

АЛЕРГОЛОГИЯ СВІТОВИЙ ДОСВІД

Доказательная аллергология: подведение итогов



Конгресс «Аллергия – влияние на общий статус здоровья», проходивший с 22 по 26 июня в г. Милане (Италия), был организован под эгидой Всемирной аллергологической организации (WAO) и Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (EAACI). Ниже приведены тезисы некоторых докладов, которые могут представлять интерес для врачей различных специальностей.

М. Irkes (Хацетепский университет, Турция) проанализировал основные ошибки, допускаемые при ведении больных с аллергическим поражением глаз, которое встречается почти у 40% населения Европы. Наиболее легким считается конъюнктивит, возникающий под действием транзиторных либо персистирующих аллергенов. Гораздо тяжелее протекают сезонный и атопический конъюнктивиты, при которых развивается ряд осложнений вплоть до слепоты, а проводимая терапия оказывается недостаточно эффективной. У многих пациентов с аллергическим конъюнктивитом (АК) в анамнезе может быть атопия иной локализации, например экзема, бронхиальная астма, крапивница или ринит.

Несмотря на то что АК представляет собой клинически и патогенетически гетерогенную группу заболеваний, отличающихся по тяжести течения, его симптоматика достаточно стереотипна. В частности, отмечаются покраснение слизистой, слезотечение, дискомфорт, а иногда и боль в глазах. Весьма типично появление зуда глаз – признака, редко встречающегося при какой-либо другой патологии. Однако необходимо помнить, что иногда такой зуд возникает также при синдроме сухого глаза и блефарите. Причиной синдрома сухого глаза могут служить пониженная продукция слезной жидкости либо чрезмерное ее испарение. В дебюте пациенты жалуются на покраснение глаз и появление избыточного слизистого отделяемого, после чего присоединяются зуд и жжение, стимулирующие АК. В то же время иногда синдром сухого глаза может осложнять течение АК. Перекрестными признаками этих заболеваний являются слезотечение, гиперемия и склонность к обострениям. О вовлечении в процесс роговицы свидетельствуют боль и светобоязнь, что требует проведения дифференциального диагноза с атопическим кератоконъюнктивитом.

Блефарит – первичное воспаление маргинальной части век – часто обуславливает развитие конъюнктивита и синдрома сухого глаза. Врачи общей практики именно блефарит ошибочно трактуют как аллергическое поражение глаза. К клиническим признакам блефарита относят жжение, зуд, слезотечение и ощущение сухости в глазах. Характерна сопутствующая патология – себорейный дерматит или розацеа. Острому бактериальному конъюнктивиту свойственны раздражение глаз, покраснение конъюнктивы и слизисто-гнойное отделяемое. В отличие от АК при остром бактериальном конъюнктивите пациенты жалоб на зуд не предъявляют. При проведении дифференциальной диагностики следует помнить о возможности наличия у больного конъюнктивита хламидийной этиологии. Наконец,

прежде чем констатировать АК, нужно убедиться в том, что поражение глаз не является следствием лекарственной реакции, острого вирусного конъюнктивита или контактного дерматита век.

Р. Mertes (Университетский госпиталь г. Страсбурга, Франция) рассказал о том, как снизить риск анафилактических реакций (АФР) у больных, которым выполняют общую анестезию. АФР немедленного типа продолжают оставаться главной причиной осложнений в периоперационном периоде. Наиболее аллергогенными веществами, используемыми в этом периоде, являются блокаторы нейромусcularных синапсов, второе и третье место занимают латекс и антибиотики соответственно. Также увеличивается количество АФР на витальные красители и нестероидные противовоспалительные препараты. Для снижения частоты побочных эффектов и случаев летального исхода, связанных с проведением анестезии, необходима разработка мер, направленных на раннее распознавание, профилактику и купирование АФР. Для этого следует научиться выявлять пациентов, у которых уже образовались антитела к лекарственным средствам, значащим в периоперационном периоде.

Маловероятно, что использование скрининговых тестов снизит частоту нежелательных реакций. Это объясняется как низкой распространенностью АФР, так и разнообразием препаратов, используемых в анестезиологической практике. Недавно были предложены следующие критерии для идентификации лиц с высоким риском периоперационной анафилаксии: аллергия к одному из препаратов, которые планируется ввести пациенту; клиническая манифестация аллергии при предыдущем проведении анестезии; аллергическая реакция на латекс; множественные оперативные вмешательства у детей, особенно при наличии *spina bifida* (вследствие высокой частоты сенситизации к латексу); аллергические реакции на авокадо, киви, бананы, каштаны и гречику (вследствие высокой частоты перекрестной аллергии к латексу). Первичная профилактика аллергических реакций на латекс у детей, перенесших множественные оперативные вмешательства или имеющих *spina bifida*, заключается в устранении контакта с латекс-содержащими предметами медицинского назначения.

Новым направлением в профилактике аллергии на блокаторы нейромусcularных синапсов является изыятие из свободной продажи препаратов, содержащих фолкодин (снижение частоты перекрестной сенситизации). Риск АФР также уменьшается, если избегать внутривенного введения лекарственных средств. Большое значение имеет

тщательное документирование АФР, поскольку это позволяет исключить введение причинных препаратов в будущем.

А. Trautmann (Университетская клиника г. Вюрцбурга, Германия) рассмотрел принципы дифференциальной диагностики лекарственной экзантемы. В настоящее время предложено несколько подходов к распознаванию этой патологии. Они основаны на изучении морфологии сыпи, анализе принимаемых препаратов, особенностей течения болезни, гистологических данных и содержания эозинофилов в периферической крови. По механизму развития отсроченные поражения кожи лекарственного генеза могут быть IgG- или IgM-зависимыми. Латентный период, предшествующий их возникновению, составляет ≥ 6 ч, а длительность клинической манифестации – несколько дней либо недель.

Лекарственная экзантема обычно представляет собой неосложненную макулопапулезную сыпь. Кроме того, клинически выделяют флексуральную (синдром бабуи-на) и пустулезную экзантемы, синдром гиперсенситивности и буллезную кожную реакцию. Среди причинных препаратов следует особо указать на β -лактамы, антибиотики, тетрациклины, сульфаниламиды, цитостатики, аллопуринол, метамизол, карбамазепин, гепарин, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, антиретровирусные препараты. Меньше оснований для констатации лекарственного генеза сыпи дает прием анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), сартанов, β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, диуретиков, местных анестетиков, витаминов, ингибиторов протонной помпы, H_2 -гистаминоблокаторов, бензодиазепинов, ингибиторов обратного захвата серотонина.

Время развития аллергической экзантемы определяется тем, впервые ли пациент принимает причинный препарат. При первом приеме реакция манифестирует не ранее чем через 7 сут. При повторном приеме, когда первичная сенситизация уже произошла, крапивница / анафилактический шок развивается в течение < 1 ч, а экзантема – ≥ 6 ч от момента поступления в организм лекарства.

Для того чтобы оценить диагностическую значимость гистологических изменений, С. Seitz и соавт. (2013) выполнили исследование, в котором изучение биопсийного материала ($n=91$) выполнялось ретроспективно 2 дерматологами. Операционные характеристики данного метода диагностики оказались следующими: чувствительность – 57 и 63%, специфичность – 41 и 36%, предсказуемая ценность отрицательного результата – 70 и 65%, предсказуемая ценность положительного результата – 39 и 41% ($p=0,41$ и $p=0,63$). Таким образом, изучение кожного биоптата как метод распознавания острой лекарственной экзантемы является клинически несостоятельным.

Распространенность эозинофилии у лиц с лекарственной экзантемой ($n=55$) исследовали R. Romagosa и соавт. (2001) и J. Weaver и соавт. (2010). Оказалось, что лишь у 20 пациентов количество эозинофилов в периферической крови превышало 350 в 1 мкл. Следовательно, диагностическая ценность этого показателя невелика. В целом для распознавания лекарственной экзантемы наибольшей ценностью обладают факт приема релевантных препаратов и типичное время клинической манифестации. Несколько меньше информации дает анализ морфологии сыпи. Гистологическое изучение кожного биоптата и подсчет количества эозинофилов не могут служить надежными дифференциально-диагностическими ключами.

С. Katelaris (Университет Западного Сиднея, Австралия) изложил современные взгляды на проблему ангионевротического отека (АНО), при котором вследствие быстрой экстравазации плазмы из посткапиллярных

венул поражаются дерма, гиподерма и слизистые оболочки. АНО не сопровождается зудом, однако нередко болезнен. Обратное развитие АНО протекает медленнее, чем при крапивнице, и, как правило, занимает до 3 сут. АНО манифестирует у 40-50% больных с хронической спонтанной крапивницей, хотя у 10% пациентов с АНО эта патология отсутствует. Если рецидивирующий АНО не сопровождается крапивницей, необходимо исключать его врожденный генез. У большинства пациентов ключевой клеткой АНО является лаброцит, а ключевым медиатором – гистамин. Этой форме АНО обычно сопутствует крапивница, причем ее триггеры распознаются без труда (продукты питания либо медикаменты). Высокоэффективны у таких больных антигистаминные препараты и адреналин. При несвоевременном оказании помощи у 30-50% пациентов с врожденным АНО наступает летальный исход.

Хотя бы 1 эпизод отека гортани на протяжении жизни переносит каждый 2-й пациент. Манифестацию АНО гортани, который возникает в любом возрасте, предсказать невозможно. Иногда в патогенезе АНО ведущую роль играет брадикининовый механизм, например при синдромах, ассоциированных с дефицитом C_1 -ингибитора. В пожилом возрасте, а также в отсутствие семейного анамнеза следует исключать приобретенный АНО, который нередко служит проявлением паранеопластического синдрома, особенно при лимфоме. Хотя по своей клинике приобретенный АНО напоминает врожденную форму, все же он в меньшей мере поддается терапии концентратом C_1 -ингибитора, хотя более чувствителен к икатибанту и экалантаиду.

Наиболее распространенной экзогенной причиной АНО у пациентов, госпитализированных в отделение реанимации, в настоящее время является прием ИАПФ. Данный вариант АНО обусловлен повышением уровня брадикинина, поскольку ИАПФ подавляют его деградацию. У таких больных развивается выраженный отек языка, глотки и гортани. Адреналин малоэффективен, однако в ряде наблюдений было показано хорошее купирующее действие икатибанта. Весьма важным представляется своевременное распознавание причины, а следовательно, и немедленная отмена причинного препарата. Если же пациент продолжает принимать ИАПФ, то каждый последующий эпизод АНО становится все более тяжелым и вскоре начинает представлять реальную угрозу для жизни. Почти в 50% случаев после отмены ИАПФ вне зависимости от того, препарат какой группы принимает теперь больной, АНО рецидивирует.

Доклад **G. Canonica (Генуэзский университет, Италия)** был посвящен новым биомаркерам, применяемым в аллергологии. Как правило, их используют для мониторинга активности патологического процесса, оценки потребности в лечении и эффективности уже назначенной терапии, определения прогноза. Особый интерес представляет растворимый сывороточный антиген-4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (sCTLA-4). Этот биомаркер повышен у пациентов с болезнью Грейвса, сахарным диабетом 1 типа, системной склеродермией, системной красной волчанкой, миастенией, аллергической формой бронхиальной астмы. Показано увеличение концентрации sCTLA-4 при аллергических реакциях на перепончатокрылых насекомых. Специфическая иммунотерапия, назначаемая этим больным, приводит к снижению уровня sCTLA-4 и параллельному повышению сывороточного интерлейкина-10. Указанный эффект развивается быстро, не зависит от длительности индукционной фазы и сохраняется в поддерживающей фазе. sCTLA-4 рассматривают как ранний маркер иммунологических эффектов иммунотерапии у пациентов с аллергическими реакциями на перепончатокрылых насекомых.

Перевел с англ. **Глеб Данин**

