

# Тяжелые хронические аллергические и ассоциированные с ними болезни: единый подход — меморандум MeDALL-GA<sup>2</sup>LEN-ARIA

## Совместно с центром ВОЗ по борьбе с астмой и ринитом 2001-05-22 D3

Концепции тяжести, активности болезни, ее контроля, восприимчивости к терапии определенно связаны, но, тем не менее, различны. Тяжесть течения обусловлена потерей функций органа, индуцированной патологическим процессом или возникновением тяжелых обострений. Тяжесть может варьироваться с течением времени и нуждается в регулярном наблюдении. Контроль — это степень, в которой в данный момент времени осуществляется лечение симптомов болезни. Концепции для лечения астмы постепенно развивались в виде методических рекомендаций и консенсусов. Целью данной работы является создание единого подхода, представленного ВОЗ, к определению тяжести астмы и других хронических аллергических и сопутствующих заболеваний (ринит, хронический риносинусит, хроническая крапивница, атопический дерматит) для того, чтобы иметь единое определение степени тяжести, риска, контроля, которые можно использовать в клинической практике. В основе этого подхода — адекватный диагноз, наличие и доступность лечения, восприимчивость к лечению, выявление сопутствующих заболеваний и факторов риска. Такой унифицированный подход позволит более точно определить фенотипы тяжелых аллергических (и связанных с ними) заболеваний, что крайне важно для клинической практики, научных исследований (в том числе эпидемиологических), общественного здравоохранения, образования и открытия новых видов лечения.

**Ключевые слова:** IgE, аллергия, тяжесть, контроль рисков, астма, ринит, риносинусит, крапивница, атопический дерматит, SCORAD-шкала тяжести атопического дерматита.

20

### Сокращения

**ARIA:** аллергический ринит и его влияние на астму  
**ACQ:** анкета по контролю астмы  
**АтД:** атопический дерматит  
**ACT:** тест по контролю астмы  
**ATS:** Американское торакальное общество  
**CRS:** хронический риносинусит  
**CRSsNP:** хронический риносинусит без носовых полипов  
**CRSwNP:** хронический риносинусит с носовыми полипами  
**EASI:** шкала оценки распространенности и тяжести поражения кожи при атопическом дерматите  
**EPR3:** экспертный отчет 3  
**ERS:** Европейское респираторное общество  
**FP:** рамочная программа  
**GA<sup>2</sup>LEN:** глобальная европейская сеть по аллергии и астме (FP6)  
**GINA:** глобальные инициативы по астме  
**LMIC:** страна с низким и средним уровнем доходов

**MeDALL:** механизмы развития аллергии (FP7)  
**NAEPP:** Национальная программа образования по профилактике астмы  
**POEM:** Patient-oriented Eczema Measure (пациент-ориентированная оценка экземы)  
**SCORAD:** SCORing Atopic Dermatitis (шкала для оценки эффективности лечения и динамики клинических проявлений АтД)  
**SCUAD:** тяжелые хронические заболевания верхних дыхательных путей  
**U-BIOPRED:** Unbiased BIOMarkers for the PREDiction of respiratory disease outcomes (объективные биомаркеры для прогнозирования исходов болезней органов дыхания)  
**VAS:** визуальная аналоговая шкала  
**WAO:** Всемирная аллергологическая организация  
**ВОЗ:** Всемирная организация здравоохранения

### ВВЕДЕНИЕ

Аллергические болезни являются наиболее распространенными в мире. При аллергопатологии задействован целый ряд механизмов, но в большинстве случаев развиваются IgE-опосредованные реакции [1]. Более 400 млн человек страдают от аллергического ринита и более 300 млн — от астмы [2]. До 50% населения разных стран и определенных возрастных групп чувствительны к аллергенам. Не все сенсibilизированные больные

имеют выраженную симптоматику [3], тяжесть проявлений варьирует от легкой до тяжелой, от периодичной до стойкой. Большинство пациентов демонстрирует раннее появление симптомов, но клинические фенотипы аллергических болезней меняются с возрастом [4]. Острые IgE-опосредованные, тяжелые (например, анафилаксия [5]) реакции отмечаются у пациентов, сенсibilизированных к лекарственным препаратам [6], пищевым продуктам [7] или ядам перепончатокрылых [8],

и могут быть опасными для жизни. Многие виды острых не-IgE-опосредованных аллергических или неаллергических болезней [1], таких как гиперчувствительность к аспирину, наследственный отек Квинке [9], холодовая крапивница [10] или кожные реакции (DRESS — лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами или синдром Лайелла [11]), также считаются опасными для жизни. Острые аллергические (и связанные с ними) болезни не будут рассматриваться в данном документе.

Основные IgE-опосредованные хронические болезни включают ринит и конъюнктивит [12], астму [2], атопический дерматит [13] и желудочно-кишечные заболевания, при этом не всегда задействованы компоненты аллергии [14–17]. Например, развитие контактного дерматита связано с другими иммунными реакциями. В данном документе будут предложены определения тяжести аллергических и связанных с ними (неаллергической этиологии) болезней: астмы, ринита (конъюнктивита), риносинусита [18, 19], атопического дерматита и хронической крапивницы [20, 21]. В дальнейшем этот список будет расширен.

Сопутствующие заболевания не только усугубляют тяжесть основного, но и создают дополнительные сложности при его лечении [12].

Понятия тяжести болезни, активности, ее контроля определены взаимосвязаны. Тяжесть процесса обусловлена потерей функций органа, индуцированной заболеванием. Она может изменяться с течением времени и нуждается в регулярном наблюдении. Активность болезни обусловлена уровнем активации цепи биологических процессов, которые вызывают развитие болезни и ее клинические проявления.

Контроль — это степень, в которой в данный момент времени осуществляется лечение симптомов болезни. Активность и контроль могут рассматриваться как противоположности.

Данные понятия для лечения астмы были разработаны в клинических рекомендациях [22, 23], рабочих группах [24] и консенсусах [25].

До 2006 года астма была самостоятельно классифицирована по степени тяжести. Затем новые рекомендации GINA заменили «классификацию по степени тяжести» на «классификацию по уровням контроля», использующую те же критерии. Ни одна классификация не представляется адекватной при ее изолированном использовании, и классификация астмы с выделением различных степеней контроля в том числе [25]. Рекомендации NAEPPEPR3 [22] внесли ключевые предложения, сочетающие нарушения, реакцию на лечение и риски. Универсальное определение тяжелой формы астмы с использованием подхода NAEPPEPR3 [22] представлено в ВОЗ [26].

Целью данной работы является создание единого подхода, представленного ВОЗ, к тяжести астмы [27], и других аллергических и связанных с ними болезней для того, чтобы иметь единое определение степени тяжести, риска, контроля, которые можно использовать в клинической практике. Это позволит четко определить фенотипы тяжелых аллергических (и связанных с ними) болезней для клинической практики, исследований (в том числе эпиде-

миологии), целей общественного здравоохранения, образования и открытия новых способов лечения (табл. 1).

## 1. ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ, КОНТРОЛЬ, ОТВЕТ НА ЛЕЧЕНИЕ И РИСК ПРИ АСТМЕ

Стратификация/градация тяжести астмы включает в себя несколько компонентов (табл. 2). Самая объективная концепция тяжести астмы основана на интенсивности лечения, необходимого для достижения хорошего контроля болезни [26].

### 1.1. Контроль

Степень контроля астмы включает текущий контроль и обострения в течение последних 6–12 мес [26]. Контроль астмы на текущий момент может быть оценен по таким показателям, как дневные или ночные симптомы, симптомы, связанные с периодом активности или физическими упражнениями; мониторинг пикфлоуметрии или функций легких, а также необходимость использования препаратов и наличие обострения болезни. Используемые по отдельности эти показатели не могут точно оценить степень контроля астмы. Комплексный показатель, отражающий все ключевые параметры, является более релевантным [29] и используется в различных руководствах [22, 28] (табл. 3).

**Некоторые из указанных признаков контроля над астмой** у взрослых и подростков утверждены и переведены на многие языки. Например, Королевский колледж врачей использует 3 вопроса [30]; тест по контролю над астмой (ACT) — 5 вопросов [31, 32]; контрольная анкета по астме компании Juniper (ACQ) — 6 вопросов Juniper (ACQ6) и FEV<sub>1</sub> (ACQ7) [33], но ACQ6 является более пре-

Таблица 1. Характеристика разрабатываемого документа

<ul style="list-style-type: none"> <li>• В настоящем документе дается оценка степени тяжести хронических аллергических (и связанных с ними) болезней, принятая в индивидуальном порядке</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не рассматриваются острые аллергические реакции, такие как анафилактический шок</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не принимаются во внимание сопутствующие болезни</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Документ предназначен для использования всеми заинтересованными сторонами, участвующими в лечении аллергических (и связанных с ними) болезней</li> </ul>

Таблица 2. Компоненты тяжести астмы [27, 28]

1 — уровень контроля <ul style="list-style-type: none"> <li>• текущий клинический контроль (ухудшения): симптомы, состояние здоровья и функциональные ограничения в течение предыдущих 2–4 нед;</li> <li>• тяжелые обострения по сравнению с предыдущими 6–12 мес (использование пероральных или системных глюкокортикостероидов)</li> </ul>
2 — уровень текущего лечения
3 — техника ингаляции и соответствие лечению
4 — ответ на лечение
5 — риск

**Таблица 3.** Уровень контроля астмы у пациентов в возрасте  $\geq 5$  лет (из NAEPP-EPR3-2007 [22], GINA-2006 [25]) [27]. Каждый компонент определяет категорию пациента

Уровень контроля	Хороший контроль**	Частичный контроль**	Плохой контроль**
Дневные симптомы за последние 2–4 нед	$\leq 2$ дней в нед, но не чаще одного раза в день	$> 2$ дней в нед или чаще одного раза в день, но $\leq 2$ дней в нед	В течение всего дня
Ограничение активности за последние 2–4 нед	Нет	Некоторые ограничения	Крайне ограничен
Ночные симптомы/пробуждение за последние 2–4 нед	Нет	$\leq 2$ ночей в нед	$> 2$ ночей в нед
Необходимость кратковременной ингаляции $\beta_2$ адrenoблокаторов за последние 2–4 нед	$\leq 2$ дней в нед	$> 2$ дней в нед	Несколько раз в день
Функция легких FEV <sub>1</sub> или PEFR* FEV <sub>1</sub> /FVC (возраст $< 11$ лет)	$\geq 80\%$ должного или личный рекорд	60–79% должного или личный рекорд	$< 60\%$ должного или личный рекорд $< 75\%$
Обострение (-я) (требуются пероральные или системные глюкокортикостероиды)***	0–1 раз в год	2 раза в год	Часто ( $> 2$ раз в год)
Рассматривается тяжесть и интервал с момента последнего обострения			

*Примечание.* \* — FEV<sub>1</sub> или PEF может быть  $\geq 80\%$  должного значения у пациентов с тяжелой персистирующей астмой; \*\* — для хорошо контролируемой астмы должны присутствовать все компоненты; при частично или плохо контролируемой астме — любой из компонентов переводит пациента в соответствующую категорию; \*\*\* — в настоящее время недостаточно данных, соответствующих частоте обострений с разным уровнем контроля тяжести астмы.

диктивной для контроля над бронхиальной астмой, чем ACQ7 [34].

Утверждено несколько вопросников для оценки контроля астмы у детей [35, 36]. Ни одна из этих анкет не оценивает должным образом обострения, которые необходимо учитывать при оценке контроля астмы, поэтому они требуют дальнейшей доработки.

**Биомаркеры** перспективны для получения дополнительной информации в отношении диагностики и рисков, но сами нуждаются в проверке в плане пригодности для контроля. Биомаркеры или частично, или полностью недоступны в большинстве практических случаев [37].

Хотя терапия астмы направлена, в первую очередь, на контроль за болезнью, контроль степени астмы не зависит от этапа лечения. Контроль может быть достигнут при любой степени тяжести. Пациент, у которого достигнут полный контроль, может иметь именно серьезную тяжесть болезни (например, пациент, получающий кортикостероиды *per os*). Пациенты, у которых достигнут контроль заболевания при помощи лечения, имеют более низкую степень риска обострения, чем неконтролируемые больные [37].

### 1.2. Ответ на лечение

Ответ на лечение получен в многочисленных исследованиях, отмечающих значительное снижение случаев госпитализации и смертности в случае применения адекватного лечения [38]. Наиболее наглядно это продемонстрировано в странах с низким и средним уровнями дохода (LMICs) [37, 39] и отдельных популяциях людей [40]. Концепция, тем не менее, применима ко всем типам населения и во всех странах. В соответствии с реко-

мендациями NAEPP-EPR3 [22], устойчивость к терапии, несмотря на высокие дозы ингаляционных кортикостероидов, определяется как неконтролируемая астма. При исследовании INNOVATE (омализумаб) Европейское медицинское агентство изучало степень контроля астмы у пациентов, получающих ингаляционные кортикостероиды и бета-агонисты пролонгированного действия [41].

### 1.3. Риск

Концепция риска астмы подразумевает сбор следующих данных [28]:

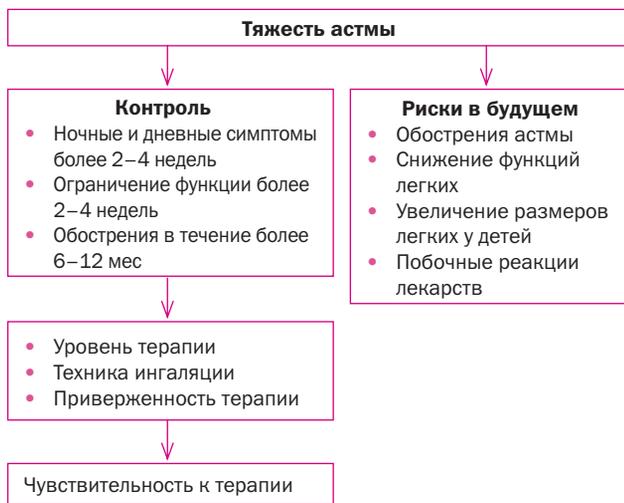
- вероятность будущих обострений астмы;
- прогрессирующая утрата функции легких с течением времени (для детей — снижение темпов роста легких);
- риск развития побочных эффектов лечения, которые всегда следует тщательно отслеживать.

Эти факторы реагируют на лечение дифференцированно. Оценка риска является более проблематичной, чем контроль.

### 1.4. Определение степени тяжести и контроля астмы

В рекомендациях, предложенных целевой группой ATS/ERS-2008 и ВОЗ [26], рассмотрено определение тяжести астмы, контроля и обострений болезни [22, 23, 28, 42] (рис. 1). В недавнем соглашении, полученном U-BIOPRED от Innovative Medicines Initiative (IMI), зафиксировано отличие тяжелой астмы от альтернативных диагнозов, обеспечивая ступенчатый алгоритм: от тяжелой резистентной, астмы на основе недостаточной терапии, плохого соблюдения правил лечения и/или сопутствующих заболеваний [43].

Рис. 1. Оценка тяжести астмы [23]



Диагноз «Тяжелая астма» определяется уровнем клинического контроля и рисками как «Неконтролируемая астма, которая может привести к частым тяжелым обострениям (или смерти) и/или побочным реакциям на лекарственные препараты, и/или хронической заболеваемости (в том числе нарушению функции легких или замедлению роста легких у детей» [27]. Это определение также включает развитие свистящего дыхания у детей-дошкольников, несмотря на существен-

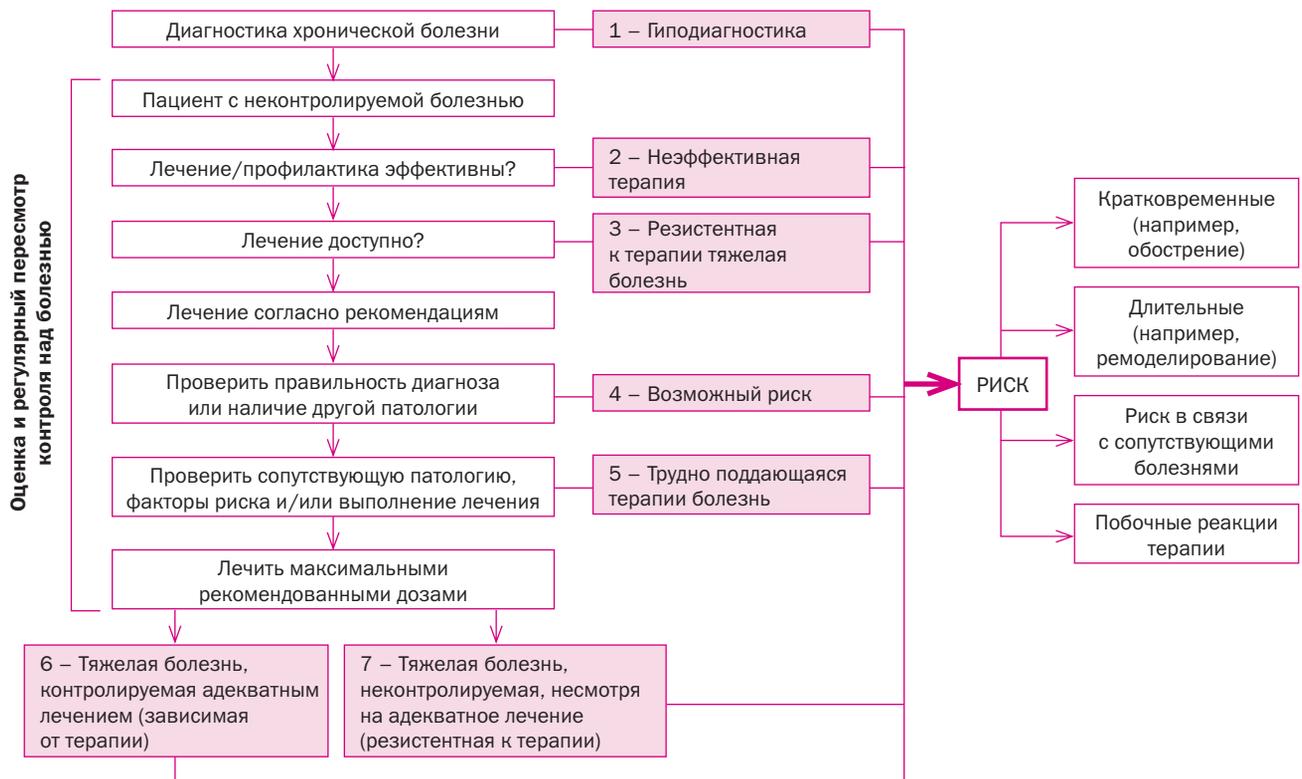
ные разногласия относительно возраста, в котором подтверждается диагноз «Астма» [44–46].

## 2. ЕДИНЫЙ ПОДХОД К ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКИХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ (И СВЯЗАННЫХ С НИМИ) БОЛЕЗНЕЙ

Тяжелые аллергические (и связанные с ними) болезни включают в себя 7 групп, каждая из которых несет различную информацию по охране здоровья и возникающим в этой связи проблемам (рис. 2).

- **Контроль** должен осуществляться у всех пациентов с диагнозом хронической аллергической болезни с использованием для ее оценки имеющихся тестов. Лечение должно проводиться в соответствии с результатами тестов.
- **Диагноз** — первый шаг, но он не всегда так прост, особенно при наличии симптомов, характерных для разных болезней (например, свистящее дыхание у детей дошкольного возраста).
- **Чувствительность к терапии** — это легкость, с которой достигнут контроль над болезнью при терапевтическом вмешательстве. Для астмы или аллергического ринита эффективные методы лечения доступны для большинства пациентов. Ряд болезней (например, некоторые фенотипы неаллергического ринита или крапивница) труднее поддается контролю.
- **Наличие и доступность лечения.** Контроль над аллергическими болезнями зависит от контекста национальных (или региональных), экономических поставщиков медицинских услуг и оборудования,

Рис. 2. Единый подход к определению тяжелых аллергических (и связанных с ними) болезней [47]



системы здравоохранения, а также индивидуальных и социальных факторов (верование, культурные и социально-экономические детерминанты). В странах с высоким уровнем доходов лечение доступно по цене большинству пациентов. Однако во многих странах с низким экономическим уровнем и некоторых бедных районах развитых стран основные лекарственные средства (ЛС) имеются, но редко доступны по цене [48]. Часто работники здравоохранения имеют недостаточные знания относительно использования ЛС, нуждаются в специальной подготовке, а в самой системе здравоохранения не хватает инфраструктуры для ранней диагностики заболевания, ведения пациента, образования, а также регулирующего законодательства.

- **Пересмотр диагноза.** У пациентов с неконтролируемым течением болезни, несмотря на оптимальное лечение, необходимо предпринять все усилия для исключения других диагнозов. Пациенты могут страдать легкой формой астмы, но из-за наличия другого заболевания (например, хрипов при муковисцидозе) она будет считаться тяжелой. Бывает трудно приписать тяжесть аллергическому заболеванию или заболеванию, лежащему в его основе.
- **Трудно поддающаяся терапии тяжелая болезнь** представляет собой частичный или слабый ответ на лечение и свидетельствует о наличии факторов, не свойственных данной болезни. В подобных случаях необходимо найти причину и способы ее устранения:
  - низкая реакция на лечение;
  - неправильная техника ингаляции;
  - неблагоприятные экологические условия: например, пассивное курение или воздействие аллергена;
  - психосоциальные проблемы;
  - изменения в фармакокинетике кортикостероидов;
  - сопутствующие заболевания, которые не могут контролироваться.

Это очень важно при любом хроническом заболевании.

- **Пациентам с тяжелыми формами болезни, зависящим от лечения,** требуются высокий уровень рекомендуемой терапии для поддержания контроля, а также высокие дозы препаратов и многочисленные ЛС с компонентом, преодолевающим сопротивление или нечувствительность к лечению. Пациенты с контролируемым заболеванием остаются подверженными риску обострений, и если лечение нарушается, то его объем сокращается или становится недоступным.
- **У пациентов с резистентной к терапии тяжелой формой заболевания** процесс контролируется частично или плохо, несмотря на высокую степень рекомендованного лечения, предусмотренного в соответствии с методическими указаниями, принятыми в стране (или если таковых не существует, высокий уровень предписанных лекарств, доступных в стране). Такая нечувствительность не всегда носит абсолютный характер, но меняется от пациента к пациенту и с течением времени.
- **Тяжесть заболевания должна пересматриваться регулярно,** так как может изменяться со временем.

### 3. ТЯЖЕЛЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ БОЛЕЗНИ

#### 3.1. Аллергический и неаллергический ринит (и риноконъюнктивит)

Аллергический ринит — IgE-опосредованная реакция слизистой оболочки носа. Он часто связан с конъюнктивитом (риноконъюнктивитом) [11]. Неаллергический ринит представляет собой группу гетерогенных заболеваний, при которых могут быть продемонстрированы не IgE-опосредованные реакции [17]. Нереализованные клинические потребности при аллергических и неаллергических ринитах очевидны [49].

##### 3.1.1. Контроль

При рините границы контроля и тяжести течения не всегда четко обозначены. Использование нового определения, степени контроля аллергического ринита включает баллы симптомов, визуальную аналоговую шкалу (VAS) [50], объективную степень заложенности носа (измерение потока воздуха на пике вдоха, акустическая ринометрия и риноманометрия) [51], новую модификацию Классификации тяжести ARIA [49] или результаты, сообщенные пациентом (например, качество их жизни) [12, 52, 53]. Совсем недавно была предложена оценка по нескольким пунктам [54]. Это происходит при рините, когда простая шкала (такая как VAS) может быть достаточной для оценки контроля заболевания [55], что особенно важно на первичном звене медицинской помощи [56, 57]. Уровень контроля аллергического ринита оценивается независимо от этапа лечения [52, 58].

##### 3.1.2. Чувствительность к терапии

Течение болезни у большинства пациентов с аллергическим ринитом можно контролировать при лечении на основе методических указаний. Тем не менее, до 20% пациентов с умеренной и тяжелой симптоматикой (которые проводят адекватное лечение в соответствии с указаниями) по-прежнему беспокоят их прежние симптомы. Целевая группа GA<sup>2</sup>LEN-ARIA-WAO предложила новые наименования тяжелого хронического заболевания верхних дыхательных путей (SCUAD) для тех случаев, когда симптомы пациентов недостаточно контролируемы, несмотря на лечение препаратами [56, 57]. SCUAD, однако, распространяется на все болезни носа независимо от аллергической этиологии. Аллергический конъюнктивит часто ассоциируется с ринитом, вызванным пылью, но его труднее контролировать, чем ринит [58].

Эффективность лечения неаллергического ринита различна [17]. Оно, как это ни странно, также эффективно, как и при аллергическом рините [59, 60].

##### 3.1.3. Другие диагнозы

Многие процессы могут имитировать аллергический и неаллергический ринит [61]. Местные аллергические реакции с носовыми, но не системными, антителами IgE [62] могут иметь большее значение, чем предполагалось первоначально. Ошибочный диагноз (например, носовые опухоли, гранулемы, спинномозговая ринорея)

способен привести к отрицательным результатам, если пациент не был должным образом обследован и осмотрен.

### **3.1.4. Риск**

Аллергический ринит ухудшает работоспособность [63, 64] и успеваемость в школе [65, 66]. Более того, седативный эффект у пациентов с аллергическим ринитом может усиливаться при использовании  $H_1$ -антигистаминных препаратов с соответствующими свойствами [67]. Серьезный долгосрочный риск развития аллергического и неаллергического ринита способствует развитию астмы [68].

## **3.2. Хронический риносинусит (CRS)**

### **3.2.1. Контроль**

При хроническом риносинусите границы контроля и тяжести не очень хорошо обозначены. Использование нового критерия предполагает, что оценка симптомов по VAS позволит более точно мониторировать контроль за болезнью, а также может сочетаться со специфичными для заболевания [18, 69] и для оценки общего состояния здоровья методами исследований [18].

### **3.2.2. Реакция на лечение**

Чувствительность к терапии отличается при CRS без носовых полипов (CRSsNP) и CRS с полипами носа (CRSwNP) [69–71]. Принцип SCUAD также относится к CRS [58, 59].

Патофизиология CRSsNP еще плохо изучена [19], варианты лечения, как правило, ограничены местными кортикостероидами (макролидными антибиотиками), но доказательств долгосрочного успеха недостаточно [18]. Хирургия синуса, по отчетам специалистов, улучшает симптомы на краткосрочную перспективу (65–90%). При локализованном CRSwNP легкой и средней тяжести симптомы могут контролироваться с помощью местного лечения кортикостероидами [72, 73]. Тем не менее, при тяжелых полипозах и астме повторные курсы интраназальных и/или оральных кортикостероидов, как правило, бывают недостаточными для контроля симптомов. Часто предписываются повторные операции синуса, однако зарегистрированы случаи многократных хирургических вмешательств без длительного клинического улучшения [74].

### **3.2.3. Другие диагнозы**

Дифференциальный диагноз включает все формы ринита, а также основные заболевания синусов (такие, как кистозный фиброз, первичная цилиарная дискинезия, неинвазивный грибковый синусит, аллергические грибковые заболевания пазух и инвазивные формы) [18]. Синусовую головную боль необходимо дифференцировать от неврологической, окулярной или лицевой боли. Другие редкие диагнозы (например, болезнь Вегенера, злоупотребление кокаином, гранулемы и лимфомы средней линии) также должны быть исключены. Любая односторонняя обструкция, боль и кровотечение требуют исследования специалистами для исключения злокачественных новообразований, менингоцеле и других серьезных состояний [75].

### **3.2.4. Риск**

Редко при острых осложнениях заболевание распространяется на орбиту, мозговые оболочки, головной мозг или лобную кость (остеомиелит). Мукоцеле развиваются медленно, как долгосрочные осложнения после операции, но также могут быть спонтанными.

Примерно у 10–15% пациентов с CRSsNP и почти 45% — с CRSwNP развиваются тяжелые формы астмы [76]. CRSwNP способно перерасти в системное заболевание (например, респираторное, усугубленное вследствие приема аспирина) или синдром Черджа–Стросса [77]. Аллергические грибковые заболевания пазухи иногда сопровождаются аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (ABPA).

Повторные курсы оральных кортикостероидов у больных с персистирующим CRS могут повлиять на костный метаболизм и привести к дисфункции НРА [73, 78].

## **3.3. Хроническая крапивница**

Крапивница — спонтанное или индуцируемое появление волдырей и гиперемии, часто сопровождаемое зудом. Симптомы обычно исчезают в течение нескольких часов, наряду с появлением новых очагов поражения. Хроническая крапивница представляет собой группу спонтанных или индуцируемых заболеваний, характеризующихся персистирующими или повторяющимися симптомами в течение 6 недель [21, 79], и имеет определенные нерешенные клинические проблемы [80].

Отек Квинке описывается как глубокий отек дермы, который сопровождается болью и преимущественным вовлечением мягких тканей: например, лица (веки, губы) или половых органов.

### **3.3.1. Контроль**

При крапивнице степень контроля и тяжести болезни не обозначены четко [81]. С опорой на новые рекомендации ВОЗ контроль осуществляется ежедневным учетом количества волдырей и интенсивности зуда, оценкой активности (UAS7) [82], а также с помощью анкеты качества жизни при хронической крапивнице (CU-Q2oL) [79, 80, 83], дневников пациента и других инструментов, связанных со здоровьем и качеством жизни.

### **3.3.2. Чувствительность к терапии**

При хронической крапивнице симптоматическое лечение является правилом, поскольку этиологическое лечение редко бывает эффективным [21, 81]. Хроническая крапивница может быть полностью контролируема у небольшой части пациентов при следовании методическим рекомендациям. Цель лечения при хронической крапивнице — ликвидация симптомов, т.е. полная защита от появления волдырей, зуда, отека Квинке. Хороший эффект достигается менее чем у половины пациентов при применении разрешенных доз препаратов, не содержащих седативные вещества (пероральные  $H_1$ -антигистаминные средства) и рекомендованных для терапии на первом этапе [84]. Физическая крапивница — разновидность хронической, проявляется рецидивирующими симптомами в ответ на физические стимулы (такие, как жара, холод или сдавливание), считается адаптивной.

### 3.3.3. Дифференциальная диагностика

Уртикарный васкулит и аутовоспалительные заболевания (например, криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) [85], синдром Шницлера [86], мастоцитоз [87], и наследственные или другие комплемент-ассоциированные болезни [8]) должны приниматься во внимание у пациентов с хронической крапивницей спонтанного типа, которые обращаются по поводу волдырей с признаками системного воспаления или по поводу рецидивирующего отека Квинке без волдырей. Эти заболевания связаны с высоким риском развития тяжелых осложнений и смертности.

### 3.3.4. Риск

Риски при хронической адаптивной крапивнице отличаются от рисков хронической спонтанной крапивницы и являются специфическими для каждого вида. В целом низкие пороги для запуска интенсивности и триггера времени экспозиции являются индикаторами высокой активности заболевания [88].

Некоторые виды адаптивной крапивницы (например, холодовая) могут провоцировать тяжелые системные реакции, включая анафилактический шок, который способен привести к смерти (например, купание в холодной воде).

У пациентов с хронической спонтанной крапивницей возможен риск развития сопутствующей аутоиммунной патологии (например, аутоиммунный тиреоидит) [85].

Поскольку многих пациентов не удается контролировать при помощи рекомендованных доз ЛС, у них нередко развиваются депрессии и страхи [86].

Многим пациентам с хронической крапивницей грозит риск возникновения неблагоприятных последствий лечения, так как они часто получают несанкционированные лекарства и дозы, превышающие рекомендованные.

## 3.4. АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

### 3.4.1. Контроль

Были опубликованы несколько тестов на степень тяжести атопического дерматита (АтД). Три из них были достоверно протестированы и адекватно выполнены: шкала тяжести атопического дерматита (SCORAD) [89], индекс тяжести с учетом площади поражения кожи (EASI) [90], пациент-ориентированный тест измерения экземы (POEM) [91]).

Другие балльные системы, такие как шкала Лангеланд-Райка, были разработаны, чтобы включить информацию о недавнем (в течение последних 3 месяцев) анамнезе заболевания [92]. Помимо объективных параметров, таких как эритема или ссадины, более субъективный симптом — зуд имеет большое значение, поскольку он также отражает тяжесть течения болезни. SCORAD также включает в себя VAS-компонент для данного симптома.

Кроме того, SCORAD был использован для классификации атопического дерматита 3 основных форм тяжести: легкая (< 15), среднетяжелая (> 15 и < 40) и тяжелая (> 40). В настоящее время была предложена и утверждена пациент-ориентированная версия

шкалы SCORAD (PO-SCORAD), позволяющая оценить тяжесть самим пациентом или его родителем (опекунами) [93].

Данные шкалы дают только представление о текущем состоянии болезни пациента [94] и могут рассматриваться должным образом в качестве контрольных тестов.

Нарушение качества жизни характерно для АтД как у детей (у пациентов и в их семьях), так и у взрослых. Нарушение качества жизни может наблюдаться у детей раннего возраста [95]. Можно использовать различные опросники QOL (специфической для конкретной болезни или общие) [96].

### 3.4.2. Чувствительность к терапии

В большинстве случаев пациентов, казалось бы, резистентных к терапии, объединяет отсутствие правильного осуществления клинических рекомендаций [97, 98]. Такая ситуация может быть улучшена путем интенсификации лечения под четким наблюдением и использованием адаптированных образовательных программ. Как и при других хронических заболеваниях, ответ на лечение и контроль его эффективности тесно связан с комплаентностью пациентов/родителей. Тем не менее, существование по-настоящему устойчивых к терапии тяжелых форм АтД может быть объяснено определенной генетической предрасположенностью. В настоящее время отсутствуют доступные исследования по этой проблеме, но, по разным данным, не более 5% случаев АтД принадлежат этой группе [13].

### 3.4.3. Дифференциальная диагностика

В зависимости от возраста дебюта болезни, АтД может быть неправильно диагностирован [97, 98]. У детей дошкольного возраста спектр для дифференциального диагноза очень широк, включая как распространенные заболевания (такие, как псориаз), так и редкую патологию, как синдром Швахмана-Даймонда, агаммаглобулинемию, атаксию-телеангиэктазию [99] и гистиоцитарные расстройства [100]. У взрослых пациентов также должны быть исключены себорейный дерматит и кожная Т-клеточная лимфома [101].

### 3.4.4. Риск

Атопический дерматит в раннем возрасте является фактором риска для развития других атопических заболеваний, распространенных в более позднем детском возрасте [102–104]. Наиболее вероятно, что около 30% случаев АтД имеют дебют в младенческом возрасте.

В течение первого года жизни атопический дерматит в основном связан с пищевой аллергией, но очень часто его течение спонтанно улучшается в возрасте 1–2 лет. Дети с ранним началом болезни, наличием мутации гена филагрина, пищевой аллергии (в основном на арахис) имеют почти 100% риск развития аллергической бронхиальной астмы [105].

С другой стороны, около 30% взрослых пациентов могут вырабатывать специфические ауто-IgE с последующим развитием аутоиммунных форм АтД, при которых элиминация аллергена не имеет смысла [106].

В связи с значимо нарушенной врожденной иммунной реакцией эпидермального барьера при atopическом дерматите пациенты имеют высокий риск развития суперинфекции: бактериальной, преимущественно вызванной золотистым стафилококком, грибковой — *Sympodialis Malassezia* или вирусной этиологии, например вирус простого герпеса, а также опосредованной герпетиформной эритемы — тяжелого осложнения АтД [107, 108].

Повышенная проницаемость кожи, связанная с хроническим воспалением, может также способствовать сенсибилизации к гаптенам, что приводит к увеличению доли аллергического контактного дерматита [109].

## 4. ПРИМЕНИТЕЛЬНО К ДЕТАМ

### 4.1. Тяжелая астма

Тяжелая астма часто встречается и у детей, и у взрослых и составляет около 4–5% случаев астмы в детском возрасте [110]. Детские фенотипы тяжелой астмы отличаются от фенотипов взрослых [111, 112]. Недавно были опубликованы предложения по 4-ступенчатой процедуре диагностики и оценки тяжелой астмы [113]: 1) полная диагностика (исключить другие хронические болезни легких, способные имитировать тяжелую астму); 2) мультидисциплинарная оценка (выявление факторов, имеющих значение для развития сопутствующих заболеваний); 3) оценка характера воспаления; 4) документирование степени ответа на кортикостероиды.

### 4.2. Аллергический риноконъюнктивит и хронический риносинусит

Растет понимание того, что ринит может дебютировать в самом раннем возрасте, однако в настоящее время все еще не хватает мер по контролю над ним. Трудности терапии часто обнаруживаются у детей с редким документированием фармакологических вмешательств при тяжелом течении заболевания, часто являющегося частью комплекса atopической реакции.

Сложно диагностировать аллергический ринит/конъюнктивит у детей дошкольного возраста. К тому же у детей этого возраста возникают частые инфекции верхних дыхательных путей. Также тактика ведения может быть затруднительной из-за отсутствия четких рекомендаций, наличия сопутствующие заболевания и отсутствия объективных параметров для диагностирования.

Существуют определенные проблемы в детском и подростковом возрасте, такие как общие симптомы недомогания во время важных экзаменов в весенний период появления пыльцы (114).

У детей бывает трудно провести разграничение между резистентным неаллергическим ринитом и ринитом, ассоциированным с рецидивирующими респираторными инфекциями.

У пациентов с подозрением на хронический риносинусит крайне важно исключить муковисцидоз или первичную цилиарную дискинезию.

### 4.3. Хронический риносинусит

Муковисцидоз, или первичная цилиарная дискинезия, — заболевание, которое следует исключать при постановке основного диагноза.

## 5. ВАЖНОСТЬ ЕДИНОГО ПОДХОДА

### 5.1. Субфенотипирование тяжелых/неконтролируемых заболеваний

Аллергическая патология представляет собой сложные полиэтиологические болезни с выраженной гетерогенностью в зависимости от факторов окружающей среды и социально-экономических детерминант. В настоящее время разрабатываются механизмы определения отдельных фенотипов заболевания с целью создания характеристик различных форм триггеров, вызывающих симптомы, клинических проявлений болезни, а также различных маркеров воспаления (US SARP: исследовательская программа для серьезных форм астмы [90, 91]; U-BIOPRED: объективные биомаркеры прогнозирования исходов респираторных болезней [43, 92]; MeDALL: механизмы развития аллергии, FP7 [47]), но необходимы дополнительные исследования для выявления суб- или эндофенотипов аллергических болезней [93] на основе степени тяжести. Фенотипирование подтипов может быть использовано для характеристики и прогнозирования тяжести заболевания, прогрессирования и ответа на лечение, способствовать выявлению уникальных мишеней для проведения лечения [26]. Гетерогенность фенотипов может быть базовой гипотезой или приводить к генерации новых гипотез посредством многофакторной логистической регрессии [115, 116], кластерного анализа [117, 118] или опросников. Тем не менее, необходимо единое определение, применяемое во всем мире, а далее возможно приступить к подробному субфенотипированию тяжелых аллергических заболеваний [27].

### 5.2. Клиническая практика

Унификация понятий послужит основой для определения нуждающихся в проведении лечения и улучшении эффективности терапии [27], поможет обеспечить соответствующую медицинскую помощь за счет лучшей организации диагностики и лечения на этапе первичной медицинской помощи и/или в специализированных клиниках. К пациентам с тяжелыми аллергическими болезнями рекомендуется мультидисциплинарный подход [24]. Таким образом, использование общего языка для первичной, вторичной и третичной медицинской помощи имеет большое значение. Основная проблема заключается в том, что функциональная дифференциация уровня оказания помощи приводит к разделению потоков пациентов. Общение с больными детьми или их родителями должно быть сосредоточено на информировании о необходимости лечения, его продолжении в последующем, а также возможных рисках в случае неисполнения соответствующих рекомендаций.

### 5.3. Персонализированная медицина

Основной проблемой аллергических заболеваний в XXI веке является осознание их комплексности. Определение основных механизмов будет способствовать прогнозированию, диагностике и лечению заболеваний [50], а также переходу к прогнозируемой, профилактической, персонализированной, коллегиальной (P4) медицине [119]. Единый подход к определению тяжести идеально встроен в эту новую парадигму.

#### **5.4. Реестры для тяжелых аллергических (и связанных с ними) болезней**

Реестры тяжелых форм астмы создают основу для понимания нужд общественного здравоохранения, определяют фенотипическую гетерогенность (планирование научных исследований и улучшение лечения) [27]. Данные реестров помогут в наблюдении тяжелых аллергических болезней, выявят недостатки в борьбе с их распространением. Принятие согласованного на международном уровне определения тяжелых аллергических (и связанных с ними) болезней позволит создать единый реестр (единая информация для развитых и развивающихся стран). Это особенно важно для отслеживания изменений эпидемиологии аллергических болезней в мире.

#### **5.5. Клинические исследования**

Для клинических исследований имеет значение четкость определений: например, как оценивалась тяжесть болезни — до или после лечения, и в случае последнего, какая терапия применялась. Кроме того, для адекватной оценки клинических результатов необходимо учитывать наличие сопутствующих болезней и условий (например, курение и астма) для оценки чувствительности к терапии и эффективности различных терапевтических подходов.

#### **5.6. Регистрация лекарственных средств**

Контролируемые исследования, разработанные с единым подходом оценки тяжести [120], облегчают процесс регистрации лекарственных средств Агенствами по оценке медицинских технологий.

#### **5.7. Исследование механизмов и генетики**

Необходимо проведение безотлагательных дополнительных исследований тяжелых аллергических болезней. По поводу тяжелой бронхиальной астмы крупные совместные исследования уже ведутся [90–92], чего нельзя сказать о других болезнях. Важно выработать единые терминологию и подход к эпидемиологии, генетике и теоретическим основам исследования, используя различные уровни характеристик фенотипа (гранулярность) у больных с тяжелыми аллергическими (и связанных с ними) болезнями. Для успеха такого подхода важно развивать всемирное партнерство, создавать платформы стандартной методологии, протоколы обмена пробами из разных стран [27].

### **6. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Стандартные определения являются основополагающими при эпидемиологических исследованиях. Бывает трудно оценить тяжесть течения болезни, поскольку многие пациенты остаются недолеченными. Единое определение тяжелых аллергических (и связанных с ними) болезней

рассчитано для этих пациентов и четко формулирует сроки адекватной оценки степени тяжести и контроля. Таким образом, единое определение будет способствовать облегчению проведения эпидемиологических исследований, поможет понять модифицируемые факторы риска и сравнивать их при исследованиях в различных популяциях. Контроль болезни обычно относится к событиям, происходящим в последнее время (в течение последних 2–4 нед), тогда как тяжесть — к событиям, происшедшим в течение длительного периода времени (например, 6–12 мес).

### **7. ПЛАНИРОВАНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Единое определение тяжелых аллергических (и связанных с ними) болезней необходимо для здравоохранения с целью оценки распространенности, бремени и расходов, которые несут тяжелобольные, а также улучшения качества медицинского обслуживания и лечения, оптимизации планирования в области здравоохранения, политики. Это определение будет полезным при проведении более точных расчетов потребности и расходов на приобретаемые в стране лекарственные средства.

### **8. РАЗВИТЫЕ И РАЗВИВАЮЩИЕСЯ СТРАНЫ**

Единое определение тяжелых аллергических (и связанных с ними) заболеваний должно быть применимо к местным и географическим условиям всех стран мира, фенотипам, факторам риска, наличию и доступности лечения. Во всех странах мира должны быть запланированы исследования по оценке фенотипов тяжелых аллергических (и связанных с ними) болезней.

### **9. РАЗВИТИЕ НОВЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ**

Для лечения резистентных тяжелых форм аллергических (и связанных с ними) болезней необходимо детальное фенотипирование на клеточном и молекулярном уровнях для идентификации новых мишеней с целью разработки новых и совершенствования имеющихся методов лечения (с экономической точки зрения). В конечном счете, новые методы лечения, изученные в ходе клинических испытаний, должны способствовать определению патогенеза болезни и лечению больших групп/субпопуляций пациентов на основе концепции различных фенотипов и эндотипов.

### **ВЫВОДЫ**

Таким образом, единое определение тяжести аллергических заболеваний помогает лучше понять фенотипы болезни, однако необходимо утверждение предлагаемого определения тяжелых хронических аллергических заболеваний, различных во многих группах населения, странах с неодинаковым доходом, в возрастных группах (при разных фенотипах).