится сероватого цвета, и регресс высыпаний происходит от центра к периферии с формированием гиперпигментации [24]. При разрешении элементы приобретают коричневую окраску и форму колец и гирлянд и могут напоминать уртикарные элементы. Высыпания сопровождаются зудом и жжением и способны персистировать до трех недель. При дифференциальной диагностике ведущее значение отводится сбору фармакологического анамнеза и тщательному физикальному обследованию.

*Аутоиммунный прогестероновый дерматит* встречается редко и характеризуется полиморфными высыпаниями, которые возобновляются циклически каждый месяц в лютеиновую фазу менструального цикла и спонтанно разрешаются во время менструации [25]. Нередко высыпания представлены уртикарными элементами. Считается, что в основе патогенеза лежит гиперчувствительность к прогестерону. Обострение заболевания может наблюдаться при использовании оральных контрацептивов, содержащих прогестерон. Отмечено увеличение частоты случаев аутоиммунного прогестеронового дерматита при экстракорпоральном оплодотворении [25]. Десенсибилизация к прогестерону описана как метод терапии аутоиммунного прогестеронового дерматита [25].

*Ретикулярный эритематозный муциноз* – редкое заболевание, возникающее у женщин среднего возраста и отличающееся возникновением эритематозных пятен, узелков и бляшек, располагающихся в виде сетчатых фигур [26]. У некоторых пациентов наблюдаются уртикарноподобные пятна и папулы, требующие дифференциальной диагностики с крапивницей. Характерна локализация высыпаний на груди, верхних отделах живота и спине. При гистологическом исследовании биоптата кожи наблюдаются периваскулярные и перифолликулярные лимфоцитарные инфильтраты и отложения муцина между коллагеновыми волокнами в сосочковой части дермы и верхних слоях сетчатой части дермы [26]. Дифференциальный диагноз с крапивницей проводится на основании характерных клинических проявлений в сочетании с гистологическими признаками.

При сочетании крапивницы и лихорадки у пациентов необходимо проводить дифференциальную диагностику с системными заболеваниями соединительной ткани и АВЗ, включая криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС) и синдром Шнитцлера.

Уртикарные и уртикарноподобные высыпания часто встречаются при *системной красной волчанке* (СКВ) и считаются кожными проявлениями СКВ, особенно в активную фазу заболевания. ХСК может быть одним из первых симптомов СКВ и на десять лет предшествовать ее манифестации [27]. По мнению некоторых авторов, ХСК может указывать на тяжелое течение и неблагоприятный прогноз СКВ [27].

При систематическом анализе 42 исследований установлено, что коморбидность ХСК и СКВ у взрослых варьируется от 0 до 21,9%, а коморбидность УВ и СКВ – от 0 до 20% [27]. У детей с СКВ ХСК наблюдается в 0–1,2% случаев. Данных о частоте выявления СКВ среди пациентов с ХСК в настоящее время недостаточно. При ретроспективном анализе 12 778 взрослых пациентов с ХСК выявлено, что больные ХСК имеют значительно более высокий риск развития СКВ (отношение шансов 14,6;  $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой [28]. Оказалось, что риск развития СКВ у женщин с ХСК в 26,7 раза выше, чем у женщин контрольной группы.

Механизмы взаимосвязи ХСК и СКВ остаются недостаточно изученными. Новые сведения о патогенезе IgG- и IgE-опосредованной аутореактивности указывают на воспаление, аутоиммунитет, активацию системы комплемента и коагуляционного каскада как общие звенья патогенеза ХСК и СКВ [27]. Диагностика СКВ у больных с хроническими уртикарными или уртикарноподобными высыпаниями может вызывать трудности у клиницистов. Больные ХСК с подозрением на СКВ обычно находятся под наблюдением аллергологов и дерматологов. Вариабельность клинических проявлений, слабо выраженные общие симптомы и малоинформативные лабораторные тесты затрудняют своевременную диагностику СКВ у пациентов с уртикарными или уртикарноподобными высыпаниями [29]. Сочетание кожного процесса с артралгиями, общим недомоганием





и умеренной лейкопенией имеет значение в диагностике СКВ у этих пациентов. Длительная непрерывная или волнообразная лихорадка в сочетании с суставным синдромом и кожным процессом должны вызывать подозрения о СКВ [29]. Таким образом, динамическое наблюдение, комплексное обследование и междисциплинарное ведение пациента совместно с ревматологом необходимы для своевременной диагностики СКВ у данной группы пациентов.

Уртикарные высыпания являются одним из ключевых симптомов некоторых аутовоспалительных заболеваний, изучению которых в последние годы врачи различных специальностей, в частности ревматологи, уделяют особое внимание. АВЗ представляют собой большую гетерогенную группу редких, часто генетически детерминированных состояний, которые проявляются периодическими приступами воспаления и манифестируют лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматическую, в отсутствие аутоиммунных или инфекционных причин [30]. В основе развития АВЗ лежат процессы аутовоспаления, о котором впервые заговорили D. Kastner и O' Shea в конце XX в. [31]. Мутации в определенных генах приводят к дисфункции естественного врожденного иммунитета, гиперпродукции провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкина (ИЛ) 1-бета, и развитию вследствие этого клинических и лабораторных признаков системного воспаления (асептическое воспаление кожи, слизистых и серозных оболочек, суставов, глаз, повышенные скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), SAA и других острофазовых белков). В одной из современных классификаций АВЗ, представленной в литературе, выделена группа АВЗ, при которых системное воспаление сочетается с уртикарными высыпаниями [32]. Говоря о кожных проявлениях, в первую очередь следует остановиться на группе КАПС.

КАПС представляют собой группу редких врожденных АВЗ, которая включает в себя:

- ✓ семейный холодовой аутовоспалительный синдром/семейную холодовую крапивницу (familial cold autoinflammatory syndrome/familial cold urticaria – FCAS/FCU);
- ✓ синдром Макла – Уэллса (Muckle – Wells syndrome – MWS);
- ✓ хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мульти-системное воспалительное заболевание (chronic infantile onset neurologic cutaneous articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease – CINCA/NOMID) [33–35].

Частота встречаемости составляет около 1 на 1 млн, что делает эти заболевания истинно орфанными. Все три представителя данной группы обусловлены мутацией гена NLRP3 (CIAS1), расположенного на длинном плече первой пары хромосом и кодирующего белок криптопин. Тип наследования – аутосомно-доминантный.

Перечисленные синдромы характеризуются ранним началом, как правило, на первом году жизни, рецидивирующей или персистирующей лихорадкой, уртикарной сыпью, широким спектром поражения суставов от артралгий до рецидивирующего и персистирующего артрита при тяжелых вариантах, а также (для MWS и CINCA/NOMID) поражением центральной и периферической нервной системы. Основным осложнением является амилоидоз, развивающийся вследствие хронического воспаления, который нередко является причиной гибели пациентов.

FCAS/FCU был впервые описан в 1940 г. R. Kile и H. Rusk [36], генетическая мутация открыта в 2001 г. [37]. Заболевание проявляется провоцируемыми воздействием холода эпизодами лихорадки, сыпи по типу крапивницы и артралгиями, иногда отмечаются конъюнктивит, головная боль. Симптомы возникают через один-два часа после воздействия холода, достигают пика через 6–8 часов после начала



Рис. 1. Кожные проявления у пациентов с MWS

и исчезают через 24 часа. Эпизоды чаще имеют место в холодное время года. Дебют заболевания в 95% случаев – в первые полгода жизни, часто с рождения. Случаи амилоидоза при FCAS/FCU исключительно редки (2–4%) [34, 36].

MWS является промежуточным по тяжести представителем КАПС и впервые был описан в 1962 г. T. Muckle и M. Wells [37]. Генетическая мутация открыта одновременно с FCAS в 2001 г. MWS характеризуется повторяющимися эпизодами лихорадки и уртикарной сыпи (рис. 1), ассоциированными с суставными и глазными проявлениями. Дебют заболевания, как правило, в детском возрасте, но не исключен и во взрослом состоянии. Суставной синдром варьируется от коротких эпизодов артралгий до рецидивирующих артритов крупных суставов. Частым симптомом атак является конъюнктивит, эписклерит или иридоциклит [34, 35]. Заболевание может протекать в виде повторяющихся эпизодов, однако нередко длительно персистирует. Нейросенсорная глухота развива-



Рис. 2. Кожные проявления у пациентов с синдромом CINCA/NOMID

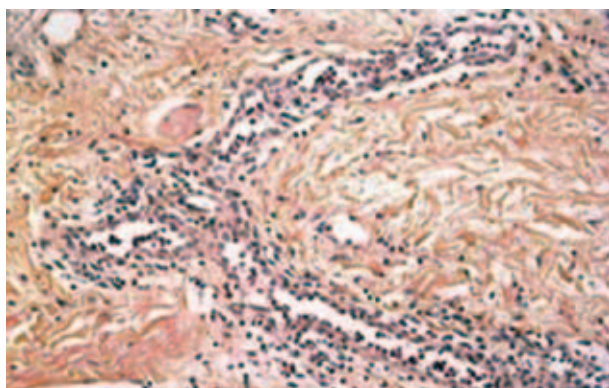


Рис. 3. Гистологическая картина при КАПС: периваскулярная нейтрофильная инфильтрация без васкулита, без типичной лимфоцитарной и эозинофильной инфильтрации



Рис. 4. Динамика сыпи на фоне лечения ИЛ-1 ингибитором у пациента с MWS (А – до лечения, Б – на фоне лечения)

ется в 50–70% случаев, чаще в подростковом или молодом взрослом возрасте, и является одним из кардинальных диагностических признаков заболевания. Имеется описание семей с повторными случаями MWS, в том числе в России [38, 39]. АА-амилоидоз развивается у 20–40% пациентов. CINCA/NOMID-синдром является наиболее тяжелой формой КАПС. Впервые описан в 1973 г. J. Lorber, в 1980-е гг. представлен А.М. Priour

и С. Griscelli, а также D. Goldsmith как определенный клинический тип заболевания [40]. Ассоциация с NLRP3(CIAS1)-геном была обнаружена в 2002 г. Большинство случаев CINCA/NOMID встречались спорадически. Клинические проявления CINCA/NOMID-синдрома дебютируют уже на первом году жизни, во многих случаях – с рождения. Визитной карточкой CINCA/NOMID наряду с лихорадочным синдромом является триада, отражающая вовлечение в процесс трех больших систем организма: кожи, суставов и центральной нервной системы (ЦНС). Лихорадка часто ежедневная, рецидивирует на протяжении болезни и не бывает эпизодической, в редких случаях отсутствует [32, 34, 35, 40, 41]. Уртикарная сыпь, иногда с первых дней жизни, в отличие от других синдромов способна персистировать в течение длительного времени практически постоянно, может быть макулезно-папулезной (рис. 2). Поражение ЦНС имеет место почти у всех больных и может проявляться хроническим асептическим менингитом (90%). Более поздние неврологические нарушения включают повышение внутричерепного давления, приводящее к позднему закрытию переднего родничка, развитию гидроцефалии, отмечается задержка умственного развития и формирования высших когнитивных функций (70%). Типичный симптом, как и при MWS, – нейросенсорная глухота (75%), развивающаяся уже на ранних сроках заболевания. Характерным и частым является поражение суставов, у 2/3 пациентов в виде артралгий или транзиторного неэрозивного артрита. У 1/3–1/2 больных уже к двум годам жизни развивается тяжелая инвалидизирующая артропатия. Офтальмологические проявления включают конъюнктивит, передний (50%) или задний (20%) увеит, может развиваться атрофия зрительного нерва, приводящая к снижению зрения у 25% и слепоте у половины больных. Прогноз у пациентов с синдромом CINCA/NOMID крайне неблагоприятный. Смертность в подростковом возрасте составля-

ет около 20%, в основном из-за развития инфекционных осложнений или неврологических нарушений. Основным осложнением и причиной гибели пациентов является АА-амилоидоз, который у 20% развивается уже к 20 годам.

Для всех трех синдромов характерны практически постоянно, на протяжении всей жизни, сохраняющиеся кожные высыпания, однако они не являются аллергическими, их называют уртикароподобными или «псевдокрапивницей» [34]. Изменения, выявляемые при морфологическом исследовании кожи, характеризуются периваскулярной инфильтрацией нейтрофильного характера, отеком дермы, отсутствием признаков васкулита, тучных клеток и продуктов их деградации (рис. 3).

Важным дифференциально-диагностическим признаком служит повышение уровня острофазовых показателей (СОЭ, СРБ, SAA, лейкоцитоз). Аутоантитела (АНФ, РФ, АЦЦП и др.) не выявляются. Окончательно диагноз устанавливается с помощью молекулярно-генетической диагностики: типирование гена NLRP3.

Единственными эффективными препаратами для лечения КАПС являются ГИБП – ИЛ-1 ингибиторы (анакинра, рилонацепт, канакинумаб) (рис. 4).

Еще одним заболеванием, требующим включения в дифференциально-диагностический поиск при наличии ярких кожных высыпаний, является синдром Шнитцлера (СШ), который по своим проявлениям очень напоминает КАПС, в первую очередь MWS. СШ – редкое АВЗ, относящееся к группе полигенных или мультифакториальных заболеваний (генетическая мутация не найдена), характеризуется рецидивирующими кожными уртикарными высыпаниями в сочетании с моноклональной гаммопатией, ассоциированными с клиническими и биологическими признаками воспаления и риском развития АА-амилоидоза и лимфопролиферативных заболеваний [43, 44]. Частота встречаемости СШ является орфанной, в мире описа-



но всего около 250 больных [43]. В России также имеется немногочисленный опыт диагностики этого заболевания врачами различных специальностей – аллергологами-иммунологами, дерматологами, ревматологами, гематологами [44]. Патогенез СШ пока не совсем ясен. Одна из гипотез предполагает отложение IgM-парапротеина, приводящее к образованию иммунных комплексов и активации комплемент-каскада, что лежит в основе кожных проявлений СШ. Активно обсуждаются аутовоспалительные механизмы развития болезни [43, 45]. Кожные уртикарные высыпания обычно являются первым и основным симптомом болезни, локализуются на туловище, конечностях, ладонях и подошвах, в области головы и шеи, сохраняются в течение 12–24 часов, могут исчезать или сохраняться постоянно (рис. 5). К проявлениям системного воспаления при данном заболевании относятся также рецидивирующая лихорадка, боли в костях, мышцах, артралгии/артрит, лимфаденопатия, гепато- или спленомегалия, повышение уровня острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, SAA). Моноклональная IgM-гаммопатия является биологическим маркером болезни. При морфологическом исследовании кожи выявляется периваскулярная нейтрофильная инфильтрация в отсутствие лейкоцитокластического васкулита, характерного для истинного уртикарного васкулита, отека дермы (рис. 6) [43, 44, 46]. В лечении СШ используют, в частности, НПВП, глюкокортикостероиды (ГК), колхицин. Но они эффективны какой-то период времени и стойкой ремиссии не обеспечивают. В ряде публикаций показана эффективность ИЛ-1 ингибитора анакинры [45, 47]. Имеется также успешный зарубежный и российский опыт применения канакинумаба у больных СШ, который демонстрирует стойкое исчезновение сыпи (рис. 7), других воспалительных признаков, в том числе нормализацию уровня острофазовых маркеров [48, 49]. Однако на сегодняшний момент СШ не является официаль-

но зарегистрированным для терапии ингибиторами ИЛ-1, поэтому требуется дальнейшее изучение данной опции лечения у таких пациентов.

**Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита)** характеризуется лихорадкой, нейтрофильным лейкоцитозом и кожными высыпаниями в виде болезненных отечных узлов или папул красно-фиолетового цвета [50]. При слиянии элементов образуются бляшки неправильной формы с четкими границами. При разрешении кожа в центре элементов приобретает нормальный вид, и высыпания приобретают кольцевидную или дугообразную форму. Появлению высыпаний предшествуют лихорадка до 39–40 °С, недомогание. Динамика высыпаний характеризуется ухудшением высыпаний в течение нескольких недель с постепенным разрешением элементов. В периферической крови наблюдаются лейкоцитоз более 10000/мм<sup>3</sup>, увеличение количества нейтрофилов, повышение СОЭ и СРБ [50]. При гистологическом исследовании характерными признаками являются выраженная нейтрофильная инфильтрация дермы с образованием лейкоцитоклазии и значительный отек эпидермиса и сосочкового слоя дермы. Синдром Свита необходимо отличать от нейтрофильной крапивницы и УВ. Терапия проводится ГКС. При сочетании крапивницы и приступов внезапной гиперемии лица и верхней половины туловища дифференциально-диагностические мероприятия должны быть направлены на исключение анафилаксии, системного мастоцитоза, синдрома моноклональной активации тучных клеток и карциноидного синдрома.

**Системный мастоцитоз** характеризуется накоплением тучных клеток в коже, костях и висцеральных оболочках и обусловлен D816V-мутацией в KIT-гене рецептора тирозинкиназы [51]. Данная мутация приводит к постоянной активации тирозинкиназы и неконтролируемой пролиферации тучных клеток [51]. При системном мас-



Рис. 5. Кожные проявления у пациентов с синдромом Шнитцлера

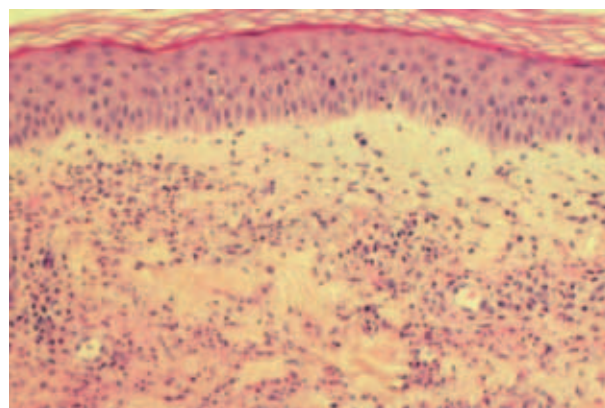


Рис. 6. Гистологическая картина синдрома Шнитцлера – нейтрофильная инфильтрация дермы без васкулита и значительного отека

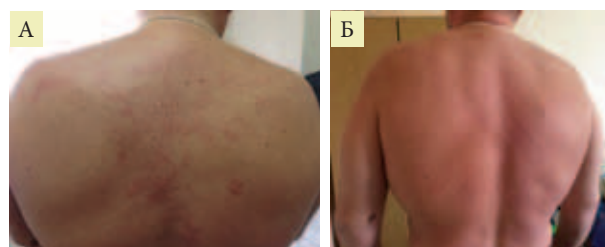


Рис. 7. Купирование кожной симптоматики у пациента с СШ на фоне лечения канакинумабом (А – до начала лечения, Б – на фоне лечения)

тоцитозе наблюдаются внезапное покраснение кожи, особенно лица и верхней части туловища, крапивница, тошнота, рвота, предобморочные и обморочные состояния, анафилаксия [52].

Данные симптомы могут возникать спонтанно или после воздействия характерных триггеров (морфина, кодеина, алкоголя или трения больших участков кожи) [51]. Диагностические сложности могут возникать при симптомах, провоцируемых неспецифически-



ми факторами (прием НПВП, холод, контакт с водой), что можно трактовать как острую эпизодическую или хроническую крапивницу [17]. В дифференциальной диагностике имеют значение повышенный уровень триптазы, характерная клиническая картина и исследование биоптата костного мозга для выявления мутации D816V в KIT-гене рецептора тирозинкиназы [51].

*Синдром моноклональной активации тучных клеток* характеризуется:

- симптомами, обусловленными высвобождением медиаторов тучных клеток;
- клональностью тучных клеток, доказанной путем выявления aberrантной популяции тучных клеток, экспрессирующих CD2/CD25, при биопсии костного мозга и/или мутации D816V в KIT-гене рецептора тирозинкиназы [51].

Между тем у пациентов с синдромом моноклональной активации тучных клеток не увеличено количество реактивных тучных клеток и не повышена пролиферация тучных клеток [51]. У таких пациентов не выполняются диагностические критерии для системного мастоцитоза. Термин «синдром моноклональной активации тучных клеток» используют в практике с 2007 г. [51]. Клинически у пациентов наблюдаются рецидивирующие анафилактические эпизоды с гипотензией и обмороками, возникающие без видимых причин (идиопатическая анафилаксия) или после ужаления перепончатокрылых насекомых. Диагноз подтверждается с помощью биопсии костного мозга с проведением иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований.

*Карциноидный синдром* наблюдается примерно у 10% пациентов с карциноидными опухолями с локализацией в желудочно-кишечном тракте, реже в легких и редко в репродуктивной системе [52]. Карциноидный синдром сочетается с симптомами внезапно-покраснения (особенно лица

и верхней половины туловища), тяжелой гипотензией, тахикардией, бронхоспазмом, абдоминальными болями и диареей [52, 53]. Карциноидный синдром диагностируется при исследовании суточной экскреции 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче – главного метаболита серотонина. Уровень 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче повышен у пациентов с карциноидным синдромом в отличие от нормального уровня у больных мастоцитозом. По определению EAACI/GA2LEN/EDF/WAO (2013 г.) у ряда больных крапивницей симптомы заболевания представлены изолированными ангиоотеками [1]. Дифференциальная диагностика изолированных ангиоотеков подробно рассмотрена в недавних публикациях [54, 55].

#### **Алгоритм дифференциальной диагностики крапивницы в клинической практике**

У большинства пациентов диагноз крапивницы не вызывает затруднений с учетом данных физикального обследования, анамнестических данных, результатов провокационных тестов и лабораторного обследования. Однако при обследовании в ряде случаев у врачей возникают диагностические сложности.

Прежде всего важно разграничить типичные и атипичные характеристики уртикарных высыпаний с целью дифференциальной диагностики с УВ. Наиболее частой причиной рецидивирующих уртикарных высыпаний является ХСК, но практикующему врачу необходимо помнить о ряде менее распространенных заболеваний, сопровождающихся уртикарными высыпаниями. У пациентов с уртикарными высыпаниями необходимо проводить тщательный дифференциальный диагноз между различными формами крапивницы и некоторыми синдромами/заболеваниями, сопровождающимися волдырями высыпаниями. Следует определить вариант течения болезни: острый или хронический. При ознакомлении с анамнезом важно выяснить,

существует ли связь с физическими факторами, ассоциации с инфекцией, лекарственными средствами, пищевыми продуктами и т.д. Атипичные характеристики волдырей, такие как длительность сохранения более 24 часов, резидуальные явления (гиперпигментация), внекожные проявления (лихорадка, артралгии и т.д.), могут обосновать проведение биопсии кожи.

На следующем этапе дифференциальной диагностики надо уточнить, представляют ли уртикарные высыпания у данного пациента редкие аутовоспалительные синдромы. При сочетании уртикарных высыпаний с интермиттирующими приступами лихорадки, болями в костях, суставах необходимо исключать СКВ и другие заболевания соединительной ткани. Кроме того, изменения лабораторных показателей у больных с уртикарными высыпаниями могут свидетельствовать о лежащей в основе патологии, например СКВ. Некоторые заболевания (буллезный пемфигоид) могут сопровождаться уртикарноподобными высыпаниями, которые необходимо дифференцировать от крапивницы. У ряда пациентов волдыри могут сочетаться с другими кожными элементами, и полиморфность высыпаний необходимо учитывать при дифференциальной диагностике с многоформной экссудативной эритемой, полиморфными высыпаниями беременных и т.д. Уртикарные высыпания также могут сопровождаться системными симптомами, что требует исключения карциноидного синдрома, анафилаксии и синдрома моноклональной активации тучных клеток.

Таким образом, дифференциальная диагностика крапивницы крайне важна перед назначением биологической генно-инженерной терапии крапивницы и в случаях ее неэффективности, а также при атипичных проявлениях заболевания. Условием успешной дифференциальной диагностики крапивницы являются комплексное обследование и ведение пациента с учетом междисциплинарного подхода. ●



## Литература

1. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update // *Allergy*. 2014. Vol. 69. № 7. P. 868–887.
2. Maurer M., Weller K., Bindslev-Jensen C. et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report // *Allergy*. 2011. Vol. 66. № 3. P. 317–330.
3. Данилычева И.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы // *Российский аллергологический журнал*. 2016. № 1. С. 38–46.
4. Gimenez-Arnau A.M., Grattan C., Zuberbier T., Toubi E. An individualized diagnostic approach based on guidelines for chronic urticaria // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015. Vol. 29. Suppl. 3. P. 3–11.
5. Dreyfus D. Differential diagnosis of chronic urticaria and angioedema based on molecular biology, pharmacology and proteomics // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2017. № 37. № 1. P. 201–215.
6. Peroni A., Colato C., Zanoni G., Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria. Part I. Cutaneous diseases // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010. Vol. 62. № 4. P. 541–555.
7. Soter N.A. Urticarial venulitis // *Derm. Ther.* 2000. Vol. 13. № 4. P. 400–408.
8. Wisniewski J.J. Urticarial vasculitis // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2000. Vol. 12. № 1. P. 24–31.
9. Данилычева И.В., Борзова Е.Ю., Ильина Н.И. Уртикарный васкулит. От диагностики к лечению // *Российский аллергологический журнал*. 2012. Т. 5. № 1. С. 71–76.
10. Brodell L.A., Beck L.A. Differential diagnosis of chronic urticaria // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008. Vol. 100. № 3. P. 181–188.
11. Махнева Н.В. Современный взгляд на диагностику и лечение буллезных дерматозов // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2011. № 9. С. 15–17.
12. Банченко Г.В., Флейшер Г.М., Горин А.А. Опыт лечения многоформной экссудативной эритемы // *Медицинский алфавит*. 2013. Т. 1. № 1. С. 44–46.
13. Олисова О.Ю., Грабовская О.В., Тетушкина И.Н., Косоухова О.А. Т-клеточная лимфома: трудности диагностики // *Российский журнал лимфомы и венерических болезней*. 2013. № 3. С. 4–6.
14. Patel S., Patel R., Draikiwicz S., Capitle E. Peripheral T-cell lymphoma: a challenging mimicker of angioedema and urticaria // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015. Vol. 115. № 2. P. 94–95.
15. Знаменская Л.Ф., Катунина О.Р., Яковлева С.В. Первичные лимфомы кожи // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2009. № 3. С. 25–37.
16. Brockow K. Urticaria pigmentosa // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2004. № 24. № 2. P. 287–316.
17. Халиулин Ю.Г. Мастоцитоз: клинические проявления, методы диагностики и тактика ведения пациентов // *Лечащий врач*. 2012. № 8. С. 83–89.
18. Kay A.B., Ying S., Ardelean E. et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial wheals with low-level persistence in uninvolved skin // *Br. J. Dermatol.* 2014. Vol. 171. № 3. P. 505–511.
19. Новозинская З., Корсунская И. Кожные проявления боррелиоза // *Врач*. 2008. № 7. С. 35–37.
20. Мухин Н., Мусеев С., Попова Е., Лебедина М. и др. Поздние проявления Лаймской болезни // *Врач*. 2006. № 5. С. 35–38.
21. Шаинов Т.С. Дифференциальная диагностика ранних кожных проявлений Лайм-боррелиоза и эритем у детей // *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2009. № 1. С. 53–55.
22. Лусс Л.В. Аллергия и беременность. Лекция для врачей // *Доктор.Ру*. 2011. № 3 (62). С. 36–43.
23. Кочергин Н., Никитина Е., Цыкин А. Некоторые особенности дерматозов беременных // *Врач*. 2010. № 1. С. 51–55.
24. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д., Сергеев А.Ю. Побочные аллергические реакции на медикаменты в дерматологии // *Имунопатология, аллергология и инфектология*. 2003. № 3. С. 45–57.
25. Foer D., Buchheit K.M., Gargiulo A.R. et al. Progesteron hypersensitivity in 24 cases: diagnosis, management, and proposed renaming and classification // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016. Vol. 4. № 4. P.723–729.
26. Антонова О.В., Трофимов П.Н., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Ретикулярный эритематозный муциноз // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014. № 5. С. 96–99.
27. Kolkhir P., Pogorelov D., Ollisova O., Maurer M. Comorbidity and pathogenic links of chronic spontaneous urticaria and systemic lupus erythematosus – a systematic review // *Clin. Exp. Allergy*. 2015. Vol. 46. № 2. P. 275–287.
28. Confino-Cohen R., Chodick G., Shalev V. et al. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 129. № 5. P. 1307–1313.
29. Хамаганова И.В. Трудности диагностики различных форм красной волчанки // *Клиницист*. 2006. № 1. С. 64–68.
30. Fietta P. Autoinflammatory diseases: the hereditary periodic fever syndromes // *Acta Biomed.* 2004. Vol. 75. № 2. P. 92–99.
31. Aronson J.K. Rare diseases and orphan drugs // *Br. J. Clin. Pharm.* 2006. № 61. № 3. P. 243–245.
32. Federici S., Martini A., Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multifactorial autoinflammatory diseases // *Front. Immunol.* 2013. Vol. 4. ID351.
33. Кузьмина Н.Н., Салугина С.О., Федоров Е.С. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей: Учебно-методическое пособие. М.: ИМА-ИРЕСС, 2012.
34. Barron K., Athreya B., Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases // *Textbook of pediatric rheumatology*. Ed. by J.T. Cassidy, R.E. Petty. 7<sup>th</sup> ed. Elsevier Saunders, 2015. P. 609–641.
35. Toplak N., Frenkel J., Ozen S. et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. № 71. № 7. P. 1177–1182.
36. Kile R.L., Rusk H.A. A case of cold urticaria with unusual family history // *JAMA*. 1940. Vol. 114. P. 1067–1068.



37. Muckle T.J., Wells M. Urticaria, deafness and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome // Q. J. Med. 1962. Vol. 31. P. 235–248.
38. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Янушкевич Т.Н. и др. АА-амилоидоз при синдроме Макла – Уэллса // Терапевтический архив. 2002. Т. 74. № 6. С. 69–72.
39. Салугина С.О., Федоров Е.С., Захарова Е.Ю., Евсикова М.Д. Семейный случай синдрома Muckle – Wells в российской популяции: первые успехи терапии ингибитором интерлейкина-1 канакинумабом // Современная ревматология. 2015. № 1. P. 66–71.
40. Prieur A.-M., Griscelli G. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation // J. Pediatr. 1981. Vol. 99. № 1. P. 79–83.
41. Гамторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 13. № 2. P. 55–64.
42. Ter Haar N., Oswald M., Jeyaratnam J. et al. Recommendation for the management of autoinflammatory diseases // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. № 9. P. 1636–1644.
43. Simon A., Asli B., Braun-Falco M. et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up // Allergy. 2013. Vol. 68. № 5. P. 562–568.
44. De Castro F.R., Masouye I., Winkelmann R.K., Saurat J.H. Urticarial pathology in Schnitzler's (hyper-IgM) syndrome // Dermatology. 1996. Vol. 193. № 2. P. 94–99.
45. Neel A., Henry B., Barbarot S. et al. Long-term effectiveness and safety of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in Schnitzler's syndrome: a French multicenter study // Autoimmun. Rev. 2014. Vol. 13. № 10. P. 1035–1041.
46. Sokumbi O., Drage L.A., Peters M.S. Clinical and histopathologic review of Schnitzler syndrome: the Mayo Clinic experience (1972–2011) // J. Am. Acad. Dermatol. 2012. Vol. 67. № 6. P. 1289–1295.
47. Billey T., Beldjerd M., Popa L., Lassoued S. Schnitzler syndrome: a dramatic improvement with anakinra // Presse Med. 2010. Vol. 39. № 12. P. 1338–1339.
48. De Koning H.D., Schalkwijk J., van der Meer J.W., Simon A. Successful canakinumab treatment identifies IL-1 $\beta$  as a pivotal mediator in Schnitzler syndrome // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 128. № 6. P. 1352–1354.
49. Krause K., Tsianakas A., Wagner N. et al. Efficacy and safety of canakinumab in Schnitzler syndrome: a multicenter randomized placebo-controlled study // J. Allergy Clin. Immunol. 2016. [Epub ahead of print]
50. Знаменская Л.Ф., Осокина Д.Е., Вавилов А.М. Синдром Свита // Вестник дерматологии и венерологии. 2008. № 2. С. 94–96.
51. Gülen T., Hägglund H., Dahlén B., Nilsson G. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease // J. Int. Med. 2016. Vol. 279. № 3. P. 211–228.
52. Butterfield J.H. Flushing and urticarial syndromes presenting as anaphylaxis // Anaphylaxis and hypersensitivity reactions / ed. by M. Castells. Springer, 2010. P. 271–284.
53. English J.C., Patton T.J. Flushing and urticaria // Principles and practice of hospital medicine / ed. by S.C. McKean, J.J. Ross, D.D. Dressler, D.B. Scheurer. McGraw-Hill Education, 2017.
54. Farkas H., Veszeli N., Kajdacs E. et al. 'Nuts and Bolts' of laboratory evaluation of angioedema // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2016. Vol. 51. № 2. P. 140–151.
55. Andersen M.F., Longhurst H.J., Rasmussen E.R., Bygum A. How not to be misled by disorders mimicking angioedema: a review of pseudoangioedema // Int. Arch. Allergy Immunol. 2016. Vol. 169. № 3. P. 163–170.

### Current Problems in the Differential Diagnosis of Urticaria

E.Yu. Borzova<sup>1</sup>, S.O. Salugina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education

<sup>2</sup> V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Elena Yuryevna Borzova, eborzova@gmail.com

*Urticaria – a heterogeneous group of diseases characterized by wheals and/or angioedema. The importance of the differential diagnosis in chronic spontaneous urticaria is highlighted by the need for a diagnosis verification before the biological treatment with monoclonal anti-IgE antibodies and in cases of a treatment failure. In typical urticaria cases, the diagnosis is mainly straightforward for clinicians. However, in atypical lesions, the differential diagnosis could be difficult due to variable clinical manifestations, complex interdisciplinary aspects of the disease and insufficient awareness of rare diseases and syndromes, associated with urticaria or urticaria-like lesions. The characteristic features of diseases associated with wealing or urticaria mimickers are outlined. A differential diagnosis algorithm is introduced for atypical urticaria cases and for difficult cases of urticaria and fever, urticaria and arthralgia, urticaria and hypotension and/or flushing. The diagnosis and the gene-engineered biological treatment of autoinflammatory diseases are particularly emphasized. In prospect, the precision of disease phenotyping and the differential diagnosis in urticaria is likely to be enhanced through the combined use of clinical assessments, a laboratory work-up and the histopathology with genomic and postgenomic technologies.*

**Key words:** urticaria, differential diagnosis, interdisciplinary problem, autoinflammatory diseases, gene-engineered biological therapy

# КОНГРЕСС БЕРЕМЕННЫХ

2-4 ИЮНЯ 2017 ГОДА  
ПАВИЛЬОН 75, ВДНХ, МОСКВА

2017

## ОРГАНИЗАТОРЫ:

- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- ГК «Мать и дитя»

## АУДИТОРИЯ:

акушеры-гинекологи, неонатологи, педиатры, анестезиологи, урологи-андрологи, дерматовенерологи, эндокринологи, неврологи, генетики, гемостазиологи, трансфузиологи, инфекционисты, маммологи, репродуктологи, косметологи, пластические хирурги, специалисты лабораторной медицины, семейные психологи, специалисты подразделений страховых компаний по медицинскому страхованию беременных.

## ФОРМАТЫ УЧАСТИЯ:

пленарное заседание, секционные заседания, круглые столы, дискуссионные панели, экспертные диалоги.

## ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- Промежуточные итоги принятой концепции демографической политики РФ на период до 2025 года: от стабилизации общего числа граждан в стране к устойчивому демографическому росту
- Демография и репродуктивное здоровье женщины: состояние, тенденции и перспективы
- Пути снижения уровня материнской и младенческой смертности, укрепления репродуктивного здоровья населения, здоровья детей и подростков: состояние и перспективы

- Актуальные вопросы работы акушерско-гинекологической службы
- Медицинское право в России под углом акушерства и гинекологии
- Акушерство и гинекология в разрезе современной реальности
- Текущее состояние неонатологии и педиатрии
- Маммология – в репродукции
- Урология и андрология как фундаментальные области в вопросе сохранения репродуктивной функции мужчины
- Анестезиология и реаниматология – спасательный круг в акушерстве
- Неврология и эндокринология в фокусе акушерства и гинекологии
- Онкология: особенности современной диагностики и терапии
- Дерматология и косметология: новые возможности в решении старых проблем
- Пластическая хирургия и эстетическая медицина на стыке специальностей
- Актуальные вопросы лабораторной медицины и др.

**В рамках конгресса состоится специализированная выставка, на которой ведущие компании-производители лекарств и медицинского оборудования представят свои последние разработки в области репродуктивного здоровья, акушерства и гинекологии.**

**Контакты дирекции конгресса:**

«КСТ Интерфорум»

Телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70

Электронная почта: [cb@interforum.pro](mailto:cb@interforum.pro)

16+  
РЕКЛАМА



# Особенности ведения пациентов с наследственным ангиоотеклом в амбулаторной практике: от сотрудничества до делегирования принятия решений

О.С. Бодня

Адрес для переписки: Ольга Сергеевна Бодня, os.bodnya@yandex.ru

*Наследственные ангиоотеки (НАО) – это аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся эпизодами рецидивирующих отеков различной локализации. При ведении пациента с НАО лечащему врачу рекомендовано использовать дополнительные инструменты для оценки активности заболевания: пациент ведет дневник, врач определяет активность заболевания. Важно также оценивать в динамике качество жизни пациента. Это поможет и врачу, и пациенту составить полную индивидуальную картину заболевания, определить возможные триггеры и предвестники заболевания, что в свою очередь поможет избежать тяжелых приступов ангиоотечков. Внедрение протоколов самолечения при острых приступах НАО позволяет делегировать принятие решения о проведении лечения от врача пациенту, что повышает автономность последнего и снижает его зависимость от медицинских учреждений.*

**Ключевые слова:** наследственный ангиоотек, качество жизни, икатибант

Рецидивирующие ангиоотеки (РА) – проблема, с которой часто приходится сталкиваться врачам различных специальностей – аллергологам, реаниматологам, отоларингологам, врачам скорой помощи. РА характеризуются периодически возникающим внезапным и неожиданным отеком глубоких слоев кожи и слизистых тканей. РА могут быть проявлением хронической спонтанной крапивницы, наследственной недостаточности

$C_1$ -ингибитора или другими вариантами брадикининовых ангиоотечков (например, ангиоотеки на фоне применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) [1]. Все типы РА могут иметь различную локализацию: лицо, язык, верхние дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт [2]. В зависимости от масштаба, длительности и локализации сосудистый отек способен вызывать боль, приводить к обезображиванию и даже (в случае отека

верхних дыхательных путей) угрожать жизни пациента [3].

К редким вариантам ангиоотечков относится наследственный ангиоотек (НАО) – одно из орфанных заболеваний, представленных в соответствующем регистре как дефект системы комплемента (D 84.1). НАО – это аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся эпизодами рецидивирующих отеков различной локализации. Атаки могут быть спровоцированы триггерами, такими как хирургическое вмешательство, стоматологические манипуляции, стресс, различные ушибы. Основной причиной заболевания является снижение функции белка, ингибирующего  $C_1$ -эстеразу. Как следствие – неконтролируемая активация ряда белковых каскадов в сыворотке крови, главным образом классический путь активации комплемента и брадикининового каскада. Симптомы заболевания обычно дебютируют в первые два десятилетия жизни. Несмотря на ранний дебют заболевания, у многих пациентов оно остается нераспознанным на протяжении десятков лет. Типичными ошибочными диагнозами считаются аллергический или идиопатический ангиоотек и анафилаксия. Подробный сбор семейного анамнеза служит основным критерием успеха в своевременной





постановке диагноза и позволяет избежать тяжелых проявлений болезни, в 35% случаев приводящих к летальному исходу.

При опросе пациенты указывают на неэффективность системных глюкокортикостероидов (ГКС) и антигистаминных препаратов для купирования отека. Пациенты с НАО требуют дифференцированного индивидуального подхода. Своевременная и правильная подобранная терапия НАО – залог благоприятного течения болезни. При ведении данной группы пациентов врачу нужно учитывать многочисленные нюансы проявления заболевания, его постоянное влияние на физическое и психическое состояние. Бремя болезни значительно снижает качество жизни пациентов: ожидание новой атаки мешает им строить жизненные планы и реализовать уже имеющиеся, зачастую приходится отказываться от путешествий, увлечений и социальных перспектив, страдают межличностные отношения. К сказанному следует добавить отсутствие информации о заболевании и несвоевременное обеспечение необходимыми лекарственными препаратами для купирования отеков. В итоге пациент, страдающий тяжелым, жизнеугрожающим заболеванием, часто остается один на один со своим недугом.

Наблюдая пациента с НАО, врач должен помнить, что первым и обязательным условием эффективного контроля заболевания и улучшения качества жизни является сотрудничество с пациентом. Основным мероприятием после подтверждения диагноза НАО должно быть консультирование пациента или его родителей, если речь идет о ребенке, по вопросам механизмов, лежащих в основе заболевания, правильной интерпретации предвестников обострения, необходимой помощи себе или своим близким.

Около 50% пациентов отмечают появление первых симптомов в детстве, поэтому работе с детьми должно уделяться особое внимание [4]. Пациентам с подозрением на НАО (и в целом с неаллергичес-

кими изолированными отеками) объясняют необходимость вести дневник и отмечать в нем любые ситуации, способные влиять на течение болезни, даже если, по мнению пациентов, они не имеют отношения к обострению. Понятно, что тщательное и систематическое заполнение дневника повышает вероятность своевременного выявления и пациентом, и его лечащим врачом начала атаки НАО (определение предвестников) и принятия необходимых мер.

Каждый больной с установленным диагнозом должен иметь паспорт пациента, в котором фиксируются диагноз, форма заболевания, эффективные лекарственные средства. У пациента на руках должна быть подробная выписка-инструкция, в которой максимально полно отражены все варианты медицинской помощи при неотложно возникающих ситуациях и описана краткосрочная и длительная профилактика заболевания. Этот документ больной должен всегда носить с собой, чтобы врач неотложной помощи, которому придется оказывать помощь, понимал, что имеет дело с орфанным заболеванием, лечение которого требует особого подхода. Это крайне важно, поскольку при НАО традиционно применяемые для лечения аллергического ангиотека медикаменты ( $H_1$ -блокаторы, ГКС) неэффективны.

Конечные цели лечения пациентов с НАО можно сформулировать следующим образом:

- достижение удовлетворительного качества жизни;
- минимизация риска летального исхода вследствие обострения заболевания [4].

При ведении пациента с НАО лечащему врачу рекомендовано использовать дополнительные инструменты для оценки активности заболевания: пациент ведет дневник, врач оценивает активность заболевания. Представляется важной и оценка в динамике качества жизни пациентов с ангиотеками, позволяющая и врачу, и пациенту составить полную индивидуальную картину заболевания, определить возможные триггеры, пред-

вестники заболевания и тем самым избежать тяжелых приступов ангиотеков.

Для определения активности ангиотеков используют индекс активности ангиотека (AAS) (приложение 1).

Для оценки качества жизни рекомендован опросник AE-QoL (Angioedema Quality of Life Questionnaire) (сильная рекомендация/клинический консенсус) (документы в настоящее время находятся в стадии валидации в России) [5]. Этот опросник (приложение 2) стал первым специальным инструментом для оценки нарушения качества жизни (QoL) больных РА по заполненным ими отчетам (PRO) [6]. Опросник можно использовать для всех случаев РА, то есть РА, опосредованного гистамином (например, РА при хронической спонтанной крапивнице), и РА, опосредованного брадикинином (например, НАО). Опросник AE-QoL состоит из 17 вопросов, на каждый из которых предлагается пять вариантов ответов. Опросники заполняются каждые четыре недели. Затем врач рассчитывает общий балл по всем вопросам. Вместе с тем AE-QoL можно применять и в качестве инструмента для определения профиля пациента, группируя вопросы по четырем областям («Функционирование», «Чувство усталости/плохое настроение», «Страхи/чувство стыда» и «Питание»), и затем рассчитывать баллы для каждой области. После предварительного подсчета баллов их представляют в виде точек на шкале из 100 пунктов: чем выше балл, тем сильнее выражено нарушение качества жизни. Доступны локализованные валидизированные версии AE-QoL на нескольких языках (в том числе на русском, американском английском, канадском английском, канадском французском, датском, голландском, немецком, греческом, венгерском, итальянском, японском, мексиканском испанском, польском, португальском, румынском, шведском) [7]. Опросник AE-QoL демонстрирует высокий уровень непроти-

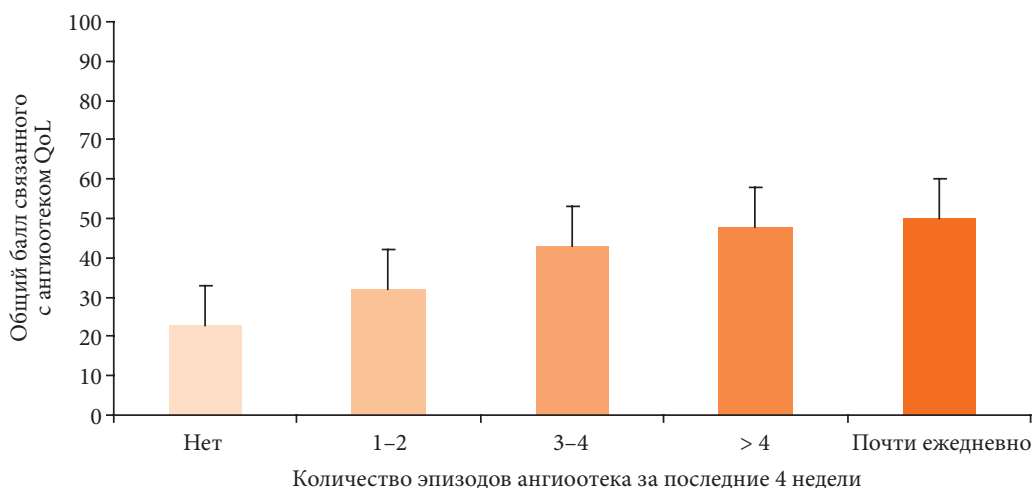


Рис. 1. Увеличение общего балла AE-QoL по мере увеличения частоты приступов ангиоотека

воречивости, конвергентности и валидности, воспроизводимости результатов [6]. Важным свойством инструментов PRO (то есть основанным на оценке результатов самими пациентами), каковым является опросник AE-QoL, следует считать их способность определять динамику изменений, например, до и после внесения корректив в схему лечения.

Интересным, на наш взгляд, представляется исследование W. Karsten и соавт., в котором протестирована чувствительность опросника AE-QoL при выявлении изменения показателя качества жизни и минимального клинически значимого изменения (MCID).

**Материал и методы.** Больным РА с диагнозом хронической спонтанной крапивницы или наследственного ангиоотека предлагалось во время плановых визитов в отделение дерматологии и аллергии в медицинском центре «Шарите» Берлинского университета или отделение дерматологии университетского медицинского центра в Майнце заполнить опросник AE-QoL (приложение 2), а также другие опросники (форму SF-12 валидизированный краткий опросник по оценке состояния здоровья (приложение 3)) с оценкой состояния. Всего в анализ вошло 278 пациентов (70,5% женщин). Средний возраст составил  $47,8 \pm 16,5$  года (медиана – 48 лет). Отбор пациентов не проводился.

Чувствительность к изменению AE-QoL определяли по корреляции изменений показателей этого опросника с изменениями других используемых для определения данного параметра инструментов. Кроме того, MCID определяли с помощью анкер-подхода (с использованием независимой переменной – «якоря») или критериев распределения.

**Статистический анализ.** Статистический анализ выполняли с помощью программы SPSS (IBM SPSS Statistics, версия 22, IBM Corporation, Армонк, Нью-Йорк, США). В качестве критерия достоверности использовали значение  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** Были проанализированы опросники за несколько последовательных визитов у 278 пациентов. Установлено, что исходные значения AE-QoL хорошо коррелируют с результатами опросника SF-12, а также с другими использованными в исследовании инструментами определения связанного с ангиоотеком ухудшения качества жизни (QoL) и активности заболевания (шкала AAS). Кроме того, оказалось, что значение общего балла AE-QoL достоверно коррелировало с частотой приступов ангиоотека ( $r=0,52$ ;  $p < 0,001$ ), то есть общий балл был выше у пациентов с более высокой частотой приступов (рис. 1). Данные о частоте ангиоотеков, помимо сведений о значении общего балла AE-QoL, были

проанализированы у 259 пациентов. За четырехнедельный период определения AE-QoL у 69 (27%) пациентов ангиоотеков не зафиксировано. У остальных 190 (73%) пациентов отмечался хотя бы один приступ ангиоотека.

Средняя величина общего балла AE-QoL  $\pm$  SD составила  $24,2 \pm 16,2$  в отсутствие отеков ( $n=69$ ),  $34,4 \pm 16,0$  при одном-двух приступах ( $n=58$ ),  $44,7 \pm 20,7$  при трех-четыре приступах ( $n=50$ ),  $48,2 \pm 18,1$  при частоте приступов более четырех ( $n=43$ ) и  $54,9 \pm 21,4$  при почти ежедневных приступах ( $n=39$ ).

Выраженность корреляции между изменением различных разделов опросника AE-QoL и изменением переменных-«якорей» (anchors) была различной. В разделе «Работа» AE-QoL показатели корреляции были большими ( $r > 0,5$ ), в разделе «Усталость/плохое настроение» – умеренными, а в разделах «Страхи/стыд» и «Питание» – низкими ( $r < 0,3$ ). Эти данные указывают на то, что раздел «Работа» наиболее чувствителен к изменениям, тогда как другие домены в меньшей степени реагируют на них. Динамика общего балла AE-QoL достоверно коррелирует с изменением общего рейтинга качества жизни (PGA-QoL) и общего показателя изменения активности болезни (PGA-disease activity). Примечательно, что корреляция между изменениями общего балла AE-QoL и изменениями PGA-QoL превышала корреляцию между изменением общего балла AE-QoL и изменениями активности болезни PGA-disease activity. Результаты прежних исследований показали, что активность болезни и нарушение качества жизни HRQoL могут лишь умеренно коррелировать друг с другом, поскольку отражают разные понятия [8, 9]. Хотя активность заболевания оказывает значительное влияние на ухудшение качества жизни, существуют дополнительные факторы, вызывающие ухудшение QoL у пациентов с РА, такие как страх перед грядущим приступом или боязнь, что дети унаследуют НАО. Это снижает корреляцию между активностью



заболевания и нарушением качества жизни. Минимальное клинически значимое изменение (MCID) суммарного балла AE-QoL оказалось равным шести пунктам.

Таким образом, AE-QoL является важным инструментом для оценки динамики нарушения качества жизни пациентов, страдающих различными типами ангиоотеков. Данный опросник, равно как и другие перечисленные выше методы, существенно облегчают работу с пациентами, в том числе могут уберечь их от тяжелых, фатальных атак.

Лечение НАО можно разделить на лечение приступов (лечение по необходимости) и профилактическое лечение (краткосрочное и долгосрочное). У всех пациентов с недостаточностью C<sub>1</sub>-ингибитора должен быть составлен индивидуальный план в отношении методов купирования ангиоотеков и долгосрочной профилактики приступов [10]. К лекарственным средствам, применяемым для лечения ангиотека, относятся:

- ✓ концентрат C<sub>1</sub>-ингибитора: нативный (выделенный из плазмы) C<sub>1</sub>-ингибитор – беринерт (зарегистрирован в РФ), синрайз, сетор; рекомбинантный C<sub>1</sub>-ингибитор (получаемый из молока генномодифицированных кроликов) – ружин, руконест;
- ✓ антагонисты V<sub>2</sub>-рецептора к брадикинину: икатибант (зарегистрирован в РФ);
- ✓ ингибитор калликреина: кальбитор (экаллантин);
- ✓ свежемороженая или восстановленная после лиофилизации плазма;
- ✓ ингибиторы фибринолиза: аминокапроновая и транексамовая кислоты;
- ✓ 17-алкилированные анаболические андрогены: даназол, станозолол, оксандролон [4, 10].

Как уже отмечалось, данные лекарственные средства применяются и для терапии острых состояний, и для профилактики обострений.

Недавно проведенное исследование показало, что успешность лечения приступов НАО ограничивается не столько эффективностью препа-

ратов, сколько своевременностью их применения [11]. Разработка схем лечения для пациентов в амбулаторных условиях, в том числе лечения, осуществляемого пациентом самостоятельно, позволит облегчить доступ к медицинской помощи [12], что отражено в недавно вышедших клинических рекомендациях, в которых настоятельно рекомендуется обучать пациентов самопомощи в случае необходимости [13].

Икатибант (Фиразир), V<sub>2</sub>-антагонист брадикинина, предназначен для подкожных инъекций, разрешен для симптоматического лечения приступов НАО типа I и типа II в 40 странах, в том числе в России. Как средство оказания самопомощи он был одобрен в 2011 г. Европейским агентством по лекарственным средствам и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) США. На момент проведения настоящего исследования является единственным препаратом для лечения НАО, разрешенным для применения в порядке самопомощи.

Три исследования фазы III продемонстрировали безопасность и эффективность икатибанта, вводимого пациентам с НАО профессиональными медицинскими работниками [14, 15]. В ряде работ подтверждена эффективность лечения приступов НАО икатибантом, вводимым самостоятельно

пациентами и профессиональным медперсоналом в домашних условиях [16].

В международном многоцентровом открытом клиническом исследовании фазы IIb EASSI оценивали безопасность, удобство для пациентов и эффективность самолечения икатибантом взрослых больных НАО типа I и II при соответствующем обучении. Пациенты успешно распознавали приступ НАО и принимали решение о самостоятельной инъекции икатибанта, сообщая о высокой степени удовлетворения, удобства и легкости в применении. Это исследование продемонстрировало, что показатели безопасности, переносимости и эффективности при самостоятельном введении икатибанта сопоставимы с результатами введения икатибанта медперсоналом и в целом соответствуют результатам контролируемых клинических исследований фазы III [17]. Приведем некоторые данные этого клинического исследования.

В исследование был включен 151 пациент. У 104 из них был зафиксирован приступ НАО, потребовавший лечения, в период проведения исследования, 97 пациентов (из них 19 прежде не получали икатибант) составили группу самостоятельного лечения. Все они были обучены методике введения икатибанта для лечения приступа. Демографические характеристики и исходные показатели приведены в табл. 1.

Таблица 1. Исходные характеристики участников исследования

Показатель	Фаза лечения «наивных»* пациентов (n = 22)	Фаза самостоятельного лечения инъекцией икатибанта (n = 97)**
Средний (СО) возраст, лет	44,4 (16,4)	40,9 (13,6)
Пол, абс. (%)		
■ мужской	7 (31,8)	33 (34,0)
■ женский	15 (68,2)	64 (66,0)
Раса, абс. (%)	22 (100,0)	97 (100,0)
Средний (СО) вес, кг	75,1 (19,0)	73,4 (18,4)
Средний (СО) рост, см	167,4 (8,9)	169,2 (9,6)

\* Фаза лечения «наивных» пациентов включала пациентов, прежде не получавших лечение икатибантом. Этим пациентам инъекция икатибанта была сначала выполнена профессиональным медперсоналом.

\*\* Фаза самостоятельного лечения включала «наивных» пациентов, прошедших фазу предварительного лечения, а также не «наивных» пациентов, подвергавшихся еще до исследования лечению инъекциями икатибанта, которые им делал медперсонал.

Примечание. СО – стандартное отклонение.

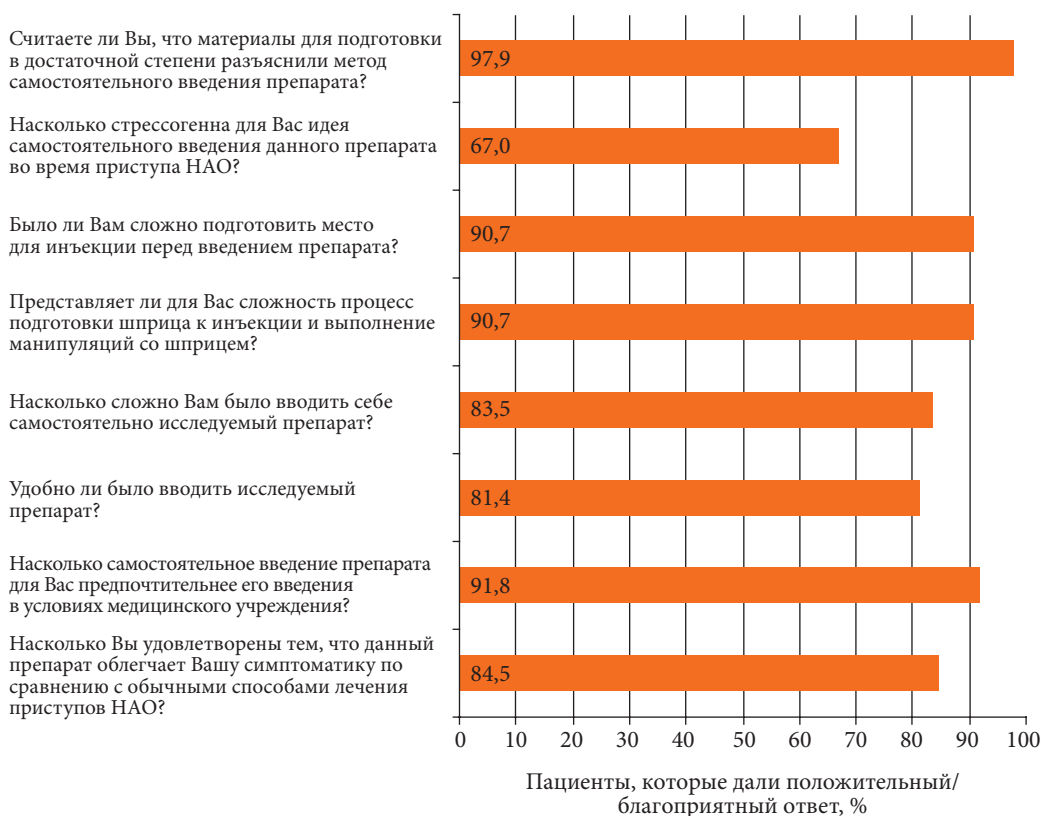


Рис. 2. Оценка пациентами удобства и удовлетворенности самостоятельным выполнением инъекций икатибанта

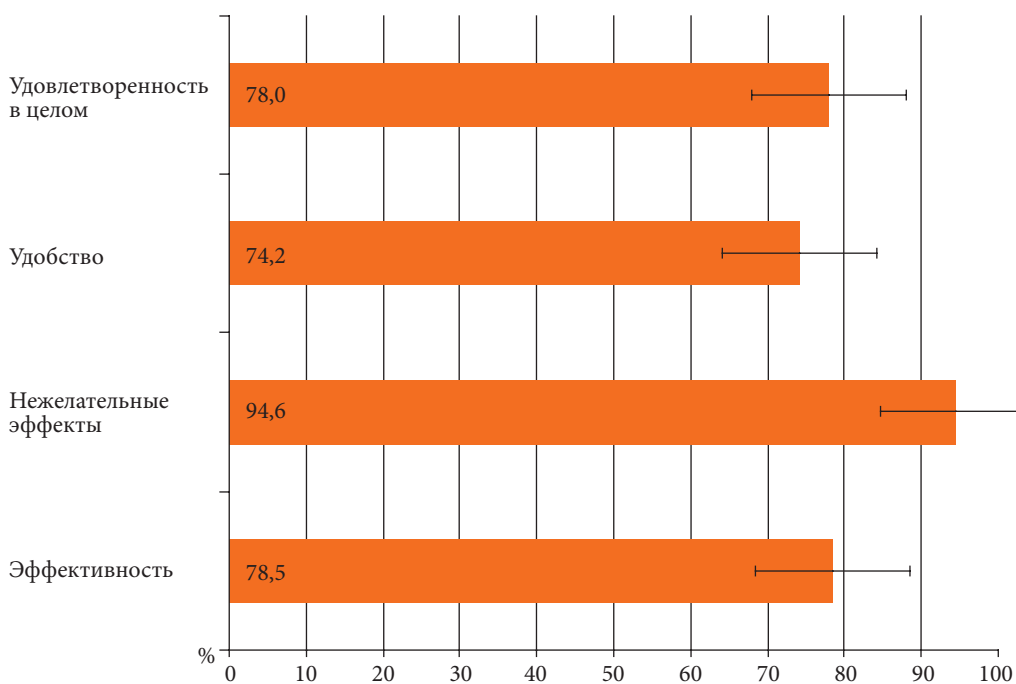


Рис. 3. Удобство и удовлетворенность самостоятельным выполнением инъекций икатибанта (сводка ответов на вопросы опросника об удобстве и удовлетворенности (n = 97), среднее значение и 95%-ный доверительный интервал баллов раздела TSQM (n = 23))

Установлено, что естественное течение приступов НАО отличается разнообразием. Нередко на протяжении нескольких дней симптоматика заболевания то нарастает, то ослабевает. У некоторых пациентов (23–27%), по результатам EASSI, отмечалось утяжеление или рецидив симптомов либо появление новых симптомов уже после того, как пациенты сообщили об улучшении исходной симптоматики. Для таких пациентов эффективными оказались дополнительные инъекции икатибанта. В течение 24 часов при необходимости можно вводить до трех инъекций икатибанта (однако следует отметить, что ни одному пациенту по EASSI третья инъекция не понадобилась). Относительно короткий период полураспада икатибанта в плазме после подкожного введения – около одного-двух часов [18] потенциально способен обусловить ухудшение или рецидив симптоматики НАО. На практике оказалось, что инъекция икатибанта обеспечивает более длительный и стойкий лечебный эффект – до восьми часов [14, 15].

Любопытна оценка пациентами удобства и удовлетворенности самостоятельным выполнением инъекций икатибанта по пятибалльной шкале (от очень положительного/благоприятного, нейтрального до очень отрицательного/неблагоприятного) для каждого вопроса. На рисунке 2 показано, какая часть пациентов давала очень положительный/положительный или очень благоприятный/благоприятный (то есть в поддержку самостоятельного введения икатибанта) ответ на каждый из восьми вопросов.

Вопросник об удовлетворенности проводимым лечением для данного препарата (TSQM) включал 14 вопросов, сгруппированных по категориям эффективности, наличию побочных эффектов, удобству и общей удовлетворенности (баллы для разных групп вопросов варьируются от 0 до 100: чем выше балл, тем выше удовлетворенность) (рис. 3). Все 97 пациентов, самостоятельно выполнивших инъекцию икатибанта, заполнили опросник по удовлетворенности лечением, 23 заполни-



Таблица 2. Время до начала ослабления симптомов, оцениваемое по составной шкале ВАШ-3 и баллам ВАШ для ведущего симптома

Показатель	«Наивная» фаза (n = 22) <sup>1</sup>		Фаза самостоятельного лечения инъекцией препарата (n = 97) <sup>2</sup>	
	составной ВАШ-3	ВАШ по одному ведущему симптому	составной ВАШ-3	ВАШ по одному ведущему симптому
Число пациентов <sup>3</sup> , пригодных для оценки	21	17	91 <sup>4</sup>	87 <sup>5</sup>
Пациенты с облегчением симптомов, %	100	100	95,6	97,7
Медиана времени (95%-ный доверительный интервал) до начала облегчения симптоматики, ч	2,0 (1,1–4,0)	2,0 (1,1–4,2)	3,8 (2,0–4,0)	2,0 (2,0–2,0)

<sup>1</sup> Фаза «наивного» лечения включала пациентов, ранее не получивших инъекции («наивные» пациенты). Им инъекцию икатибанта выполнял профессиональный медработник.

<sup>2</sup> В фазе самостоятельного лечения учитывались «наивные» пациенты после прохождения ими фазы «наивного» лечения, а также не «наивные» пациенты, которым ранее уже проводили инъекции икатибанта профессиональные медработники.

<sup>3</sup> Пациенты, подходящие для оценки по шкале ВАШ-3, – все пациенты, получившие оценку ВАШ хотя бы до введения дозы по каждому из трех компонентов (набухание кожи, болезненность кожи и абдоминальные боли). Пациенты, пригодные для оценки по шкале ВАШ для основного симптома, – все пациенты с оценкой по ВАШ  $\geq 30$  мм.

<sup>4</sup> Четверо пациентов выбыли из исследования из-за отсутствия ослабления симптомов.

<sup>5</sup> Двое пациентов выбыли из исследования из-за отсутствия ослабления симптомов.

ли вопросник TSQM. На основании данных опросника по удовлетворенности лечением большинство пациентов были удовлетворены результатами самостоятельной инъекции икатибанта, простотой и удобством способа введения.

Результаты TSQM в целом соответствовали данным опросника по удовлетворенности лечением, имела место высокая степень удовлетворенности по всем четырем показателям.

Оценка эффективности лечения базировалась на оценке пациентов на протяжении всего периода, измеряемой по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) тяжести таких симптомов, как болезненность кожи, отек кожи и боль в животе. Баллы ВАШ (0 мм – реакция отсутствует, 100 мм – максимальная возможная тяжесть) регистрировались в дневнике пациента с установленной периодичностью в течение 48 часов. Пациенты также ставили отметку, считали ли они приступ разрешившимся через 48 часов. Тяжесть отека кожи, абдоминальные симптомы и приступы ларингеальной симптоматики (0 – отсутствует, 4 – очень тяжелый) оценивал исследователь в рамках определения общего состояния. Средний балл по ВАШ-3 как после выполнения инъекции медперсоналом, так и после самостоятельного введения икатибанта со временем уменьшался. Медиана времени до начала уменьшения вы-

раженности симптомов составила 3,8 и 2,0 часа по шкалам ВАШ-3 и ВАШ основного симптома соответственно (табл. 2).

Трое пациентов самостоятельно вводили икатибант при приступе с ларингеальными симптомами. Все эти пациенты оказались в группе с удовлетворительным разрешением симптоматики в течение 48 часов.

Время до начала ослабления симптоматики определяли по времени первой из трех последовательных оценок измерения, выявивших такое ослабление.

Ослабление симптоматики определяли по шкале ВАШ-3 ( $\geq 50\%$  снижение балла по ВАШ-3 от балла до введения дозы) и шкале ВАШ для основного симптома (балл по шкале ВАШ для основного симптома  $\leq 6/7$  после инъекции, балл по шкале ВАШ для основного симптома до инъекции – 16 мм).

Данные исследования EASSI относительно субъективного восприятия пациентами удобства и простоты самостоятельных инъекций икатибанта дополняют результаты более ранних наблюдений, в которых показано, что самостоятельное внутривенное введение концентрата C<sub>1</sub>-INH хорошо переносится, улучшает качество жизни, повышает независимость от медицинских услуг и пользуется популярностью среди пациентов [19, 20]. Для подтверждения этих данных требуются даль-

нейшие исследования по применению новых инструментов оценки активности болезненного процесса и качества жизни пациентов, страдающих НАО [6, 21]. При оценке эффективности надо учитывать, что данное исследование не являлось сравнительным, строго оценить показатели эффективности не представлялось возможным. Однако медиана времени до начала ослабления симптоматики в целом согласуется с результатами контролируемых исследований икатибанта FAST [14, 15]. Оценка состояния пациентом и исследователем через 48 часов подтверждает устойчивость реакции на икатибант в большинстве случаев. В заключение отметим, что профиль безопасности и переносимости самостоятельно выполняемых пациентом инъекций икатибанта в исследовании EASSI, уровни удовлетворенности пациентов самостоятельным лечением и эффективность такой же инъекции, выполненной медперсоналом, свидетельствуют о правомерности применения самостоятельных инъекций икатибанта в клинической практике. Внедрение протоколов самолечения при острых приступах НАО позволяет делегировать принятие решения о проведении лечения от врача пациенту, что повышает автономность последнего и снижает его зависимость от медицинских учреждений.



## Литература

1. Weller K., Magerl M., Peveling-Oberhag A. et al. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference // *Allergy*. 2016. Vol. 71. № 8. P. 1203–1209.
2. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update // *Allergy*. 2014. Vol. 69. № 7. P. 868–887.
3. Cicardi M., Aberer W., Banerji A. et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group // *Allergy*. 2014. Vol. 69. № 5. P. 602–616.
4. Ярцева Д.А., Недельская С.Н. Стратегия ведения пациентов с наследственным ангиоотеком: современный взгляд на проблему // [www.hereditary-angioedema.org/images/stories/hae/doc/strategiya\\_vedeniya\\_patsiyentov\\_s\\_naopril\\_2013.pdf](http://www.hereditary-angioedema.org/images/stories/hae/doc/strategiya_vedeniya_patsiyentov_s_naopril_2013.pdf).
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ангиоотеком. М., 2013.
6. Weller K., Groffik A., Magerl M. et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire // *Allergy*. 2012. Vol. 67. № 10. P. 1289–1298.
7. <http://moxie-gmbh.de/medical-products/9/angioedema-quality-of-lifequestionnaire-ae-qol-non-commercial-use> - last accessed 23th February 2016.
8. Koti I., Weller K., Makris M. et al. Disease activity only moderately correlates with quality of life impairment in patients with chronic spontaneous urticarial // *Dermatology*. 2013. Vol. 226. № 4. P. 371–379.
9. Weller K., Church M.K., Kalogeromitros D. et al. Chronic spontaneous urticaria: how to assess quality of life in patients receiving treatment // *Arch. Dermatol.* 2011. Vol. 147. № 10. P. 1221–1223.
10. Дробик О.С. Международные рекомендации по диагностике и лечению наследственных и приобретенных ангиоотеков // *Эффективная фармакотерапия*. 2013. Вып. 20. Аллергология и иммунология. № 1. С. 34–43.
11. Zanichelli A., Vacchini R., Badini M. et al. Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients // *Allergy*. 2011. Vol. 66. № 2. P. 192–196.
12. Longhurst H.J., Farkas H., Craig T. et al. HAE international home therapy consensus document // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2010. Vol. 6. № 1. P. 22.
13. Cicardi M., Bork K., Caballero T. et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group // *Allergy*. 2012. Vol. 67. № 2. P. 147–157.
14. Farkas H., Csuka D., Zotter Z. et al. Home treatment of hereditary angioedema with icatibant administered by health care professionals // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 129. № 3. P. 851–852.
15. Boccon-Gibod I., Bouillet L. Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema // *Clin. Exp. Immunol.* 2012. Vol. 168. № 3. P. 303–307.
16. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9<sup>th</sup> edn. Boston, MA: Little, Brown & Co, 1994. P. 253–256.
17. Aberer W., Maurer M., Reshef A. et al. Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema // *Allergy*. 2014. Vol. 69. № 3. P. 305–314.
18. McCauley T.G., Kramer W.G., Fahy L., Bloom B.J. Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics and duration of action of icatibant. 113<sup>th</sup> Annual Meeting. 2012.
19. Bygum A., Andersen K.E., Mikkelsen C.S. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits // *Eur. J. Dermatol.* 2009. Vol. 19. № 2. P. 147–151.
20. Levi M., Choi G., Picavet C., Hack C.E. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 117. № 4. P. 904–908.
21. Weller K., Groffik A., Magerl M. et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score // *Allergy*. 2013. Vol. 68. № 9. P. 1185–1192.

### Features of Leading Patients with Hereditary Angioedema in Ambulance Situation: from Collaboration to Delegation of Decision Making Process

O.S. Bodnya

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Contact person: Olga Sergeyevna Bodnya, os.bodnya@yandex.ru

*Hereditary angioedema (HAE) is autosomal dominant disease, characterized by the episodes of anticipate hydrops of different localization. To lead the patients with HAE, medical doctor is recommended to use additional tools to estimate activity of the disease: for patient it is recommended to keep a diary, a doctor should estimate an activity of the disease, also it is important to estimate the dynamics of patient's quality of life suffered from angioedema. It will help doctor and patient to make a full individual picture of the disease, define possible triggers and prodromes of the disease, which also may help to avoid strong accessions of angioedema. Implementation of self-treatment records during acute attacks of HAE allows to delegate the process of making decision about patient treatment from patient to the doctor, which improves the independence of the patient and decreases his dependence from medical institution.*

**Key words:** hereditary angioedema, the quality of life, icatibant



## Приложение 1

**Шкала активности ангиоотеков**

Russian version of the Angioedema Activity Score

Ф.И. пациента: \_\_\_\_\_

Дата заполнения (дд.мм.гггг): \_\_\_\_\_

Пожалуйста, 1 раз в день отмечайте в указанных ниже таблицах Ваши жалобы за последние 24 часа. Просим Вас давать полные ответы на все вопросы.

		День						
		1	2	3	4	5	6	7
Были ли у Вас отеки за последние 24 часа?	Нет							
	Да							
↓ <b>Просим Вас заполнять указанные ниже поля только в том случае, если в течение последних 24 часов у Вас наблюдался хотя бы один отек!</b>								
В течение какого времени присутствовал отек/отеки (пожалуйста, отметьте все подходящие промежутки времени!)	0:00 – 8:00 ч							
	8:00 – 16:00 ч							
	16:00 – 24:00 ч							
Насколько сильными являются или являлись вызванные отеком/отеками симптомы (например, боль, жжение, зуд)?	Симптомов нет/не было							
	Легкие							
	Средние							
	Сильные							
Насколько отек/отеки ограничивают или ограничивали Вашу повседневную деятельность?	Без ограничений							
	Немного							
	Значительно							
	Полностью (заниматься повседневной деятельностью (было) невозможно)							
Как Вы считаете, данный отек/отеки негативно отражаются (отразились) на Вашем внешнем виде?	Нет							
	Немного							
	Умеренно							
	Сильно							
Как бы Вы оценили общую выраженность/тяжесть данного отека/отеков?	Несущественная							
	Слабая							
	Средняя							
	Сильная							

This document must not be copied or used without the permission of MOXIE GmbH. For scientific or commercial use or in case a translation / cross cultural adaptation is intended, please check the terms and conditions on [www.moxie-gmbh.de](http://www.moxie-gmbh.de). Russian translation by Pavel Kolchir (arthate@yandex.ru).



## Приложение 1 Инструкции по оценке показателей AAS

### AAS оценка:

AAS состоит из 5 вопросов. Оценочная система AAS очень проста. Значения между 0 и 3 рассчитываются для каждого поля, которое может быть отмечено пациентом. Все поля, отмеченные пациентом, суммируются. Соответственно, минимальное и максимальное значения AAS равны 0 и 15. Ответ на первый вопрос не имеет баллов и не включается в подсчет значений AAS. Пожалуйста, найдите значения для каждого поля в форме ниже. Эта форма должна использоваться только для подсчета значений AAS медицинским персоналом. Пациенты не должны ее видеть.

### Форма для оценки AAS:

		День						
		1	2	3	4	5	6	7
Были ли у Вас отеки за последние 24 часа?	Нет							
	Да							
↓ <b>Просим Вас заполнять указанные ниже поля только в том случае, если в течение последних 24 часов у Вас наблюдался хотя бы один отек!</b>								
В течение какого времени присутствовал отек/отеки (пожалуйста, отметьте все подходящие промежутки времени!)	0:00 – 8:00 ч	1	1	1	1	1	1	1
	8:00 – 16:00 ч	1	1	1	1	1	1	1
	16:00 – 24:00 ч	1	1	1	1	1	1	1
Насколько сильными являются или являлись вызванные отеком/отеками симптомы (например, боль, жжение, зуд)?	Симптомов нет/не было	0	0	0	0	0	0	0
	Легкие	1	1	1	1	1	1	1
	Средние	2	2	2	2	2	2	2
	Сильные	3	3	3	3	3	3	3
Насколько отек/отеки ограничивают или ограничивали Вашу повседневную деятельность?	Без ограничений	0	0	0	0	0	0	0
	Немного	1	1	1	1	1	1	1
	Значительно	2	2	2	2	2	2	2
	Полностью (заниматься повседневной деятельностью (было) невозможно)	3	3	3	3	3	3	3
Как Вы считаете, данный отек/отеки негативно отражаются (отразились) на Вашем внешнем виде?	Нет	0	0	0	0	0	0	0
	Немного	1	1	1	1	1	1	1
	Умеренно	2	2	2	2	2	2	2
	Сильно	3	3	3	3	3	3	3
Как бы Вы оценили общую выраженность/тяжесть данного отека/отеков?	Несущественная	0	0	0	0	0	0	0
	Слабая	1	1	1	1	1	1	1
	Средняя	2	2	2	2	2	2	2
	Сильная	3	3	3	3	3	3	3

Этот документ не может быть скопирован или использован без разрешения авторов. This document must not be copied or used without the permission of the authors





## Приложение 2

AE-QoL

Опросник по качеству жизни пациентов с рецидивирующими эпизодами ангиоотеков

Инструкции по оценке AE-QoL

(немецкая редакция)

Структура AE-QoL

Немецкая редакция опросника АО-КЧ включает четыре критерия и суммарный общий балл:

Критерий	Пункты
Работа, социальная жизнь	1. Нарушение работоспособности 2. Нарушение физической активности 3. Нарушение досуговой активности
Усталость/ Настроение	4. Нарушение социальных связей 6. Нарушения засыпания 7. Ночные пробуждения 8. Ощущение усталости в течение дня 9. Сложности с концентрацией
Страхи / стыд	10. Ощущение уныния 12. Ощущение обреченности из-за приступов отеков 13. Страх внезапного развития отека 14. Страх увеличения частоты приступов отеков 15. Стесняется показываться на людях 16. Смущение из-за внешних проявлений отеков 17. Страх неблагоприятных отдаленных последствий длительного приема лекарств
Питание	5. Общие ограничения в еде и выборе продуктов 11. Ограничения в выборе пищевых продуктов и напитков
Суммарный общий балл по пунктам 1 - 17	

### Расчет баллов по шкалам AE-QoL и общего балла AE-QoL

Предполагается, что AE-QoL оценивают по четырем критериям (опросник - инструмент для определения профиля), но его можно использовать и для определения суммарного общего балла (опросник - инструмент для определения индекса):

Баллы по отдельным критериям AE-QoL, а также общий балл AE-QoL рассчитывают по следующей формуле:  

$$\frac{(\sum \text{баллов} - \text{мин. } \sum \text{баллов})}{(\text{макс } \sum \text{баллов} - \text{мин. } \sum \text{баллов})} \times 100$$

*Пример:*

Критерий "Функционирование":

Пункт 1: ответ 3 (балла)

Пункт 2: ответ 2 (балла)

Пункт 3: ответ 4 (балла)

Пункт 4: ответ 5 (балла)

$\sum$  баллов:  $(3+2+4+5) = 14$

мин  $\sum$  баллов:  $(1+1+1+1) = 4$

макс.  $\sum$  баллов:  $(5+5+5+5) = 20$

Ввод значений в формулу:  $\frac{(14 - 4)}{(20 - 4)} \times 100 = 62,5\%$

Баллы по отдельным критериям AE-QoL соответствуют средней величине балла ответов по пунктам каждого критерия.

Если по некоторым пунктам ответы отсутствуют, общее число баллов в пределах одного критерия делят на число пунктов, на которые даны ответы.

То же относится и к общему баллу AE-QoL

Балл для критерия AE-QoL не следует рассчитывать, если отсутствуют ответы более чем на один пункт, входящий в этот критерий.

Общий балл AE-QoL не следует рассчитывать, если отсутствуют ответы более чем на 25% пунктов (>4 пунктов).

Обратите внимание, что расчет сырого балла по отдельным критериям (средний балл для ответов по каждому критерию) и сырого общего балла (средний балл для ответов по всем пунктам) был бы проще, чем вышеописанная процедура. Однако, в случае пропуска ответов на отдельные пункты, возможности сравнения результатов, полученных с помощью опросника AE-QoL, у одного и того же пациента или сравнения результатов у разных пациентов были бы ограничены. Вышеприведенное линейное преобразование всех сырых баллов в баллы, выраженные в процентах (с указанием сырого балла по отношению (в процентах) к максимально возможному баллу) разрешает эту проблему и позволяет давать оценку и сравнивать между собой результаты отдельных измерений AE-QoL даже в тех случаях, когда ответы по некоторым пунктам отсутствуют. Линейное преобразование переводит сырые баллы в шкалы по отдельным критериям и общему баллу с результатом от минимально до максимально возможного, т.е. от 0 до 100, соответственно

Настоящий документ нельзя копировать или использовать без разрешения компании MOXIE GmbH. Условия научного или коммерческого использования, в том числе с предполагаемым переводом / культурной адаптацией, представлены на сайте [www.moxie-gmbh.de](http://www.moxie-gmbh.de).



## Приложение 3

## SF-12 Краткий опросник по оценке состояния здоровья из 12 вопросов

Предлагаем вопросы о Вашем состоянии здоровья. Ваши ответы помогут нам следить за вашим самочувствием и способностью справляться с повседневными делами. На каждый вопрос выберите один ответ

Если ни один ответ не подходит, укажите наиболее подходящий к Вашей ситуации.

## 1. В целом, вы оцениваете свое состояние здоровья как

1 Превосходное 2 Очень хорошее 3 Хорошее 4 Удовлетворительное 5 Плохое

Следующие вопросы касаются Ваших привычных повседневных видов деятельности. **Ваше состояние здоровья на текущий момент ограничивает вас в выполнении этой деятельности? Если да, то насколько?**

	Да, ограничивает значительно	Да, Ограничивает Немного	нет, не ограничивает совсем
--	------------------------------------	--------------------------------	-----------------------------------

2. Умеренно активные действия, например, подвинуть стол, пылесосить,

1 2 3

Заниматься боулингом или играть в гольф

3. Подняться по ступенькам на несколько пролетов.

1 2 3

**За последние 4 недели, были ли у вас какие-то из нижеперечисленных проблем с работой или другой регулярной ежедневной деятельностью в результате физического состояния здоровья?**

	ДА	НЕТ
4. Выполнили работы меньше чем вам хотелось бы	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
5. Были ограничены в характере работы или иной деятельности	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

**За последние 4 недели, были ли у вас нижеследующие проблемы с работой или другой регулярной ежедневной деятельностью в результате каких-либо эмоциональных расстройств (например, уныния или тревоги)?**

	ДА	НЕТ
6. Выполнили меньше чем вам хотелось бы.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
7. Делали работу или занимались чем-то иным менее тщательно, чем обычно.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

**8. Как часто в течение последних 4 недель, боль мешала нормальной работе (включая как работу по дому, так и работу вне дома)?**

1 Совсем не 2 Немного 3 Умеренно 4 Изрядно 5 В крайней степени

Эти вопросы касаются того, как вы себя чувствуете в последние 4 недели.

На каждый вопрос отметьте один ответ, наиболее точно описывающий Ваше самочувствие.

Сколько времени за последние 4 недели ...

	Все время	Большую часть времени	Изрядную часть времени	Некоторую часть времени	Незначительную часть времени	Никогда
9. Чувствовали себя спокойно и мирно	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
10. У вас было много энергии	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
11. Испытывали грусть и уныние	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

**12. Сколько времени за последние 4 недели Ваше физическое состояние здоровья или эмоциональные проблемы препятствовали Вашей общественной активности (посещению друзей, родственников и тп.)**

1 Постоянно 2 Большую часть  
Времени 3 Некоторое  
время 4 Немного  
Времени 5 Никогда

[ PCS – подпись пациента, а MCS – подпись медицинского работника, .]

Имя пациента: \_\_\_\_\_ Дата: \_\_\_\_\_ Подп \_\_\_\_\_ MCS: \_\_\_\_\_

Визит (обведите в кружок)

Подготовительный 6 недель 3 месяца 6 месяцев 12 месяцев 24 месяца Другое : \_\_\_\_\_

ВСЕРОССИЙСКАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ  
УЧАСТИЕМ

## ГЕМОСТАЗ И РЕПРОДУКЦИЯ

27-29 марта 2017, Санкт-Петербург,  
Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова



### КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Гемостаз и материнская смертность
- Профилактика репродуктивных и перинатальных потерь
- Массивная акушерская кровопотеря: консолидация действий акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога и гематолога-трансфузиолога
- Тромбофилические риски при беременности и их реализация
- Эволюция лабораторной диагностики нарушений гемостаза в акушерстве
- Генетика и иммунология репродукции
- Преаналитические ошибки – профилактическая работа акушерки
- Тромботические риски заместительной гормональной терапии: угроза и защита
- Спорные вопросы фармакологической коррекции гемостаза при беременности
- Гемостазиологическое сопровождение оперативных вмешательств
- Место гравитационной хирургии крови в планировании и ведении беременности

### КОНТАКТЫ

По вопросам участия,  
гостиничного размещения:

**Радмила Тихомирова**  
+7 (495) 646–01-55 доб. 118  
reprohem@ctogroup.ru

По вопросам научной программы:

**Елена Малаховская**  
+7 (921) 958-29-91  
aljonamal@inbox.ru



Подробности  
и регистрация:  
[www.reprohem.com](http://www.reprohem.com)



# Аллергия к жалящим насекомым: современные подходы к диагностике и терапии

Е.П. Терехова

Адрес для переписки: Екатерина Петровна Терехова, e.p.\_terekhova57@mail.ru

*Данная статья посвящена вопросам диагностики и лечения часто встречающегося вида инсектной аллергии – аллергии к жалящим насекомым. Проанализированы иммунологические механизмы, клинические проявления заболевания, а также роль адреналина как препарата первой линии при анафилаксии.*

**Ключевые слова:** аллергия к жалящим насекомым, анафилактический шок, адреналин, неотложная помощь, профилактика анафилаксии

## Введение

Инсектная аллергия (от лат. *insectum* – насекомое) – аллергические реакции, возникающие вследствие сенсибилизации организма к антигенам насекомых. Сенсибилизация организма происходит парентеральным (при ужалении), аэрогенным (при вдыхании частиц хитинового покрова жалящих насекомых), алиментарным путем (при употреблении пищевых ингредиентов, например меда, и лекарственных средств, в частности прополиса, являющихся продуктом жизнедеятельности жалящих насекомых).

Первое убедительное свидетельство аллергической реакции на ужаление перепончатокрылыми насекомыми обнаружено в записках Менеса – первого

правителя Древнего Египта. Во время путешествия фараон был ужален шершнем и вскоре умер. Первое сообщение в литературе о случаях аллергии к ужалению перепончатокрылыми насекомыми принадлежит Mease (1836 г.). В нашей стране первое клинико-аллергологическое исследование инсектной аллергии было проведено А.В. Артамасовой и С.М. Титовой в 1970 г. [1].

Аллергия на яд жалящих насекомых (ЖН) (ос, пчел, шмелей, шершней, муравьев) – распространенный вид инсектной аллергии. Тяжелые и даже приводящие к летальному исходу реакции на яд ЖН известны давно. Тем не менее только в 1914 г. L. Waterhouse высказал предположение, что в основе таких реакций лежат иммунологические

механизмы, а в 1930 г. R.L. Benson и Н. Semenov подтвердили это предположение [2].

Аллергия на яд ЖН наблюдается у 0,4–8,0% населения ряда зарубежных стран. В России этот показатель колеблется от 0,1 до 0,4%, а в отдельных регионах достигает 4–8% [1, 3]. Показатель смертности от анафилактических реакций на яд перепончатокрылых варьируется от 0,03 до 0,48 на миллион населения ежегодно. Атопические заболевания зарегистрированы у 31–53% пациентов с аллергией на яд ЖН. Большинство больных, сенсибилизированных к яду, – лица моложе 20 лет, из них до 38% младше 12 лет. Соотношение заболеваемости между мужчинами и женщинами – 2:1. Местные аллергические реакции на яд перепончатокрылых отмечаются у 2–19% взрослого населения. На долю системных реакций, выявляемых у 0,8–5% населения, приходится свыше 70% аллергических реакций на яд ЖН [4].

Особенность аллергии на яд ЖН заключается в том, что попадание аллергенов в организм происходит парентерально естественным путем, а скорость развития и возрастающая тяжесть аллергической реакции нередко приводят к летальному исходу.



### Этиология

Жалящие насекомые относятся к отряду перепончатокрылых *Hymenoptera*, который представлен семействами *Apidae* (в частности, медоносная пчела, шмель), *Vespidae* (настоящие осы, длинные осы), *Bombidae* (шершни), а также *Formicidae* (муравьи). Представители первых трех семейств ЖН для введения яда используют жало (модифицированный яйцеклад). Муравьи повреждают кожу жертвы челюстями, а яд впрыскивают из желез, расположенных на конце тела. Пчелы и шмели жалят только при защите. Из всех перепончатокрылых лишь пчелы имеют зазубренное жало, которое после ужаления остается в теле жертвы, что приводит к гибели насекомого. У остальных представителей ЖН жало гладкое, и ужаления одной особью могут повторяться [5].

В большинстве случаев развитие аллергических реакций связано с ужалением ос. Насекомые гнездятся в земле, их легко потревожить во время работы в саду. Осы также концентрируются вокруг дворовых мусоросборников, районов пикников. Гнезда с сотами на несколько особей осы нередко строят под карнизами и балками, на чердаках и балконах. Шершни, близкие по происхождению к осам, гнездятся в кустарниках. Поэтому следует соблюдать осторожность при проведении работ по подрезанию веток. Пчелы чаще жалят весной и в начале лета, осы – в августе и сентябре [6]. Аллергия может развиваться на яд одного или нескольких видов ЖН.

Яд перепончатокрылых содержит большое количество биологически активных веществ с выраженным действием. Биогенные амины повышают проницаемость сосудов, вызывают боль. Пептиды и фосфолипиды оказывают токсические эффекты (повышение температуры тела, лихорадка, головная боль). Высокомолекулярные пептиды и ферменты (фосфоли-

паза А2, гиалуронидаза) могут вызывать развитие аллергических реакций [6, 7].

### Патогенез

При аллергии на яд ЖН возможно развитие следующих реакций:

- аллергических (IgE-зависимых, IgE-независимых);
- токсических;
- неаллергических.

В основе большинства (95–98%) аллергических реакций на яд ЖН лежит гиперчувствительность 1-го типа, опосредованная выработкой аллергенспецифического иммуноглобулина класса Е к аллергенам насекомых. Реже при инсектной аллергии наблюдаются иммунологические реакции 3-го и 4-го типов (классификация гиперчувствительности Гелла – Кумбса (Gell – Coombs)). Инсектная аллергия на ужаление, опосредованная иммунологической реакцией 3-го типа, связана с продукцией большого количества антител IgG. 3-й тип иммунологических реакций проявляется двумя клиническими формами: системной – сывороточной болезнью и местной – феноменом Артюса.

Токсические реакции наблюдаются в 7% случаев и развиваются при ужалении нескольких насекомых. Тяжесть осложнений зависит от количества насекомых. В месте ужаления возникают болезненные ощущения и отек. Наряду с местными симптомами развиваются признаки общей интоксикации в результате геморагического, гемолитического, нейротоксического и гистаминоподобного действия яда.

Реакция здорового человека на ужаления несколькими десятками насекомых характеризуется местными проявлениями в виде боли, отека и гиперемии, а также ознобом, головной болью, тошнотой и рвотой. При ужалении 100–200 насекомыми развивается токсическая реакция средней тяжести, при одновременном ужалении 300–400 особями имеет место тяжелая токсическая реакция. Свыше 500 ужалений, как

правило, смертельны. Обычно токсические реакции стихают в течение часа. Однако при множественных ужалениях проявление токсического действия яда более длительное и осложняется геморрагическим синдромом (гемолиз эритроцитов, гемоглобинурия). Коллапс, поражение нервной системы (бред, арефлексия, гиперсаливация, судороги, паралич), острый некроз скелетных мышц, острая почечная недостаточность приводят к летальному исходу [8]. Неаллергические реакции могут быть следствием первичного неспецифического гистаминвысвобождающего действия некоторых компонентов яда. Такие реакции часто встречаются у больных пигментной крапивницей, или мастоцитозом. Причина – скопление в коже и во внутренних органах тучных клеток (мастоцитов), содержащих большое количество биологически активных веществ [4].

### Клиническая картина

Аллергические реакции на яд ЖН подразделяют на местные и системные.

*Местные аллергические реакции* наблюдаются у 2–19% взрослого населения. Легкие местные реакции (наиболее частые реакции) сопровождаются болью в области ужаления, преходящей эритемой и отеком. Реакции купируются обычно в течение нескольких часов [9]. Большая местная аллергическая реакция – отек в месте ужаления более 10 см – развивается спустя минуты или часы (10–15 часов) после ужаления и сохраняется свыше 24 часов. Быстро распространяющиеся гиперемия и отек сопровождаются мучительным зудом, сохраняются в течение пяти-шести дней и постепенно исчезают спустя 8–12 дней. При ужалении в руку или ногу возможно распространение отека на всю конечность или появление локального отека области «от сустава до сустава». Нередко большие местные реакции на конечностях сопровождаются отеком лимфоузлов,



Таблица 1. Классификация системных реакций при ужалении насекомыми

Системная реакция	Клинические симптомы
Легкая	Генерализованная крапивница, распространенная гиперемия кожи, зуд, недомогание, тревожность, беспокойство
Средняя	Любой из вышеперечисленных симптомов плюс два или более следующих признаков: ангионевротический отек, чувство сдавления в груди, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, боль в области сердца, головокружение
Тяжелая	Приступы удушья в сочетании с любым из вышеперечисленных симптомов плюс два или более следующих: одышка, кашель с вязкой мокротой, дисфагия, осиплость голоса, или афония, сонливость, слабость, спутанность сознания, страх смерти
Анафилактический шок	Любой из вышеперечисленных симптомов плюс два или более следующих: падение артериального давления, коллапс, потеря сознания, непроизвольное мочеиспускание, дефекация, цианоз

лимфангитом, лихорадкой, ознобом, повышением температуры. Инфицирование крайне редко из-за бактериостатического действия яда. Отек в полости рта и горла – опасный прогностический признак. Может возникнуть отек гортани. При опосредованной IgE поздней местной реакции отек и гиперемия кожи наблюдаются через 4–6 часов после ужаления [2]. В месте ужаления не исключено возникновение геморрагического некроза типа феномена Артюса, обусловленного развитием иммунологической реакции иммунокомплексного типа. Первые геморрагические очаги появляются через один-два часа, высыпания достигают максимальной выраженности спустя 6–10 часов после ужаления [4]. Примерно у 5% пациентов с выраженной местной реакцией в анамнезе при повторном ужалении может развиваться генерализованная системная реакция с жизнеугрожающим состоянием – анафилактическим шоком. Чаще большие местные реакции возникают на ужаление ос, пчел, реже шмелей и шершней. В 30% случаев больные не могут назвать вид ужалившего их насекомого. Системные аллергические реакции на яд ЖН выявляют у 0,8–5% населения. При развитии системных реакций различают слабую (легкую), выраженную (средней тяжести) и тяжелую степень, а также анафилактический шок (табл. 1) [4].

При легкой системной реакции наблюдаются распространенная крапивница, зуд, недомогание, страх. Крапивница может быть локальной и генерализованной, чаще протекает по немедленному типу. Почти всегда крапивница сопровождается сильным зудом, а волдыри могут носить сливной характер. Время развития реакции – менее 30 минут после ужаления насекомого. Длительность симптомов – от нескольких часов до двух-трех недель. К редким кожным проявлениям относят эритематозную, пятнисто-папулезную сыпь.

При системной реакции средней тяжести к симптомам, характерным для легкой, присоединяются еще два или более, такие как ангионевротический отек, сдавление в груди, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, головокружение. Ангиоотек может сопровождать крапивницу или возникать изолированно. Генерализованная крапивница или ангиоотек является наиболее частой клинической манифестацией анафилаксии (92%). В отличие от местной реакции ангиоотек возникает вдали от места ужаления. Чаще ангиоотек локализуется в области головы, реже в области конечностей. Возникновение отека в ротовой полости, на шее и в воротниковой зоне считают опасным прогностическим признаком из-за высокого риска развития асфиксии. Такой отек встречается примерно

в 10% случаев. При выраженном отеке возможно снижение артериального давления (гиповолемическая реакция). К начальным симптомам отека гортани относят покалывание в горле, удушье, затруднение глотания. Через один-два часа отмечают афонию, которая сохраняется в течение суток и более [4]. Приблизительно у трети больных имеют место гастроинтестинальные симптомы (острая боль в животе из-за спазмов кишечника, ассоциированная с рвотой и диареей), спазм мускулатуры матки, вагинальные кровотечения (иногда ошибочно расценивается как разрыв трубы). Описан аборт, обусловленный системной реакцией [1].

При тяжелой системной реакции к симптомам, характерным для средней тяжести, присоединяются еще два или более: диспноэ, стридор, одышка. Больные отмечают затруднение дыхания, вызванное острым нарушением проходимости бронхов, в сочетании с симптомами ринита и конъюнктивита. Приступ удушья протекает с характерной экспираторной одышкой, свистящим дыханием, кашлем с трудно отделяемой вязкой мокротой. Отек гортани также приводит к затруднению дыхания, выявляется экспираторный и инспираторный стридор, который часто сопровождается свистящим шумным дыханием, осиплостью голоса. Имеет место аллергический отек легких (нарушение сосудистой проницаемости капилляров легких, острая левожелудочковая недостаточность). Респираторные симптомы могут исчезать спонтанно или после лечения в течение минут или часов. В тяжелых случаях необходима интубация или трахеотомия.

При анафилактическом шоке помимо перечисленных выше признаков выявляются снижение артериального давления, коллапс, потеря сознания, непроизвольное мочеиспускание, дефекация, цианоз. Непроизвольная дефекация, мочеиспускание, сопровождающие анафилактический шок



с генерализованными спазмами и бессознательным состоянием, становятся следствием гипоксии вегетативных центров центральной нервной системы. Чаще симптомы анафилактического шока появляются в течение первых 15 минут после укуса насекомых, причем раннее начало практически всегда ассоциировано с более тяжелым течением и соответственно выраженной симптоматикой заболевания. У пациентов с анафилактическим шоком в 100% случаев встречаются гемодинамические нарушения: снижение артериального давления, слабость, головокружение. Другие типичные клинические симптомы анафилактического шока – диффузная эритема, сыпь, крапивница и/или ангиоотек, бронхоспазм, ларингоотек и/или нарушение сердечного ритма. Могут иметь место тошнота, рвота, головная боль, потеря сознания, в 5–8% случаев – головная боль, судороги, боль в груди. Смерть может быть вызвана коллапсом, обструкцией дыхательных путей. Клинические симптомы анафилактического шока, вызванного укушением насекомых, хотя и варьируются в зависимости от проявлений и выраженности, ничем не отличаются от таковых анафилактического шока любой этиологии [10].

Анафилактический шок классифицируют по степени тяжести (табл. 2) [9]. Степень тяжести

анафилаксии определяется выраженностью гемодинамических нарушений.

Скорость появления и нарастания симптомов служит индикатором тяжести состояния: реакции, развивающиеся спустя одну-две минуты после укуса, более тяжелые, отсроченные – более легкие. Поскольку жизнеугрожающие симптомы анафилаксии способны рецидивировать, больные должны находиться под наблюдением специалиста в течение первых 24 часов после первых проявлений заболевания (в 20% случаев анафилактический шок рецидивирует через 8–12 часов после первого эпизода). К факторам, усиливающим тяжесть анафилактического шока или влияющим на его лечение, относятся наличие у больного бронхиальной астмы, сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, лекарственную терапию бета-адреноблокаторами (Анаприлин, атенолол, метопролол и др.), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), моноаминоксидазы (МАО) и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). С одной стороны, усиливается реакция дыхательных путей на высвобождаемые при анафилаксии медиаторы воспаления, с другой – уменьшается влияние адреналина: наряду с тяжелой степенью анафилаксии появляются парадоксальная брадикардия, гипотензия, тяже-

лый бронхоспазм. У пациентов, получающих бета-адреноблокаторы, системная реакция на яд проявляется не типичной патофизиологической картиной (брадикардией, гипотензией), а гипертонией, тахикардией и не купируемым адреналином бронхоспазмом. Экспериментально доказано, что в подобной ситуации для купирования бронхоспазма и восстановления чувствительности у больного, принимающего бета-адреноблокаторы, дозу неселективного бета-агониста тербуталина необходимо увеличить в 80 раз. Применение ингибиторов АПФ (Капотен, Энап) у ряда больных вызывает кашель, отек гортани или языка с последующим развитием асфиксии. Ингибиторы МАО (моклобемид, ниаламид и др.) замедляют скорость расщепления адреналина, усиливая его побочные эффекты. Риск развития тяжелых системных реакций при укушении перепончатокрылых возрастает у пациентов, получающих базисную терапию НПВП (из-за повышенного образования лейкотриенов на фоне терапии). При укушении насекомых также наблюдаются отсроченные системные аллергические реакции, обусловленные иммунокомплексным механизмом аллергической реакции. Симптомы выявляют через две-три недели после укуса. При инсектной аллергии не исключено развитие

Таблица 2. Классификация анафилактической реакции (шока) по степени тяжести

Критерий	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень
Артериальное давление	Ниже нормы на 30–40 мм рт. ст.	90–60/40 мм рт. ст. и ниже	Систолическое 60–40 мм рт. ст., диастолическое может не определяться	Не определяется
Сознание	В сознании, возможны беспокойство, возбуждение, страх смерти	Возможна потеря сознания, оглушенность	Возможна потеря сознания	Немедленная потеря сознания
Аускультация	Возможны хрипы в легких	Обычно хрипы в легких	Обычно хрипы в легких	Дыхание не выслушивается
Эффект от протившоковой терапии	Хороший	Обычно хороший	Терапия мало эффективна	Практически отсутствует



редких системных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (диспепсия), сердечно-сосудистой, мочевыделительной и нервной систем (васкулиты, нефропатия, невротические расстройства) [3, 6, 11].

Большинство летальных исходов, вызванных инсектной аллергией, регистрируемых в группе лиц старшего возраста, связывают с наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, приемом лекарственных средств и иными возрастными патологическими изменениями в организме [12].

### Диагностика

Диагностика аллергии на яд перепончатокрылых основана на анализе анамнеза, клинических проявлений и выявлении IgE-зависимого механизма аллергии с помощью кожных тестов и определения специфических IgE-антител к яду насекомого в сыворотке пациента.

**Анамнез.** При подозрении на ужаление перепончатокрылым насекомым необходимо иметь информацию:

- ✓ о регионе, где произошло ужаление;
- ✓ активности насекомых в этом регионе;
- ✓ количестве укусов;
- ✓ месте укуса и наличии в нем жала.

Кроме того, необходимо оценить:

- ✓ симптомы, развившиеся после контакта с насекомым (местные, системные);
- ✓ объем оказанной первой помощи и ее эффективность;
- ✓ временной интервал между контактом с насекомым и возникновением реакции;
- ✓ наличие в анамнезе реакций при контакте с насекомыми;
- ✓ наличие других аллергических реакций у пациента и его родственников;
- ✓ характер профессии и вида деятельности пациента [9].

Цель **физикального обследования** – оценить общее состояние пациента. При осмотре кожных покровов определяют характер

высыпаний (уртикарные, везикулезные, папулезные, буллезные), наличие ангиотеки. Оценивается также состояние дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочевыделительной систем.

**Кожные тесты.** В России отсутствуют диагностические *in vivo* (кроме аллергена из тел *Aedes aegypti* (комар желтолихорадочный)) и лечебные формы инсектных аллергенов.

**Лабораторные исследования.** Для диагностики инсектной аллергии применяют аллергологические исследования *in vitro*:

- иммуноферментный метод для определения аллергенспецифических IgE, IgG. В России используют аллергены тел и яда ос, пчел, шершней, муравьев, комаров, тараканов, мотыля, мошки;
- молекулярную аллергодиагностику для картирования (установления позиций генов) аллергенной сенсibilизации пациента на молекулярном уровне с применением очищенных натуральных или рекомбинантных аллергенных молекул (компонентов аллергенов) вместо экстрактов аллергенов. Молекулярная аллергодиагностика, предоставляющая информацию о том, к каким аллергенным молекулам сенсibilизирован пациент, может помочь в установлении различий между местными или системными реакциями и постоянными клиническими симптомами. Аллергены яда большинства перепончатокрылых содержат карбогидратные части гликопротеинов (перекрестно-реагирующие карбогидратные детерминанты – cross-reactive carbohydrate determinants, CCD), которые отвечают за некоторую часть клинически незначимой перекрестной IgE-реактивности между ядом пчел и ос. С помощью рекомбинантных аллергенов яда можно разделить истинную сенсibilизацию ядом и перекрестную реактивность из-за CCD у пациентов с двой-

ным положительным результатом, полученным в традиционных тестах на основе экстракта аллергенов яда [13];

- определение уровня сывороточной триптазы через 15 минут – 3 часа после возникновения первых симптомов и после выздоровления;
  - определение уровня сывороточного гистамина спустя 15–60 минут после возникновения первых симптомов (менее информативный метод).
- Как правило, **дифференциальный диагноз** анафилактического шока проводят:

- ✓ с другими видами шока (кардиогенный, септический и проч.);
- ✓ другими острыми состояниями, сопровождающимися артериальной гипотонией, нарушением дыхания и сознания (острая сердечно-сосудистая недостаточность, инфаркт миокарда, синкопальные состояния, тромбоэмболия легочной артерии, эпилепсия, солнечный и тепловой удары);
- ✓ гипогликемией, гиповолемией, передозировкой лекарственных средств, аспирацией и др.;
- ✓ вазовагальными реакциями;
- ✓ психогенными реакциями (истерия, панические атаки).

### Лечение

При аллергических реакциях на ужаление перепончатокрылых проводятся:

- элиминационные мероприятия (исключение контакта с насекомыми, исключение из рациона продуктов или запрещенное использование косметических или лечебных средств, в состав которых входят продукты жизнедеятельности насекомых);
- фармакотерапия (симптоматическая, базисная профилактическая терапия, лечение сопутствующих заболеваний);
- аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ);
- обучение пациентов и их родственников правилам оказания первой помощи при инсектной аллергии;
- профилактические мероприятия.





Цели лечения:

- ✓ купирование симптомов аллергии;
- ✓ восстановление нарушенных в результате реакции функций органов и систем;
- ✓ нормализация общего состояния пациента.

*Лечение местных реакций на яд перепончатокрылых насекомых.* При аллергической местной реакции применяют холод, наружную терапию топическими противозудными препаратами (Фенистил гель, Псило-бальзам). Больному назначают антигистаминный препарат второго поколения (лоратадин, цетиризин и др.), при сильно выраженной локальной реакции – топические глюкокортикостероиды (ГКС) нефторированного ряда (метилпреднизолон ацепонат, мометазона фураат и др.). В наиболее тяжелых случаях местной реакции обоснованно назначение двух-трехдневного курса преднизолона в дозе 30–40 мг/сут.

*Лечение системных реакций на яд перепончатокрылых насекомых.* Медицинская помощь при анафилаксии включает два компонента:

- ✓ лечение остро возникших эпизодов;
- ✓ выполнение мероприятий, направленных на предотвращение повторных анафилактических реакций.

При лечении острых эпизодов при анафилаксии скорость оказания помощи имеет критическое значение [14]. Препаратом выбора считается адреналин, все остальные средства входят в состав дополнительной терапии. Адреналин оказывает стимулирующее влияние на альфа- и бета-адренорецепторы, вызывает сужение сосудов органов брюшной полости, кожи и слизистых оболочек, повышает артериальное давление. Стимулируя бета-адренорецепторы сердца, адреналин способствует значительному усилению и учащению сердечных сокращений. Он вызывает расслабление гладкой мускулатуры бронхов и кишечника. Кроме того, адреналин препятствует вы-

свобождению из тучных клеток и базофилов гистамина и других медиаторов аллергии немедленного типа. Следует помнить, что адреналин – жизненно спасающая инъекция при анафилаксии. Противопоказаний к применению адреналина при анафилаксии практически нет. Необходима определенная осторожность при назначении препарата лицам с тахикардией и кардиомиопатией. Предпочтительно внутримышечное введение адреналина (разведение: 1:1000, 1 мг/мл, доза 0,01 мл/кг, максимальная разовая доза 0,5 мг для взрослых, 0,3 мг для детей) в переднелатеральную поверхность бедра. Такое введение обеспечивает высокую и быструю биодоступность препарата с пиком концентрации через 8 ± 2 минуты (при подкожном введении через 34 ± 14 минут). Продолжительность эффекта – от одного до четырех часов. Возможны повторные инъекции каждые 5–15 минут. Сразу после инъекции адреналина больным нельзя садиться или вставать, поскольку можно спровоцировать синдром пустой нижней полой вены/пустого желудочка и внезапную смерть [12].

Внутривенное введение показано пациентам с тяжелой анафилаксией, не ответившим на внутримышечную инъекцию, или при сердечно-сосудистом коллапсе (доза 0,1 мкг/кг/мин). Инфузия проводится на фоне мониторинга сердечной деятельности в отделении реанимации (надо помнить о риске развития гипертензивного криза или желудочковой аритмии). Ингаляционный путь введения адреналина эффективен при отеке слизистой оболочки полости рта и ангиоотеке верхних дыхательных путей при распылении через небулайзер.

При невозможности выполнения внутривенной инфузии используется введение адреналина под язык или внутрикостное введение специальным шприцем. Показание к внутрикостному введению основано на потребности в неотложном сосудистом

доступе, когда попытки внутривенного введения были безуспешными в течение 90 секунд (три попытки), а задержка с обеспечением необходимого лечения создает опасность для жизни пациента. Традиционно местами для внутрикостной инфузии у детей является проксимальный или дистальный отдел большеберцовой кости или дистальный отдел бедренной кости, у взрослых – грудина или большеберцовая кость.

К дополнительным средствам терапии анафилаксии относят [14]:

- ✓ подачу кислорода через маску (скорость 6–8 л/мин);
- ✓ введение коллоидных и кристаллоидных растворов для восстановления объема циркулирующей крови.

ГКС не рассматриваются как препараты первой линии лечения анафилаксии. Для внутривенного введения могут использоваться гидрокортизон или метилпреднизолон ацетат.

Ингаляционные бета-2-агонисты, вводимые с помощью спейсера или через небулайзер, могут применяться в качестве дополнительной терапии бронхоспазма, связанного с анафилаксией.

Антигистаминные препараты H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-блокаторы могут быть полезны при легких проявлениях аллергических реакций. Показано, что комбинация этих препаратов обеспечивает более выраженный эффект по сравнению с изолированным использованием H<sub>1</sub>-блокаторов.

Глюкагон обязательно вводится пациентам, получающим бета-адреноблокаторы (1–5 мл болюсно, затем титруется). Глюкагон оказывает как инотропное, так и хронотропное действие на сердце [15].

### Противошоковые мероприятия

Противошоковые мероприятия проводятся в месте развития анафилаксии. Обязательно ведение письменного протокола по оказанию первой медицинской помощи при анафилактическом шоке.



1. Прекратить поступление предполагаемого аллергена в организм. При ужалении в конечность выше места ужаления наложить жгут (на 20 минут) на 15 см выше места ужаления (можно туго перетянуть ремнем, веревкой, куском материи), удалить жало скользящими движениями скальпеля, ножа, пилки для ногтей или ногтя по поверхности кожи. Не следует удалять жало пальцами, поскольку при этом мешочек с ядом сдавливается и оставшийся яд попадает в рану. Приложить пузырь со льдом или грелку с холодной водой.

2. Оценить состояние дыхательных путей, дыхание, кровообращение, сознание, состояние кожи и вес пациента.

3. Срочно вызвать реанимационную бригаду (если возможно) или скорую медицинскую помощь.

4. Как можно быстрее ввести внутримышечно в середину переднелатеральной поверхности бедра 0,3–0,5 мл 0,1%-ного раствора адреналина гидрохлорида (взрослым – 0,01 мл/кг веса, максимум 0,5 мл, детям – 1 мл/кг веса, максимум 0,3 мл). При необходимости введение адреналина можно повторить через 5–15 минут. Большинство пациентов отвечают на первую или вторую дозу адреналина.

5. Необходимо уложить больного на спину, приподнять нижние конечности, повернуть голову в сторону, выдвинуть нижнюю челюсть для предупреждения западения языка, асфиксии и предотвращения аспирации рвотными массами. Если у больного имеются зубные протезы, их необходимо удалить. Во избежание летального исхода нельзя поднимать или сажать пациента.

6. Обеспечить больному поступление свежего воздуха или ингалировать кислород (6–8 л/мин) (по показаниям). Кислород поступает через маску, носовой катетер или через воздуховодную трубку, которую устанавливают при сохранении спонтанного дыхания и отсутствии сознания. Перевод больных на искусствен-

ную вентиляцию легких показан при отеке гортани и трахеи, некупируемой гипотонии, нарушении сознания, стойком бронхоспазме с развитием дыхательной недостаточности, некупируемой отеке легких, развитии коагулопатического кровотечения.

7. Наладить внутривенный доступ. Вводить 1–2 л 0,9%-ного раствора хлорида натрия (взрослым – 5–10 мл/кг в первые 5–10 минут, детям – 10 мл/кг).

8. Следует быть готовым к проведению сердечно-легочной реанимации. Взрослым компрессию грудной клетки (непрямой массаж сердца) проводят с частотой 100–120 в минуту на глубину 5–6 см, детям – 100 в минуту на глубину 5 см (младенцам – на глубину 4 см). Соотношение вдохов с компрессией грудной клетки – 2:30.

9. Мониторинг артериального давления, пульса, частоты дыхательных движений. При невозможности подсоединить монитор измерять артериальное давление и пульс вручную каждые 2–5 минут, контролировать уровень оксигенации. Транспортировать больного в отделение реанимации.

#### Дальнейшая тактика ведения в отделении реанимации

При неэффективности проводимой терапии адреналин можно вводить внутривенно струйно (1 мл 0,1%-ного раствора адреналина гидрохлорида разводят в 10 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия), дробно, в течение 5–10 минут. Возможно внутривенное капельное введение адреналина (0,1% – 1 мл в 100 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия) с начальной скоростью введения 30–100 мл/ч (5–15 мкг/мин), титровать дозу в зависимости от клинического ответа или побочных эффектов адреналина.

В наиболее тяжелых случаях целесообразно перейти на внутривенное капельное введение прессорных аминов:

✓ норадреналин (норэпинефрин) 2–4 мг (1–2 мл 0,2%-ного раство-

ра) разводят в 500 мл 5%-ного раствора глюкозы или 0,9%-ного раствора хлорида натрия, скорость инфузии 4–8 мкг/мин до стабилизации артериального давления;

✓ допамин 400 мг растворяют в 500 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида или 5%-ного раствора глюкозы, начальная скорость введения 2–20 мкг/кг/мин. Дозу необходимо титровать, чтобы систолическое давление было выше 90 мм рт. ст. При тяжелой анафилаксии доза может быть увеличена до 50 мкг/кг/мин и более. Суточная доза – 400–800 мг (максимальная – 1500 мг). При стабилизации гемодинамических показателей рекомендовано постепенное снижение дозы.

Длительность введения прессорных аминов определяется гемодинамическими показателями. Подбор препарата, скорости его введения осуществляется в каждой конкретной ситуации индивидуально. Прием адреномиметиков отменяют после стойкой стабилизации артериального давления.

В зарубежной литературе упоминается об использовании глюкагона у пациентов с резистентностью к адреномиметикам (как правило, у больных, получавших бета-блокаторы до развития анафилактического шока). Глюкагон 1–5 мг вводится взрослым (детям – 20–30 мкг/кг, максимум 1 мг) внутривенно в течение 5 минут, затем в титруемой дозе 5–15 мкг/мин в зависимости от ответа на проводимую терапию. Необходимо помнить, что глюкагон может вызывать рвоту и, как следствие, возникновение аспирации. Поэтому рекомендуется положить пациента на бок.

Если у пациентов, получающих адреномиметики и глюкагон, сохраняется недостаточный эффект, возможно назначение изопроterenоло внутривенно 1 мг (0,1 мкг/кг/мин). Необходимо учитывать, что на фоне введения изопроterenоло возможны угнетение сократимости миокарда, вы-



званное бета-блокаторами, развитие аритмии и ишемии миокарда. Для ликвидации гиповолемии показаны инфузионная терапия (коллоидные и кристаллоидные растворы), применение декстрана (средняя молекулярная масса 35000–45000 дальтон), 0,9%-ного раствора натрия хлорида или других официальных изотонических растворов.

К препаратам второго ряда относятся системные ГКС с введением в начальной дозе:

- ✓ дексаметазон 8–32 мг внутривенно капельно;
- ✓ преднизолон 90–120 мг внутривенно струйно;
- ✓ метилпреднизолон 50–120 мг внутривенно струйно взрослым (детям – 1 мг/кг, максимум 50 мг);
- ✓ бетаметазон 8–32 мг внутривенно капельно и др.

Для детей рекомендованы следующие дозы:

- ✓ преднизолон 2–5 мг/кг;
- ✓ бетаметазон 20–125 мкг/кг или 0,6–3,75 мг/мл через 12 или 24 часа.

Длительность и доза ГКС подбираются индивидуально в зависимости от тяжести клинических проявлений. Проведение пульс-терапии ГКС нецелесообразно.

Использование блокаторов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов (клемастин, хлоропирамина гидрохлорид, дифенгидрамин и др.) возможно только на фоне полной стабилизации гемодинамики и при наличии показаний. Рекомендуются дозы:

- клемастин (Тавегил) 0,1% – 2 мл (2 мг) взрослым для внутривенного или внутримышечного введения, детям – внутримышечно по 25 мкг/кг/сут, с разделением на две инъекции;
- хлоропирамина гидрохлорид (Супрастин) 0,2% – 1 мл (20 мг) для внутривенного или внутримышечного введения 1–2 мл взрослым, детям начинают лечение с дозы 5 мг (0,25 мл);
- дифенгидрамин (Димедрол) для взрослых 25–50 мг, детей весом менее 35–40 кг 1 мг/кг, максимум 50 мг.

Бета-2-агонисты назначают при сохраняющемся бронхоспазме, несмотря на введение эпинефрина: через небулайзер раствор сальбутамола 2,5 мг/2,5 мл, аминофиллин 5–6 мг/кг внутривенно 20 минут.

Хирургическое лечение проводится при развитии отека гортани – трахеотомия.

Длительность наблюдения и мониторинг состояния пациента зависят от тяжести развития, особенностей течения анафилаксии. При постановке диагноза анафилактического шока – не менее двух-трех суток, даже если удалось быстро стабилизировать артериальное давление, поскольку существует опасность рецидива клинических проявлений. Возможно развитие поздних осложнений: демиелинизирующего процесса, аллергического миокардита, гепатита, неврита и др. В течение трех-четырех недель могут сохраняться нарушения функции различных органов и систем.

Дозы вводимых лекарственных препаратов и тактика врача определяются клинической картиной, но во всех случаях требуется прежде всего введение адреналина. Каждый больной, перенесший анафилактический шок, подлежит госпитализации в реанимационное отделение, где проводится инфузионная терапия преднизолоном 1–2 мг/кг каждые шесть часов, физиологическим раствором из расчета 5–10 мл/кг веса пациента. Вводятся антигистаминные препараты внутривенно. При резистентной гипотонии назначают допамин (400 мг в 500 мл физиологического раствора, скорость введения 2–20 мкг/кг/мин) под контролем артериального давления (более 90 мм рт. ст.).

Через один-два дня из реанимационного отделения больного переводят в аллергологическое или терапевтическое отделение, где ему продолжают гормональную терапию преднизолоном перорально в дозе 10–15 мг в течение десяти дней. Назначают

антигистаминные препараты второго поколения (лоратадин, цетиризин и др.). Обязательны контроль функции почек, печени, сердца, проведение электрокардиограммы, консультация невропатолога.

АСИТ является методом патогенетической терапии, позволяющим снизить повышенную чувствительность организма к аллергенам жалящих насекомых. АСИТ проводится в осенне-зимний период, вне сезона лета насекомых. Данный метод терапии осуществляется высококвалифицированными аллергологами в специализированных стационарах при наличии отделения интенсивной терапии, поскольку существует угроза развития анафилаксии [14].

### Обучение пациента

Пациенты с инсектной аллергией должны иметь при себе индивидуальную аптечку, содержащую противошоковый набор лекарственных средств, одноразовые шприцы для подкожного и внутримышечного введения, жгут, а также паспорт больного аллергическим заболеванием с указанием диагноза, всех причинно-значимых аллергенов, перечня необходимых медикаментов для оказания неотложной помощи в случае развития аллергической реакции, адреса и телефона медицинского учреждения, где наблюдаются. Больных и их родственников следует заранее обучить правилам применения средств неотложной помощи, технике инъекций [5].

### Профилактика

Чтобы избежать или значительно снизить вероятность укуса, больной должен соблюдать меры предосторожности:

- выходить на улицу в одежде (лучше светлых тонов), максимально закрывающей тело;
- не ходить босиком по траве (из-за опасности наступить на насекомое);
- не использовать для лечения прополис;



- избегать посещения пасек и рынков, пикников;
- на протяжении летних месяцев иметь при себе набор неотложной помощи и уметь им пользоваться;
- избегать сильных физических нагрузок (пот привлекает насекомых);
- помнить, что гнезда насекомых могут быть в траве, кустарниках, на чердаках, в заброшенных помещениях;
- в летние месяцы иметь быстродействующий инсектицид в аэрозоле;
- не убивать насекомое около гнезда или улья;
- не пользоваться духами, лаками, кремами, поскольку их запаха привлекает насекомых;
- не делать резких движений вблизи осы или пчелы;
- обязательно носить головной убор, так как запутавшееся в волосах насекомое обязательно ужалит.

### Заключение

Распространенность аллергии на ужаление перепончатокрылых насекомых достаточно высока. Клинические проявления инсектной аллергии характеризуются тяжестью и выраженностью симптомов (вплоть до развития

анафилактического шока с летальным исходом).

Лечение пациентов с аллергией на ужаление насекомых должно быть многоэтапным, комплексным, с учетом патогенеза заболевания.

В настоящее время в России не проводятся тесты для диагностики инсектной аллергии (зарегистрирован только аллерген из тел *Aedes aegypti*). Кроме того, отсутствуют отечественные и зарубежные аллерговакцины, необходимые для проведения АСИТ пациентам, которым этот метод лечения необходим по жизненным показаниям. 🌻

### Литература

1. Гущин И.С., Читаева В.Г. Аллергия к насекомым. Клиника, диагностика и лечение. М.: Фармус принт, 2003.
2. Клиническая аллергология: руководство для практикующих врачей / под ред. Р.М. Хаитова. М.: МЕДпресс-информ, 2002.
3. Федоскова Т.Г. Аллергия к насекомым. Современные принципы диагностики и лечения // РМЖ. 2007. Т. 15. № 2. С. 65–73.
4. Аллергология и иммунология. Национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
5. Федоскова Т.Г., Лусс Л.В. Кожные проявления инсектной аллергии. Принципы медикаментозной терапии и профилактики // Российский аллергологический журнал. 2014. № 3. С. 37–46.
6. Швеи С.М. Лечение острых реакций на яд перепончатокрылых насекомых // Лечащий врач. 2005. № 4. С. 50–53.
7. Müller U.R., Johansen N., Petersen A.B. et al. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vespa* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5 // Allergy. 2009. Vol. 64. № 4. P. 543–548.
8. Боброва Е.Е. Инсектная аллергия. Частная аллергология / под ред. Г.Б. Федосеева. СПб.: Нордмед-издат, 2001.
9. Колхир П.В. Доказательная аллергология и иммунология. М.: Практическая медицина, 2010.
10. Мачарадзе Д.Ш. Инсектная аллергия и особенности ее терапии // Лечащий врач. 2007. № 4. С. 25–28.
11. Говорушко С.М. Аллергия к жалящим насекомым: глобальная ситуация // Российский аллергологический журнал. 2013. № 1. С. 25–32.
12. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Горячкина Л.А. и др. Анафилаксия: ключевые аспекты диагностики, лечения и профилактики в современных клинических руководствах // Фарматека. 2013. № 51. С. 8–16.
13. Müller U., Schmid-Grendelmeier P., Hausmann O., Helbling A. IgE to recombinant allergens Api m 1, Ves v 1, and Ves v 5 distinguish double sensitization from crossreaction in venom allergy // Allergy. 2012. Vol. 67. № 8. P. 1069–1073.
14. Simons F.E., Arduoso L.R., Bilò M.B. et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis // World Allergy Organ. J. 2011. Vol. 4. № 2. P. 13–37.
15. Thomas M., Crawford I. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers // Emerg. Med. J. 2005. Vol. 22. № 4. P. 272–273.

### Allergy to Stinging Insects: Current Approaches to Diagnostics and Therapy

Ye.P. Terekhova

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Contact person: Yekaterina Petrovna Terekhova, e.p.\_terekhova57@mail.ru

Here, current issues of diagnostics and treatment of allergy to stinging insects as a common insect allergy are discussed in the paper. Immunological mechanisms, clinical manifestations as well as a role for epinephrine as the first-line drug during anaphylaxis were analyzed.

**Key words:** allergies to stinging insects, anaphylactic shock, epinephrine, first aid, anaphylaxis prevention

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.  
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

**(495) 234 07 34**

**[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)**



**Журналы для врачей различных специальностей**

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
  - Акушерство и гинекология
  - Аллергология и иммунология
  - Гастроэнтерология
  - Дерматовенерология и дерматокосметология
  - Кардиология и ангиология
  - Неврология и психиатрия
  - Онкология и гематология
  - Педиатрия
  - Пульмонология и оториноларингология
  - Ревматология, травматология и ортопедия
  - Урология и нефрология
  - Эндокринология



**Журнал для провизоров и фармацевтов**



**Журнал для организаторов здравоохранения**

Интернет-магазин медицинской книги  
**[www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)**



# КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO «МЕЛАНОМА»

8 апреля 2017, Москва | Кортъярд Марриотт Москва Центр

Регистрация открыта на сайте RosOncoWeb до 31 марта 2017  
[www.rosoncoweb.ru](http://www.rosoncoweb.ru)



# IX Съезд онкологов России

14–16 июня 2017 г.

Конгресс–холл, ул. Заки Валиди, д. 2, г. Уфа,  
Республика Башкортостан, Россия



**AOR** Ассоциация  
Онкологов  
России



Российский  
Онкологический  
Центр им. Н.Н. Блохина



## Уважаемые коллеги!

### 14–16 июня 2017 года в Уфе состоится IX Съезд онкологов России

#### Организаторы

- Ассоциация онкологов России
- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина
- Министерство здравоохранения Республики Башкортостан
- Ассоциация онкологов Приволжского федерального округа

#### Президент съезда

Давыдов Михаил Иванович  
Председатель правления Ассоциации онкологов России, директор ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России, академик РАН, профессор

#### Научная программа

##### Организационные вопросы в онкологии

- Национальная противораковая программа
- Организация онкологической помощи населению РФ
- Финансирование онкологической помощи
- Образовательные программы в онкологии
- Государственно–частное партнерство
- Канцер–регистры
- Лекарственное обеспечение
- Специализированная и высокотехнологичная медицинская помощь
- Добровольное медицинское страхование и программы разделения рисков
- Юридические аспекты функционирования онкологических учреждений

##### Профилактика, диагностика и лечение опухолей различной локализации

- Нейроонкология
- Опухоли головы и шеи
- Опухоли торакальной локализации
- Опухоли абдоминальной локализации
- Опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны
- Онкопроктология
- Нейроэндокринные опухоли
- Онкоурология
- Опухоли молочной железы
- Онкогинекология
- Опухоли костей и мягких тканей
- Онкогематология
- Интенсивная терапия и реанимация
- Онкопедиатрия
- Реабилитация и паллиативная помощь
- Онкоиммунология
- Фундаментальные вопросы онкологии

#### Регистрационный взнос

Для членов Ассоциации онкологов России участие бесплатное. Для остальных участников предусмотрен регистрационный взнос, сумма и способы оплаты которого указаны на сайте съезда [www.aor2017.ru](http://www.aor2017.ru)

Предварительная бесплатная регистрация на сайте [www.aor2017.ru](http://www.aor2017.ru) обязательна для всех участников!

Участники, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на получение бейджа участника, сертификата и комплекта официальных материалов съезда (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская литература и др.), а также присутствие на всех заседаниях и симпозиумах.

E-mail: [accsom@aor2017.ru](mailto:accsom@aor2017.ru)

#### Тезисы

Тезисы для публикации необходимо подать не позднее 1 марта 2017 г. через сайт [www.aor2017.ru](http://www.aor2017.ru), правила оформления размещены на сайте. Публикация тезисов бесплатная. Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Научный комитет съезда оставляет за собой право отклонить поданные работы. Тезисы не редактируются.

E-mail: [accsom@aor2017.ru](mailto:accsom@aor2017.ru)

#### Размещение в гостинице

Информация о гостиницах г. Уфы после 1 февраля 2017 г. будет размещена на сайте съезда [www.aor2017.ru](http://www.aor2017.ru). Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

#### Выставка

В рамках работы съезда пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, диагностического, терапевтического и лабораторного оборудования, хирургического инструментария, оборудования для медицинских помещений и операционных, продуктов лечебного питания и др.

#### Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Телефон/факс: (495) 660–6004, Телефон: (495) 517–7055

E-mail: [commerce@aor2017.ru](mailto:commerce@aor2017.ru)

Макарова Татьяна Владимировна

#### Организационная поддержка

ООО «Медицинское  
маркетинговое агентство»

#### Информационная поддержка

Издательство «Династия»



[www.aor2017.ru](http://www.aor2017.ru)



НОВЫЕ ПОКАЗАНИЯ

# Постоянный контроль за активностью заболеваний Возвращает к полноценной жизни пациентов и их семьи



## Иларис® – ПЕРВЫЙ биологический препарат, одобренный для лечения 4 периодических лихорадок\*

### FMF

Семейная средиземноморская лихорадка

### HIDS/MKD

Синдром гипериммуноглобулинемии D / синдром дефицита мевалонат киназы

### TRAPS

Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли

### CAPS

Криопирин-ассоциированный периодический синдром

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЛАРИС®

Примечание: прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по применению. Канакинумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. Регистрационный номер: ЛП-001414. Показания: Аутовоспалительные синдромы периодической лихорадки: криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше, включая семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS) / семейная холодовая крапивница (HADS) синдром Макла-Уэльса (MWS), митохондрическое мультикистозное воспалительное заболевание (NOMID) / хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA). Периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли (TRAPS) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше, гипер-ИД-синдром / синдром дефицита мевалонаткиназы (HIDS / MKD) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше; семейная средиземноморская лихорадка (FMF) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше в монотерапии при наличии противопоказаний к переносимости терапии колхицином или в комбинации с колхицином при отсутствии адекватного терапевтического ответа на монотерапию максимально переносимой дозой колхицина. Юношеский артрит с системным началом в активной фазе у пациентов в возрасте 2 лет и старше. Острый подтаранный артрит с целью лечения частых острых приступов подтаранного артрита и предупреждения развития новых приступов при неэффективности, переносимости или при наличии противопоказаний к применению нестероидных противовоспалительных препаратов и/или колхицина и/или невозможности проведения терапии повторными курсами глюкокортикостероидов. Способ применения и дозы: Для пациентов с CAPS (взрослых и детей): 150 мг для пациентов ≥ 4 лет с массой тела более 40 кг; 2 мг/кг для пациентов ≥ 4 лет с массой тела от 15 кг до 40 кг; 4 мг/кг для пациентов с массой тела ≥ 7,5 кг. Если у пациентов при стартовой дозе 150 мг или 2 мг/кг не получен удовлетворительный клинический ответ, а именно процесса разрешения сыпи и других симптомов воспаления не наблюдается в течение 7 дней после первой инъекции препарата Иларис®, возможно проведение второй инъекции препарата в дозе 150 мг (при массе тела ≥ 40 кг) или 2 мг/кг (при массе тела ≥ 15 кг и ≤ 40 кг). При достижении в последующем полного клинического ответа данным пациентам рекомендуется проводить поддерживающую терапию препаратом Иларис® в дозе 600 мг – 1 инъекция с интервалом 8 недель (при массе тела > 40 кг) или 8 мг/кг (при массе тела ≥ 15 кг и ≤ 40 кг) – 1 инъекция с интервалом 8 недель (при массе тела ≥ 15 кг и ≤ 40 кг). Если удовлетворительный клинический эффект не наблюдается в течение 7 дней после повышения дозы, возможно проведение третьей инъекции препарата Иларис® в дозе 300 мг (при массе тела > 40 кг) или 4 мг/кг (при массе тела ≤ 40 кг). При достижении в последующем полного клинического ответа данным пациентам рекомендуется проводить поддерживающую терапию препаратом Иларис® в дозе 600 мг – 1 инъекция с интервалом 8 недель (при массе тела > 40 кг) или 8 мг/кг (при массе тела ≥ 15 кг и ≤ 40 кг) – 1 инъекция с интервалом 8 недель. Если у пациентов при стартовой дозе 4 мг/кг удовлетворительный клинический эффект не наблюдается в течение 7 дней после первой инъекции, возможно проведение второй инъекции препарата Иларис® в дозе 4 мг/кг. При достижении в последующем полного клинического ответа данным пациентам рекомендуется проводить поддерживающую терапию препаратом Иларис® в дозе 300 мг или 4 мг/кг каждые 4 недели в виде п/к инъекции. Для пациентов с HIDS / MKD (взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше): 150 мг у пациентов с массой тела > 40 кг; 2 мг/кг у пациентов с массой тела ≤ 40 кг в виде п/к инъекции каждые 4 недели. При отсутствии удовлетворительного клинического ответа в течение 7 дней после первой инъекции препарата Иларис®, возможно проведение второй инъекции препарата в дозе 150 мг (при массе тела > 40 кг) или 2 мг/кг (при массе тела ≤ 40 кг). При достижении в последующем полного клинического ответа данным пациентам рекомендуется проводить поддерживающую терапию препаратом Иларис® в дозе 300 мг или 4 мг/кг каждые 4 недели в виде п/к инъекции. Для пациентов с FMF (взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше): 150 мг у пациентов с массой тела > 40 кг; 2 мг/кг у пациентов с массой тела ≤ 40 кг в виде п/к инъекции каждые 4 недели. При отсутствии удовлетворительного клинического ответа в течение 7 дней после первой инъекции препарата Иларис®, возможно проведение второй инъекции препарата в дозе 150 мг (при массе тела > 40 кг) или 2 мг/кг (при массе тела ≤ 40 кг). При достижении в последующем полного клинического ответа данным пациентам рекомендуется проводить поддерживающую терапию препаратом Иларис® в дозе 300 мг или 4 мг/кг каждые 4 недели в виде п/к инъекции. Юношеский артрит с системным началом в активной фазе: рекомендованная доза у пациентов с массой тела ≤ 7,5 кг составляет 4 мг/кг (с увеличением до 300 мг) каждые 4 недели в виде п/к инъекции. Подтаранный артрит: рекомендованная доза препарата у взрослых составляет 150 мг, препарат вводят однократно п/к во время приступа обострения подтаранного артрита. Для достижения максимальной эффективности препарат необходимо вводить как можно раньше после начала приступа подтаранного артрита. Пациентам с отсутствием терапевтического ответа на первую инъекцию не следует вводить препарат повторно. У пациентов с положительным ответом на терапию препаратом при необходимости продолжения лечения повторное введение препарата возможно не ранее чем через 12 недель после предыдущей инъекции. Терапия препаратом может быть начата и проводиться только врачом, имеющим опыт диагностики и лечения пациентов с подтаранным артритом. После обучения технике п/к инъекции пациенты или лица, за ними ухаживающие, могут самостоятельно вводить препарат под надзором контроля (если врач сочтет это необходимым). Противопоказания. Повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата в анамнезе. Острые инфекционные заболевания. Беременность и период грудного вскармливания. Дети младше 2 лет (безопасность и эффективность для указанной категории пациентов изучены недостаточно). Предупреждения / меры предосторожности. Инфекции. С осторожностью применять у пациентов с тяжелыми инфекциями, хроническими инфекциями, рецидивирующими инфекциями в анамнезе или состояниями, предрасполагающими к развитию инфекции. Лечение подтаранного артрита не следует проводить при наличии у пациента инфекции в активной фазе. Лечение препаратом Иларис® пациентов с CAPS не следует начинать и продолжать у пациентов с инфекционными заболеваниями в активной фазе, требующими медицинского вмешательства. Препарат не рекомендуется применять одновременно с ингибиторами ФНО в связи с увеличением риска развития тяжелых инфекций. Туберкулез и оппортунистические инфекции могут увеличивать риск развития туберкулеза или других оппортунистических инфекций, до, во время и после лечения следует наблюдать пациента с целью выявления активной или латентной туберкулезной инфекции. В связи с возможностью получения ложноположительного результата кожной туберкулиновой пробы следует рассмотреть возможность проведения альтернативного метода диагностики туберкулезной инфекции у пациентов с положительным результатом кожной туберкулиновой пробы. При выявлении туберкулезной инфекции лечение препаратом Иларис® не следует начинать или продолжать. Злокачественные новообразования: риск возникновения злокачественных новообразований на фоне применения антиинтерлейкина (ИЛ-1) неизвестен. Аллергические реакции: как и другие белки, применяемые в форме инъекций, канакинумаб может вызывать реакции гиперчувствительности, об анафилактической или анафилактической реакции не сообщалось. Вакцинация: не следует применять одновременно с новыми вакцинами. Нейтропения у пациентов с нейтропенией лечение канакинумабом начинать не следует. Перед применением следует определить уровень нейтрофилов. Синдром активации макрофагов у пациентов с юношеским артритом с системным началом: синдром активации макрофагов – известное жизнеугрожающее состояние, которое может развиваться у пациентов с ревматическими заболеваниями, в частности у пациентов с юношеским артритом, с системным началом, и требует интенсивной терапии. Врачам следует внимательно относиться к симптомам инфекции или ухудшению течения юношеского артрита с системным началом, так как такие могут являться косвенным механизмом развития синдрома активации макрофагов. По данным клинических исследований, препарат Иларис®, по всей вероятности, не увеличивает риск развития синдрома активации макрофагов у пациентов с юношеским артритом с системным началом, однако данные не позволяют сделать окончательных выводов. Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата противопоказано. Побочные реакции. Очень часто: инфекции (например, назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, тонзиллит, ринит, бронхит, инфекции мочевыводящих путей), инфекционные заболевания уха, гастроэнтерит, фарингит, пневмония, кандидозный вульвовагинит, вирусная инфекция (грипп), головокружение/вертего, боль в верхней части живота, реакции в месте введения препарата. Часто: боль в спине, общая слабость / повышенная утомляемость, нейтропения, тромбоцитопения. Нечасто: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Побочные реакции, полученные из спонтанных отчетов: оппортунистические инфекции. Взаимодействия. Препараты, метаболизирующиеся с помощью изоферментов системы цитохрома P450 и имеющие умеренно-терапевтический индекс: при назначении препарата Иларис® пациентам, принимающим такие препараты, их дозу следует при необходимости корректировать в зависимости от их клинического эффекта и концентрации действующего вещества в плазме крови. Форма выпуска: лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. По 1 флакону в упаковке «Иларис Фарма АП», Швеция.



ООО «Новартис Фарма»: 125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3;  
Тел. +7 (495) 967-12-70; факс: +7 (495) 967-12-68, [www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)  
707477/IL/A/03.17/15000

1. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=№D0%В8%D0%B8%D0%B0%D1%80%Д0%B8%D1%81> Доступно на 14.02.2017. FMF – Familial Mediterranean Fever, HIDS/MKD – Hyperimmunoglobulin D Syndrome/Mevalonate Kinase Deficiency, TRAPS – Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, CAPS – Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.



реклама

# простуда без призраков\*\* осложнений



**Бронхо-Мунал<sup>®</sup> 2**  
активирует **2** вида  
**ИММУНИТЕТА\***



\* 2 вида иммунитета – врожденный и приобретенный. Бронхо-МУНАЛ<sup>®</sup> стимулирует большинство лейкоцитов, тем самым активирует врожденный иммунитет. Активация приобретенного иммунитета проявляется в увеличении выработки поликлональных антител. \*\* Бронхо-МУНАЛ<sup>®</sup> применяется в составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей. Бронхо-МУНАЛ<sup>®</sup> увеличивает сопротивляемость организма к инфекциям дыхательной системы, сокращает их продолжительность и уменьшает потребность в применении других лекарственных препаратов, в особенности антибиотиков.  
ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Бронхо-МУНАЛ<sup>®</sup> П и БРОНХО-МУНАЛ<sup>®</sup> & МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: лизаты бактерий. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА – капсулы 3,5 мг и 7 мг.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Бронхо-МУНАЛ<sup>®</sup> П применяется у детей от 6 месяцев до 12 лет и Бронхо-МУНАЛ<sup>®</sup> – у детей старше 12 лет и взрослых; в составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей; для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 6 мес (для препарата Бронхо-МУНАЛ<sup>®</sup> П) и детский возраст до 12 лет (для препарата Бронхо-МУНАЛ<sup>®</sup> детям от 6 месяцев до 12 лет рекомендуется прием препарата Бронхо-МУНАЛ<sup>®</sup> П, капсулы 3,5 мг). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Препарат принимают по 1 капсуле в день утром, натощак, за 30 минут до еды. Детям до 3-х лет или в случае, если пациенту трудно проглотить капсулу, ее следует открыть, содержимое смешать с небольшим количеством жидкости (чай, молоко или сок). Для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита препарат применяют тремя курсами по 10 дней, интервал между курсами 20 дней. В составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей препарат применяют до исчезновения симптомов, но не менее 10 дней. При проведении антибиотикотерапии Бронхо-МУНАЛ<sup>®</sup> П и Бронхо-МУНАЛ<sup>®</sup> следует принимать в сочетании с антибиотиками с начала лечения. Последующие 2 месяца возможно профилактическое применение препарата: курсами по 10 дней, интервал между курсами 20 дней. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Бронхо-МУНАЛ<sup>®</sup> П и Бронхо-МУНАЛ<sup>®</sup> обычно хорошо переносятся. Большинство побочных реакций отнесены к общей категории со средней или умеренно-тяжелой степенью проявления. Наиболее частым проявлением побочного действия является расстройство желудочно-кишечного тракта, кожные реакции и нарушения со стороны органов дыхания; диарея, боль в животе; кашель; сыпь. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Во избежание передозировки детям до 6 месяцев до 12 лет не следует применять Бронхо-МУНАЛ<sup>®</sup> капсулы 7 мг, предназначенный для взрослых. В случае сохраняющихся желудочно-кишечных расстройств, кожных реакций, нарушений со стороны органов дыхания или других симптомов непереносимости препарата, необходимо отменить препарат и обратиться к врачу.

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3. Тел.: +7 (495) 660-75-09. www.sandoz.ru

RU1608512824

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией.

**SANDOZ** A Novartis  
Division

РЕКЛАМА

Рек.уд.: П/НЧ1632/01 П/НЧ1633/01