

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
РЕКОМЕНДУЕТ



ТАКТИКА

ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИММУНОДЕФИЦИТОВ

ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО

Под редакцией
академика РАН Р.М. Хаитова



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	4
Участники издания	5
Список сокращений и условных обозначений	7
Клинические рекомендации и доказательная медицина	8
Глава 1. Диагностика аллергических заболеваний	10
Глава 2. Лечение аллергических заболеваний и иммунодефицитов	14
2.1. Аллерген-специфическая иммунотерапия	14
2.2. Аллергический конъюнктивит	23
2.3. Аллергический ринит	32
2.4. Аллергический контактный дерматит	43
2.5. Атопический дерматит	55
2.6. Крапивница	69
2.7. Первичные иммунодефициты с преимущественным нарушением синтеза антител	80
2.8. Анафилактический шок	90
2.9. Лекарственная аллергия	98
2.10. Наследственный ангионевротический отек	109
2.11. Атопическая бронхиальная астма	118
Список литературы	133
Справочник лекарственных средств	135

ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИММУНОДЕФИЦИТОВ

2.1. АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) — один из основных методов патогенетического лечения аллергических заболеваний, связанных с IgE-опосредованным механизмом аллергии, заключающийся во введении в организм пациента возрастающих доз аллергена, ответственного за клинические проявления заболевания у данного больного.

ЛЕЧЕБНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

- Водно-солевые экстракты аллергенов пыльцы деревьев, злаковых трав, сорных трав, домашней пыли, клещей рода *Dermatophagoides* для подкожной АСИТ.
- Аллергоиды, полученные путем полимеризации аллергена формальдегидом или карбамелированием.
- Аллергены, адсорбированные на суспензии фосфата кальция или гидроокси алюминия, для подкожной АСИТ.
- Аллергены для сублингвального применения.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Отбор пациентов для проведения АСИТ	Комментарий
1. Показания к проведению АСИТ	
АСИТ при ингаляционной аллергии назначают при выполнении следующих условий: а) доказанная IgE-зависимая природа заболевания (результаты кожных тестов и/или уровень специфических IgE 2-го класса реакции и выше);	АСИТ назначают: <ul style="list-style-type: none">• пациентам с аллергическим ринитом (АР) (риноконъюнктивитом);• пациентам с контролируемой атопической бронхиальной астмой (АБА) (легкой и среднетяжелой формы, при показателях ОФВ1 более 70% от должных величин на фоне адекватной фармакотерапии);• пациентам, имеющим как бронхиальные, так и риноконъюнктивальные симптомы;

Отбор пациентов для проведения АСИТ	Комментарий
<p>б) за развитие клинических проявлений заболевания ответственны именно эти аллергены;</p> <p>в) до начала лечения проведены элиминационные мероприятия</p>	<ul style="list-style-type: none"> • пациентам с atopическим дерматитом (АтД) с сопутствующими респираторными аллергическими заболеваниями; • пациентам с АтД без респираторных аллергических заболеваний с сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли
2. Противопоказания к проведению АСИТ	
	<ul style="list-style-type: none"> • Тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты. • Онкологические заболевания. • Тяжелые психические расстройства. • Лечение β-блокаторами, включая топические формы. • Прием ингибиторов моноаминоксидазы в комбинации с симпатомиметиками. • Невозможность соблюдения пациентом схемы назначенного лечения. • Отсутствие контроля БА (ОФВ1 менее 70% на фоне адекватной фармакотерапии, в том числе тяжелая форма БА). • Сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании эпинефрина (Адреналина[®]). • Наличие в анамнезе анафилактического шока (АШ) при проведении АСИТ (для подкожной АСИТ). • Беременность, грудное вскармливание. • Дети младше 5 лет
3. Временные противопоказания к проведению АСИТ	
	<ul style="list-style-type: none"> • Обострение основного заболевания. • Обострение любого сопутствующего заболевания. • Любые интеркуррентные заболевания в стадии обострения. • Вакцинация
4. Вакцинация и АСИТ	
<p>Необходимость проведения вакцинации во время АСИТ определяет лечащий врач. Плановую вакцинацию рекомендуется проводить за 1 мес до начала АСИТ или при наличии возможности перенести сроки вакцинации на период после окончания АСИТ. Вакцинация не проводится на этапе наращивания дозы</p>	<p>При долгосрочном проведении АСИТ (в режиме «без остановки» в течение трех лет и более) на этапе поддерживающей терапии возможно проведение вакцинации при соблюдении следующих условий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • не следует проводить инъекцию АСИТ и профилактическую вакцинацию в один день; • вакцинация проводится не ранее чем через 7–10 дней после инъекции аллергена; • следующая инъекция аллергена вводится не ранее чем через 3 нед после вакцинации (при отсутствии побочных реакций на введение вакцины); • при сублингвальной АСИТ на этапе поддерживающей терапии для проведения вакцинации требуется временное прерывание в приеме лечебного аллергена: за 3 дня до предполагаемой вакцинации, в день вакцинации и в течение 10–14 дней после вакцинации

Отбор пациентов для проведения АСИТ	Комментарий
5. Дополнительные противопоказания для проведения сублингвальной АСИТ	
Заболевания слизистой полости рта	<ul style="list-style-type: none"> • Персистирующие повреждения слизистой оболочки ротовой полости: язвы, эрозии. • Персистирующие заболевания пародонта. • Открытая рана в полости рта. • Недавняя экстракция зуба, другие хирургические манипуляции в полости рта. • Гингивит, сопровождающийся кровоточивостью десен. • Тяжелые воспалительные заболевания слизистой оболочки ротовой полости (красный плоский лишай, микозы и др.)

ПРОТОКОЛЫ ПРОВЕДЕНИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Любой протокол проведения АСИТ включает два этапа:

- 1 этап — достижения максимальной терапевтической дозы;
- 2 этап — поддерживающей терапии (фаза основной терапии).

В зависимости от длительности протокола АСИТ может быть:

- предсезонной;
- предсезонно-сезонной;
- круглогодичной.

МЕТОДЫ ПРОВЕДЕНИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Методы проведения АСИТ	Примерные схемы проведения
1. Инъекционные (подкожное введение аллергена в область плеча)	
Классический парентеральный (подкожный) метод отечественными водно-солевыми экстрактами аллергенов	Ориентировочной начальной дозой является 0,1 мл в разведении 1:100 000. На этапе достижения максимальной терапевтической дозы первые инъекции делают ежедневно или через день, последующие — с интервалами 7–10 дней. Максимально достигнутую дозу (0,5–1,0 мл в разведении 1:10) повторяют с интервалами 5–7 дней до начала сезона цветения растений (этап поддерживающей терапии). Лечение заканчивают за 1–2 нед до начала пыления растений, к пыльце которых имеется повышенная чувствительность
Ускоренный парентеральный метод отечественными водно-солевыми экстрактами аллергенов	<ul style="list-style-type: none"> • Этап наращивания дозы проводят в условиях стационара, этап поддерживающей терапии — амбулаторно. • У лиц с высокой степенью сенсибилизации начальную дозу определяют с помощью аллергометрического титрования. • Ориентировочная начальная доза аллергена — 10^{-6} 0,2 мл, что соответствует 0,002 единиц белкового азота, конечная доза аллергена — 10^{-1} 1,0 мл, что соответствует 1000 единиц белкового азота.

Методы проведения АСИТ	Примерные схемы проведения
	<ul style="list-style-type: none"> • На этапе достижения максимальной терапевтической дозы больные получают инъекции аллергенов 2–3 раза в день с интервалом 2 ч. • С учетом индивидуальной переносимости лечения кратность инъекций может быть сокращена до одной в день или одной через день (по усмотрению лечащего врача). • После выписки из стационара максимально достигнутую дозу (0,5–1,0 мл в разведении 1:10) повторяют с интервалами 1 раз в 14 дней (этап поддерживающей терапии). • Лечение заканчивают за 1–2 нед до начала пыления растений, к пыльце которых имеется повышенная чувствительность
АСИТ аллергоидами, полученными путем полимеризации аллергена формальдегидом	<ul style="list-style-type: none"> • Определение начальной дозы осуществляется методом аллергометрического титрования. • Ориентировочной начальной дозой является 0,1 мл в разведении 1:1000. <ul style="list-style-type: none"> • На этапе достижения максимальной терапевтической дозы первые инъекции делают ежедневно или через день, инъекции в разведении 1:100 и 1:10 — с интервалом 3 дня. • При хорошей переносимости препарата следует продолжить терапию неразведенным (цельным) аллергоидом с интервалом между инъекциями 7 дней до начала сезона цветения растений (этап поддерживающей терапии). • Лечение заканчивают за 1–2 нед до начала пыления растений, к пыльце которых имеется повышенная чувствительность
АСИТ аллергенами, адсорбированными на суспензии фосфата кальция или гидроксида алюминия	<ul style="list-style-type: none"> • На этапе достижения максимальной терапевтической дозы происходит постоянное увеличение дозы аллергена с минимальной концентрацией 0,01 ИР/мл до максимальной 10 ИР/мл. Длительность этапа составляет 4 мес и 1 нед (17 нед). • Инъекция делается подкожно в среднюю треть плеча по латеральной линии 1 раз в неделю в соответствии со схемой. Для отдельных больных в соответствии с их индивидуальной чувствительностью и переносимостью препарата схема лечения может быть изменена. • На этапе поддерживающей иммунотерапии препарат в концентрации 10,0 ИР/мл вводится в объеме 0,8 мл. Две инъекции проводятся каждые 15 дней, затем 1 раз в месяц или реже, но интервал между инъекциями не должен превышать 6 нед <ul style="list-style-type: none"> • Поддерживающая иммунотерапия проводится в течение 3–5 лет. • Во время сезона пыления причинно-значимых растений не проводится этап наращивания дозы. Введение поддерживающих доз в сезон пыления причинно-значимых растений возможно, если пациент находится в клинической ремиссии; аллерген не вводится в период максимальных (пиковых) концентраций причинно-значимых аллергенов, поддерживающая доза аллергена уменьшена в два раза

Методы проведения АСИТ	Примерные схемы проведения
2. Неинъекционные методы	
Сублингвальный (аллерген инстиллируется в подъязычную область)	<ul style="list-style-type: none"> • Первый прием препарата проводится в присутствии лечащего врача, далее пациент по определенной схеме самостоятельно принимает аллерген с контрольными визитами к лечащему врачу. • Кратность назначения препарата корректируется в соответствии со степенью переносимости и состоянием здоровья пациента. • При проведении АСИТ данными аллергенами возможен круглогодичный, предсезонный и предсезонно-сезонный вариант лечения. Во время сезона пыления причинно-значимых растений не проводится этап наращивания дозы. Введение поддерживающих доз возможно при условии, что во время сезона пыления причинно-значимых растений пациент находится в клинической ремиссии. Решение вопроса о дозе решается в каждом случае индивидуально

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОВЕДЕНИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

АСИТ должна выполняться только обученными специалистами (врачами аллергологами-иммунологами), имеющими опыт проведения этого лечения.

Врач должен четко определять показания и противопоказания для проведения АСИТ в каждом конкретном случае.

Врач должен неукоснительно следовать утвержденным протоколам проведения АСИТ в зависимости от вида аллергена и способа введения, отклонения от протокола возможны лишь в сторону облегчения аллергенной нагрузки: увеличения временных промежутков между введениями аллергена (но не дольше разрешенных интервалов), повторения предыдущей дозы в случае развития выраженных побочных местных реакций и снижения поддерживающей дозы.

АСИТ инъекционным методом проводится в условиях аллергологического кабинета или стационара (категорически запрещена выдача аллергенного препарата на руки и самостоятельное введение аллергена самим пациентом).

При проведении АСИТ ускоренным методом этап наращивания дозы проводится в условиях стационара, этап поддерживающей терапии — амбулаторно.

При проведении АСИТ сублингвальным методом первый прием препарата проводится в присутствии лечащего врача, далее пациент по определенной схеме самостоятельно принимает аллерген с контрольными визитами к лечащему врачу.

Необходимо вести специально разработанную документацию — индивидуальный протокол АСИТ.

Перед каждой инъекцией аллергена врач обязан провести осмотр пациента, оценить наличие реакций от предыдущих инъекций аллергена и оценить целесообразность введения следующей дозы.

Контролировать состояние пациента в течение не менее 30 мин после инъекции аллергена, а при введении больших доз аллергена и при проведении ускоренного метода требуется более длительное наблюдение — не менее 60 мин.

Каждый пациент должен быть информирован о возможности развития серьезных побочных реакций, необходимости следования определенным правилам во время проведения АСИТ, а также о мерах профилактики и купирования этих реакций.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Клинические проявления побочной реакции	Тактика ведения
1. Местные побочные реакции	
<p>При <i>инъекционном</i> методе АСИТ могут отмечаться: гиперемия, зуд, отек в месте инъекции аллергена. Местные реакции проходят самостоятельно в течение суток, однако в некоторых случаях могут сохраняться до 3 сут.</p>	<p>При наличии выраженных местных реакций рекомендуется изменить схему введения аллергена, увеличив промежутки между очередными инъекциями.</p>
<p>При <i>сублингвальном</i> методе АСИТ могут отмечаться: зуд, жжение в полости рта, отек слизистой ротовой полости, языка. Местные реакции проходят самостоятельно в течение 15 мин после приема аллергена</p>	<p>С целью уменьшения выраженности местных реакций назначают антигистаминные препараты (АГП), применение которых на эффективность АСИТ не влияет</p>
2. Системные побочные реакции	
<p>Развиваются в течение нескольких минут после инъекции аллергена и в редких случаях — спустя 30 мин. По степени тяжести:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>легкие</i> системные реакции (заложенность носа, чихание, зуд в носу, зуд век, покраснение глаз, слезотечение, першение в горле, сухой кашель); • реакции <i>средней тяжести</i> (затруднение дыхания, появление кожного зуда и высыпаний по всему телу). Также к системным реакциям могут быть отнесены головная боль, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, боли в суставах, ощущение дискомфорта, появление которых связано с инъекциями аллергенов; • <i>тяжелые</i> реакции (АШ, выраженный бронхоспазм, генерализованная крапивница, отек гортани). Такие реакции больше характерны при лечении больных аллергией из яда пчел и ос (при наличии у них аллергии на яд этих насекомых). <p>При <i>сублингвальном</i> методе АСИТ частота системных реакций ниже</p>	<p>Угрожающие жизни реакции требуют проведения интенсивной терапии в соответствии с клиническими проявлениями и стационарного наблюдения</p>



ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

При проведении АСИТ пациент находится под контролем лечащего врача.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ ОБРАЗА ЖИЗНИ

1. Четкое соблюдение рекомендаций врача.
2. Во время проведения АСИТ пыльцевыми аллергенами соблюдение гипоаллергенной диеты и исключение продуктов, дающих перекрестные аллергические реакции.
3. Информирование лечащего врача при появлении местных/системных реакций.
4. Информирование лечащего врача об обострении основного или сопутствующего заболевания, появлении симптомов интеркуррентных заболеваний.



ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ

Приверженность терапии — соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая прием препаратов, диету и/или изменение образа жизни.

ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Применение АСИТ улучшает прогноз заболевания.

КАЧЕСТВО ТЕРАПИИ

- Терапия соответствует федеральным клиническим рекомендациям по проведению АСИТ.

ЦЕЛЬ ТЕРАПИИ – УМЕНЬШЕНИЕ ИЛИ ПОЛНОЕ ОТСУТСТВИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ПРИ ЕСТЕСТВЕННОЙ ЭКСПОЗИЦИИ АЛЛЕРГЕНА

- Уменьшение продолжительности обострения, снижение потребности в медикаментах как базисной, так и симптоматической терапии.
- Предупреждение трансформации АР в БА, расширения спектра сенсibilизации.

ПРИМЕНЯЕМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Все назначенные лекарственные препараты разрешены к медицинскому применению в Российской Федерации.
- При назначении лечения врач учитывает эффективность препарата и возможные побочные эффекты.
- Необходимо соблюдать правила приема лекарственных препаратов.
- Не допускать самолечения.



- *Приложение № 1. Развернутые речевые модули формирования приверженности терапии*



РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ

Четкое соблюдение рекомендаций врача



Соблюдение гипоаллергенной диеты во время проведения АСИТ и исключение продуктов, дающих перекрестные аллергические реакции



Поскольку сублингвальная АСИТ проводится в домашней обстановке, должны быть приняты следующие меры предосторожности



Должны быть предоставлены четкие письменные инструкции о действиях в случае развития нежелательной реакции



Капли аллергена должны храниться в безопасном, недоступном для детей месте в соответствии с температурными условиями хранения



Необходимо обучить пациента (родителей, если проводится лечение ребенка) правильной технике приема препарата



Важно, чтобы пациент посещал врача как минимум три раза в год для подтверждения эффективности лечения и выявления возможных нежелательных эффектов