Проект!

НАРЕДБА

за изменение на Наредба №2 от 19 септември 2019 г. за приемане на фармако-терапевтично ръководство за лечение на алергичните болести (обн. в ДВ, брой 78 от 2019 г.)

§1. Изменя се приложението към член единствен, което се публикува като притурка на интернет страницата на Държавен вестник.

Заключителна разпоредба

§2. Наредбата е приета с Решение на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти, съгласно Протокол № ..... от ..... г.

ПРЕДСЕДАТЕЛ
ДОЦ. СИЛВИЯ ТЕРЕЗОВА

Приложение към член единствен

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНО РЪКОВОДСТВО ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА АЛЕРГИЧНИТЕ БОЛЕСТИ

2024 год.

Съдържание:

1.	Алергичен и вазомоторен ринит	3
2.	Бронхиална астма	16
3.	Уртикария	31
4.	Анафилаксия	41
5.	Алергични заболявания на окото	48
6.	Хранителна алергия	58
7.	Медикаментозна свръхчувствителност	70
8.	Алергичен контактен дерматит	87
9.	Мастоцитоза	93
10.	Атопичен дерматит	102
11.	Васкулити	110
12.	Алергична бронхопулмонална аспергилоза	118
13.	Хиперсензитивни пневмонити	127
14.	Наследствен ангиоедем и редки форми на ангиоедем	133
15.	Имунодефицити	144

АЛЕРГИЧЕН И ВАЗОМОТОРЕН РИНИТ *(МКБ: J30)*

I. АЛЕРГИЧЕН РИНИТ

1. Определение

Алергичният ринит (АР) представлява Ig-E медиирано възпалително заболяване на носната лигавица, което възниква в резултат на контакт с инхалаторни алергени при сенсибилизирани болни. Според продължителността на симптомите, алергичният ринит се разделя на интермитентен и персистиращ, а според тяхната тежест – на лек, умерено-тежък/тежък АР (Фигура 1).

Фигура 1. Класификация на АР по ARIA

Интермитентен АР При симптоми • < 4 дни/седмично • ИЛИ < 4 последователни седмици	**Персистиращ АР** При симптоми • ≥ 4 дни/седмично • И ≥ 4 последователни седмици
Лек АР При: • нормален сън • нормални ежедневни дейности, спорт, свободно време • без смущения в работа или училище • без симптоми, създаващи дискомфорт	**Умерено тежък/тежък АР** При наличие на едно или повече от следните: • нарушен сън • нарушени дневни активности, спорт, свободно време • смущения в работа или училище • симптоми, създаващи дискомфорт

2. Епидемиология

АР е най-честото алергично заболяване, което засяга приблизително 500 милиона души в световен мащаб. От АР страда около 30% от общата популация, като в някои страни честотата достига над 50%. В Европа от АР страдат около 100 милиона души. Значимостта на заболяването се определя от високата му цена, свързана със значителни директни и индиректни разходи и ефекта върху качеството на живот на пациентите. АР е и сигнификантен, независим рисков фактор за възникване на бронхиална астма.

3. Клинична картина

За АР са характерни следните симптоми:

- Водниста ринорея
- Пристъпно кихане
- Сърбеж в носа, небцето, гърлото, ушите
- Назална конгестия

Тези симптоми обикновено продължават през два или повече последователни дни за повече от един час през повечето дни. Близо 80% от пациентите с бронхиална астма страдат от съпътстващ АР, а 50% от пациентите с АР са и с бронхиална астма. АР често пъти се асоциира и с алергичен конюнктивит (алергичен риноконюктивит), при което към симптомите на АР при експозиция на алергена се добавят и симптоми от страна на конюнктивата: сърбеж, зачервяване, парене, сълзене в очите.

4. Критерии за поставяне на диагноза

АР се диагностицира на базата на резултатите от:

4.1. Анамнеза (с определяне на тежестта и продължителността на симптомите)
4.2. Физикален преглед с оценка за наличие на коморбидни заболявания
4.3. Установяване на налична сенсибилизация (Фигура 2, Фигура 3).

За поставяне на диагноза АР е задължително наличие на корелация между анамнеза и сенсибилизация! Доказването на сенсибилизация се извършва чрез диагностични тестове, установяващи наличието на специфични IgE.

В практиката се изолзват най-често следните методи:

4.3.1. Кожен тест с убождане (skin prick test)

Лесна, бърза и евтина техника, която при правилно изпълнение и интерпретация е с чувствителност 88% и специфичност 77%.

4.3.2. Изследване на алерген-специфични IgE в серум

С идентична информативна стойност, както кожния тест, но е по-скъп и изисква наличие на специфична апаратура и персонал. Прилага се най-често при: некооперативни пациенти, при необходимост от непрекъснат прием на определена терапия (напр. антихистамини) или при дифузно кожно заболяване, на фона на които не може да се извърши кожно тестуване.

4.3.3 Молекулярна алергенна диагностика

Основава се на откриването в кръвния серум на специфични IgE срещу единични алергенни компоненти (молекули) от определен алергенен източник и позволява да се преодолеят

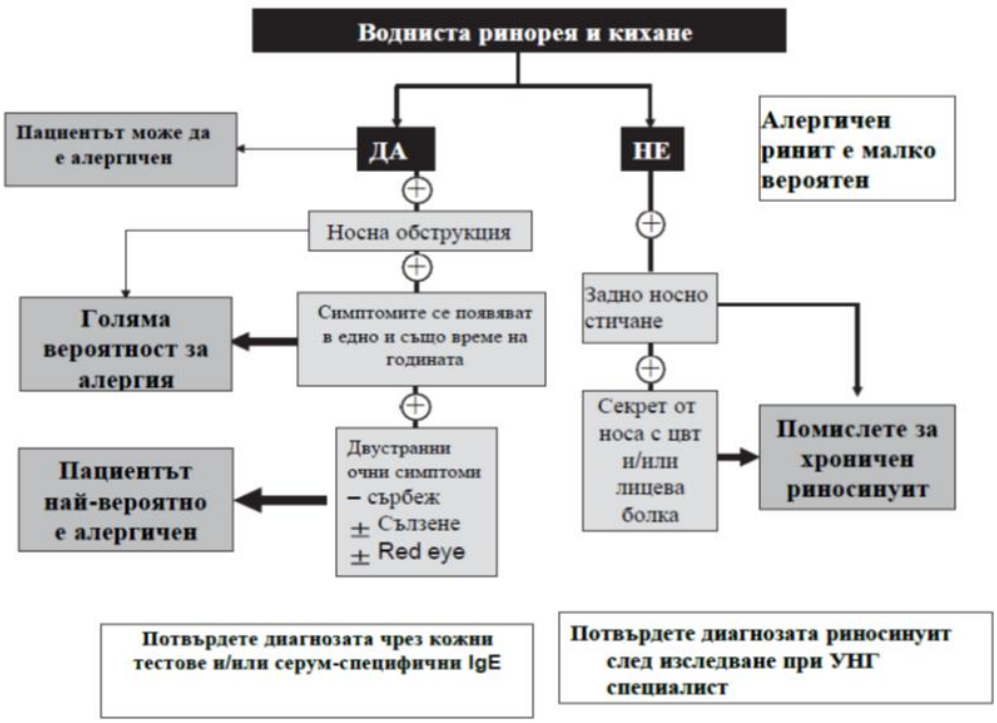
недостатъците на тестовете, които доказват единствено наличие на сенсибилизация (наличие на специфични IgE).

4.3.4 Провокационни назални проби със стандартизирани алергени

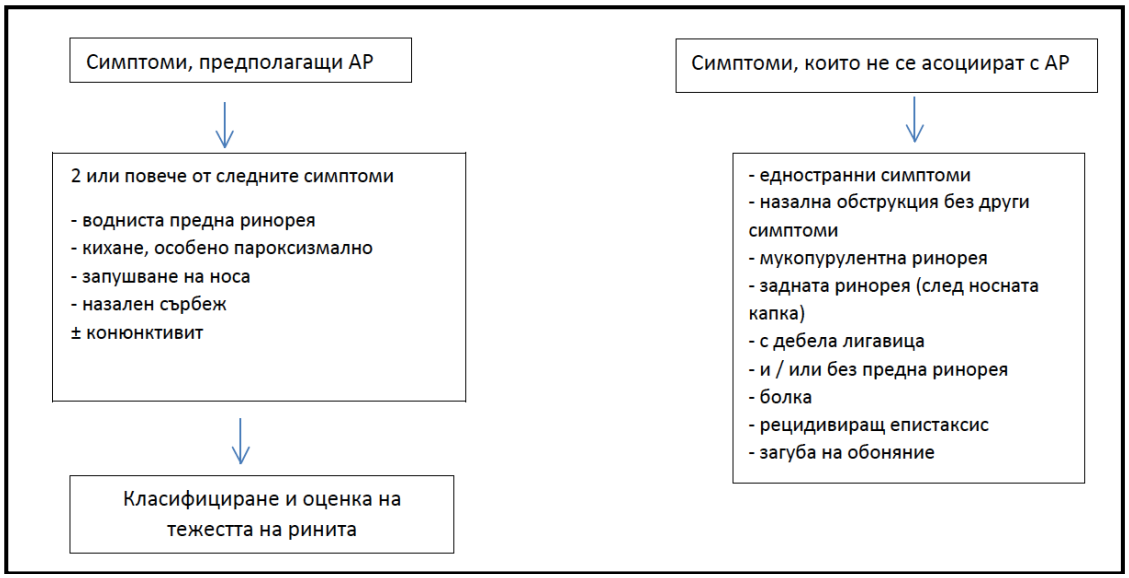
Прилагат се при съмнение за локален алергичен ринит, който е локализиран назален алергичен отговор при отсъствие на системна атопия.

Поради тясната връзка между АР и астма, всички пациенти с астма трябва да бъдат изследвани за ринит, а всички пациенти с тежък и/или персистиращ алергичен ринит трябва да се изследват за астма.

Фигура 2. Примерен алгоритъм за поставяне на диагноза АР



Фигура 3. Клинични прояви на АР



5. Диференциална диагноза
Диференциалната диагноза на АР включва следните състояния:

- Неалергичен ринит (липсва сенсибилизация)
- Девиация на носната преграда
- Аденоидни вегетации
- Назална полипоза
- Назален тумор
- Чуждо тяло в носната кухина
- Конха булоза и др.

6. Лечение на АР

Лечението на АР е комплексно, трябва да бъде насочено към целия дихателен път, като терапевтичният подход при АР включва:

6.1. Обучение на пациента
6.2. Контрол на средата. Избягване на контакт с алергена (при възможност)
6.3. Фармакотерапия. Лечението е стъпаловидно и се определя от вида и тежестта на АР (Фигура 4)
6.4. Алергенна имунотерапия. Представлява специфично болест-модифициращо лечение при доказана алергия с установени в практиката клинични ползи и възможност за предотвратяване на прогресията на АР към бронхиална астма.

Фигура 4. Стъпаловиден подход в лечението на АР според консенсуса на ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)



Фармакотерапия на АР (Табл. 1)

- **H1-антихистамини**

H1-антихистамините са лекарствени продукти, които блокират действието на медиатора на алергичните реакции хистамин на нивото на хистаминовите рецептори тип 1 (H1 рецептори). Първа генерация H1-антихистамини са неспецифични, с кратко действие, преминават кръвно-мозъчната бариера, имат седативни и антихолинергични ефекти и не се препоръчват понастоящем за лечение на алергичните заболявания. За разлика от тях, втора генерация H1-антихистамини са с благоприятно съотношение ефикасност/безопасност, широко достъпни са и на приемлива цена, поради което са първа линия на лечение на алергичните състояния.

Антихистамините сигнификантно подобряват симптомите от ранната фаза на алергичната реакция. Доказан е положителния им ефект и върху качеството на живот.

Интраназалните H1-антихистамини имат бързо начало на действие – до 15 минути след приложение.

Лекарствени продукти:

- Cetirizine – ATC: R06AE07 – филмирани таблетки (10 mg), перорален разтвор
- Loratadine – ATC: R06AX13 – таблетки (10 mg), сироп
- Levocetirizine – ATC: R06AE09 – филмирани таблетки (5 mg), перорален разтвор, сироп
- Desloratadine – ATC: R06AX27 – филмирани таблетки (5 mg), сироп, ородисперсни таблетки (2,5 mg)
- Fexofenadine – ATC: R06AX26 – филмирани таблетки (120 mg и 180 mg)
- Rupatadine – ATC: R06AX28 – таблетки (10 mg), сироп

- Bilastine – ATC: R06AX29 – таблетки (20 mg), сироп, ородисперсни таблетки (10 mg)
- Chloropyramine – ATC: R06AC03 – ампули 2 ml 1%
- Azelastine – ATC: R01AC03 – спрей за нос, разтвор
- Azelastine – ATC: S01GX07 – капки за очи, разтвор

- **Интраназални кортикостероиди**

Интраназалните кортикостероиди (ИНКС) представляват изключително ефикасно противовъзпалително лечение на АР, като овладяват симптомите както на ранната, така и на късната фаза на алергичното възпаление, вкл. назална конгестия и назална хиперреактивност. Те проявяват своя ефект 7-8 часа след приложение. Понасят се добре, като при правилно приложение нежеланите реакции са малко на брой и с честота, сравнима с тази на плацебо.

ИНКС са избор на лечение при умерено-тежък и тежък интермитентен АР и при персистиращ АР при деца и възрастни. При пациентите със сезонен АР профилактичното приложение преди началото на поленовия сезон може да намали тежестта на симптомите по време на сезона. Повечето ИНКС подобряват и очните симптоми, включително сълзене, сърбеж, зачервяване и оток, като този ефект не е еднакъв при различните лекарствени продукти. В случаите на резистентен и много тежък АР може да се обмисли кратък курс (5-7) дни с перорален кортикостероид. Поради потенциалния риск от системни и локални нежелани реакции, парентералната употреба на депо-кортикостероиди не се препоръчва.

Лекарствени продукти:

- Mometasone furoate – ATC: R01AD09 – спрей за нос, суспензия
- Fluticasone propionate – ATC: R01AD08 – спрей за нос, суспензия
- Fluticasone furoate – ATC: R01AD12 – спрей за нос, суспензия
- Beclomethasone – ATC: R01AD01 – спрей за нос, суспензия
- Комбинирани препарати: Azelastine/Fluticasone propionate – ATC: R01AD58 – назален спрей;
- Olopatadine hydrochloride/Mometasone furoate – ATC: R01AD59 – назален спрей
- Prednisolone – ATC: H02AB06 – таблетки (5 mg)

- **Левкотриен рецепторни антагонисти (ЛТРА)**

ЛТРА оказват противовъзпалителен ефект в тъканите с налична алергична реакция. Те са възможен избор на лечение при пациенти с АР и коморбидна астма, особено индуцирана от физическо усилие или прием на Аспирин/нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Лекарствени продукти:

- Montelucast – ATC: R03DC03 – таблетки (4, 5, 10 mg), гранули (4 mg)

- **Кромони**

Кромоните се характеризират с минимални странични действия и отлична поносимост, поради което представляват безопасна терапевтична възможност при пациенти с АР, особено деца и бременни жени. Ефектът им обаче е краткотраен и по-слаб в сравнение с антихистамините и кортикостероидите.

Лекарствени продукти:

- Sodium cromoglicate – ATC: R01AC01 – спрей за нос
- Sodium cromoglicate – ATC: S01GX01 – капки за очи

- **Деконгестанти**

За овладяване на назалната конгестия е възможно провеждането на кратки, интермитентни курсове до 5 дни с интраназални деконгестанти. Те имат бързо начало на действие – до 30 секунди след приложение, но продължителната им употреба за > 3-5 дни не се препоръчва поради риск от развитие на алфа-рецепторна тахифилаксия и последващ медикаментозен ринит.

С пероралните деконгестанти се преодолява риска от медикаментозен ринит, но приложението им се ограничава от потенциалните нежелани лекарствени реакции (хипертония, палпитации, безпокойство, възбуда, тремор, безсъние, главоболие, суха носна лигавица, задръжка на урина, влошаване на глаукома или тиреотоксикоза).

Комбинираното им приложение с антихистамин е по-ефективно в сравнение със самостоятелната им употреба. За лечение на АР се прилагат под формата на комбинирани с антихистамини продукти.

Лекарствени продукти:

- Desloratadine/pseudoephedrine – ATC: R01BA52 – таблетки с изменено освобождаване (2,5 mg/120 mg)
- Cetirizine dihydrochloride/pseudoephedrine – ATC: R01BA52 – таблетки с удължено освобождаване (5 mg/120 mg)
- Loratadine/pseudoephedrine – ATC: R01BA52 – таблетки с удължено освобождаване (5 mg/120 mg)
- Xylometazoline hydrochloride – ATC: R01AA07 – 0,1% спрей за нос; капки за нос
- Tramazoline hydrochloride – ATC: R01AA09 – 0,118% спрей за нос
- Phenylephrine/dimetindene maleate – ATC: R01AB01 – спрей за нос

- **Алергенна имунотерапия (АИТ)**

АИТ представлява въвеждане в организма на пациента на постепенно повишаващи се дози алергенен екстракт до достигане на поддържаща доза с цел изграждане на клиничен и

имунологичен толеранс на атопично болния и липса на реакция при последващ контакт със съответния алерген. Доказано е, че АИТ сигнификантно редуцира симптомите на алергичното заболяване, нуждата от фармакотерапия и значително подобрява качеството на живот на пациентите. Това е единственият подход, който осигурява дълготраен ефект и след приключване на лечението. АИТ се счита за болест-модифициращо лечение, тъй като е установено, че оказва превантивен ефект по отношение на прогресията на алергичния ринит към бронхиална астма, на прогресията към тежка форма на астма, както и потенциален ефект за предотвратване на появата на нови сенсибилизации.

АИТ е показана при пациенти с умерено тежък/тежък АР със или без съпътстваща астма, които имат доказана клинично значима сенсибилизация (към полени, микрокърлежи в домашния прах, животни, плесени), които не са постигнали контрол на заболяването и са с екзацербации след контакт с конкретния алерген, въпреки адекватната фармакотерапия и доброто придържане към нея, както и за преванция на прогресията на АР към астма. По своята същност АИТ представлява персонализирана терапия на алергичното заболяване. За оптимален ефект се провежда между 3 и 5 години, но минимум 3 години, което осигурява дългосрочен ефект.

Според вида си прилаганите препарати се разделят на алергенни препарати (allergen extracts) и химически модифицирани алергенни препарати (chemically modified allegen extracts), а според начина на приложение АИТ бива два вида – субкутанна имунотерапия (SCIT), при която алергенните екстракти се въвеждат в организма чрез подкожни инжекции и сублингвална имунотерапия (SLIT), при която алергенните екстракти се въвеждат под формата на капки или таблетка под езика.

АИТ е противопоказана при пациенти с тежък имунен дефицит (вкл. СПИН), злокачествени новообразувания, нестабилна астма, автоимунни заболявания и др. Бременността е контраиндикация за стартиране на АИТ, но не и за продължаването ѝ.

Лекарствени продукти:

- Allergen extract – ATC: V01AA20

1. Алергени за SCIT

- набор флакони, 5 ml инжекционен разтвор 0,1 – 1000 BU/ml (алерген от домашен прах; микрокърлежи; плесени; животински епителни образувания; бактерии)
- набор флакони, 5 ml инжекционен разтвор 1 – 5000 PNU/ml (алерген от тревни, дървесни полени)
- набор флакони, 5 ml инжекционна суспензия с: 0,01; 0,1; 1 или 10 IR/ml или 0,01; 0,1; 1 или 10 IC/ml (стандартизирани алергенни екстракти)

2. Алергени за SLIT

- набор флакони, 10 ml сублингвален разтвор на екстракт от алергени за специфична имунотерапия с 10; 100 или 300 IR/ml или 10; 100 IC/ml (стандартизирани алергенни екстракти)
- сублингвални таблетки 100 IR или 300 IR (алергенен екстракт от тревни полени, екстракт от микрокърлежи на домашния прах)

Таблица 1. Обобщение на фармакотерапията на АР

Име	**Генерично име**	**Механизъм на действие**	**Нежелани реакции**	**Характеристики**
Перорални Н1 антихистамини (Н1 блокери) от втора генерация	Цетиризин Лоратадин Левоцетиризин Дескоратадин Фексофенадин Рупатадин Биластин Азеластин	- блокада на Н1 рецептора - доказана антиалергична активност - без развитие на тахифилаксия	-повечето не предизвикват седация -без антихолинергичен ефект -без кардиотоксичност -пероралният азеластин може да предизвика седация и горчив вкус	- първа линия на терапия с изключение на умерен/тежък персистиращ алергичен ринит - втора генерация перорални Н1 блокери се предпочитат заради тяхното благоприятно съотношение ефикасност/поносимост и фармакокинетика; молекулите от първа генерация вече не се препоръчват поради неблагоприятното им съотношение ефикасност/поносимост - с бърз ефект (по-малко от 1 час) при назални и очни симптоми - с умерена ефективност върху назалната конгестия
Локални Н1 антихистамини (интраназални, вътреочни)	Азеластин	- блокада на Н1 рецептор - диказана антиалергична активност	-минимални локални нежелани реакции -азеластин: горчив вкус при някои пациенти	- бързо действие (по-малко от 30 мин) при назални и очни симптоми
Интраназални кортикостероиди	Беклометазон дипропионат Будезонид Циклезонид	- намаляват назалното възпаление - намаляват назалната хиперреактивност	- минимални локални нежелани реакции	- най-ефективното фармакологично лечение на АР

	Флутиказон пропионат Мометазон фуроат		- широки граници за системни нежелани реакции - при малки деца може да се обмисли възможността за комбиниране на интраназални и инхалаторни медикаменти	- първа линия на терапия при умерен/тежък персистиращ АР - ефективен при назална конгестия - наблюдаван ефект след 6-12 часа, но максимален ефект след няколко дни - пациентите трябва да бъдат посъветвани за правилното прилагане на ИНКС, като това включва важността от насочване на спрея странично, а не медиално (към септума) в носа
Перорални/ интрамускулни (IM) кортикостероиди	Дексаметазон Хидрокортизон Метилпредизолон Преднизолон	- намаляват потенциално назалното възпаление - намаляват назалната хиперреактивност	- чести системни нежелани реакции, особено при IM медикаменти - депо препаратите могат да причинят локална тъканна атрофия	- когато е възможно, ИНКС трябва да се предпочитат пред пероралните или IM медикаменти
Локални кромони (интраназални, вътреочни)	Кромогликат	- недобре познат механизъм на действие	- минимални локални нежелани реакции	- вътреочните кромони са много ефективни - интраназалните кромони са по-малко ефективни и техният ефект е краткотраен - с отлична поносимост
Перорални деконгестанти	Псевдоефедрин Перорална комбинация H1 антихистамин/ деконгестант	- симпатомиметични медикаменти - облекчават симптомите на назална конгестия	- повишаване на артериалното налягане - палпитации - безпокойство - възбуда - тремор - безсъние - главоболие - суха носна лигавица - задръжка на урина	- предпазливост при пациенти със сърдечно-съдови заболявания - пероралните комбинарани продукти антихистамин/ деконгестант може да са по-ефективни спрямо монотерапията, но нежеланите реакции са комбинирани

			- влошаване на глаукома или тиреотоксикоза	
Интраназални деконгестанти	Ксилометалозин Други	- симпатомиметични медикаменти - облекчават симптомите на назална конгестия	- подобни нежелани реакции както при пероралните деконгестанти, но по-слабо изразени - медикаментозен ринит при продължителна употреба (повече от 10 дни)	- действат по-бързо и по-ефективно в сравнение с пероралните деконгестанти - лечение не повече от 10 дни поради риск от медикаментозен ринит
Антилевкотриени	Монтелукаст	- блокират CysLT рецептор	- отлична поносимост	- ефективни при ринит и астма

II. ВАЗОМОТОРЕН РИНИТ

Вазомоторният ринит (идиопатичен ринит, неалергична ринопатия, реактивен ринит или ринопатия) е подвид на неалергичния ринит. Патофизиологично се касае за нарушен симпатикусов/парасимпатикусов баланс с намалена назална проходимост. Друг възможен механизъм е наличието на хиперреактивен отговор на transient receptor potential ion channels (TRPC) в сензорните нервни окончания в назалната мукоза. След контакт с иританти се активира локален антидромен рефлекс, медииран от невропептиди, който предизвиква повишена вазодилатация и трансудация.

Основна характеристика на тези пациенти е ниският праг на дразнимост на назалната лигавица. Клиническа проява на тази повишена хиперреактивност са назалните симптоми, които възникват при контакт с неспецифични дразнители – температурна разлика, миризми, цигарен дим и др. Най-честите симптоми са назална конгестия и ринорея, провокирани от експозицията на определени тригери. При някои пациенти симптомите са хронични и не са свързани с конкретни дразнители. Тежестта на назалните симптоми при неалергичен ринит може да варира. Те могат да бъдат персистиращи и/или провокирани от излагане на неспецифични тригери. Назалната хиперреактивност е характеристика както на алергичен, така и на неалергичен ринит. Разграничаването на тези два типа хроничен ринит чрез доказване на налична или липсваща сенсибилизация е важно за лечението им и прогнозата на пациента.
Лечението, подобно на алергичния ринит, е стъпаловидно и се определя от продължителността и тежестта на симптомите.

Лекарствени продукти:

Интраназални антихистамини:
- Azelastine – ATC: R01AC03 – спрей за нос, разтвор

Интраназални кортикостероиди:
- Mometasone furoate – ATC: R01AD09 – спрей за нос, суспензия
- Fluticasone propionate – ATC: R01AD08 – спрей за нос, суспензия
- Fluticasone furoate – ATC: R01AD12 – спрей за нос, суспензия
- Beclomethasone – ATC: R01AD01 – спрей за нос, суспензия

Комбиниран интраназален антихистамин с интраназален кортикостероид:
- Azelastine/Fluticasone propionate – ATC: R01AD58 – назален спрей

Интраназални антихолинергични средства:
- Ipratropium bromide – ATC: R01AX03 – назален спрей

Деконгестанти

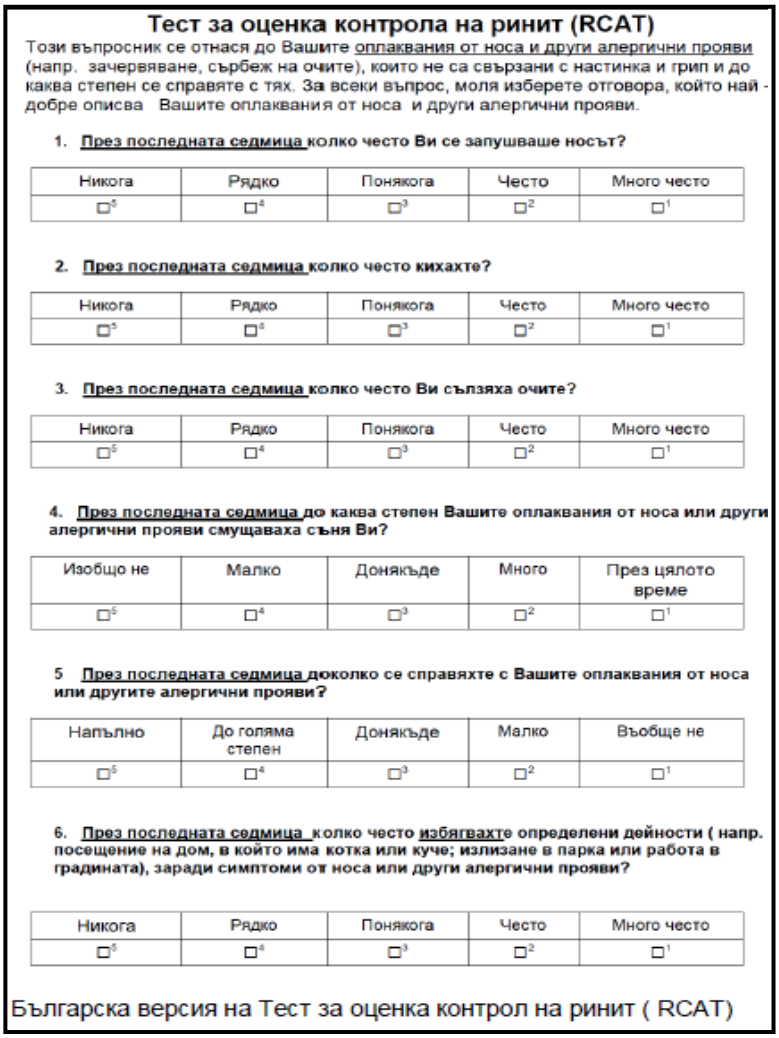
III. ОЦЕНКА НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ЛЕЧЕНИЕТО НА АЛЕРГИЧЕН И ВАЗОМОТОРЕН РИНИТ

Оценката на резултатите от фармакотерапията е важна, тъй като лечението е стъпаловидно и продължително, а симптомите – хронично-рецидивиращи. Най-често използваните методи включват:

- Визуално-аналогова скала (VAS) – 10-сантиметрова психометрична скала, удобна за оценка на тежестта на ринита, която отразява промяната в качеството на живот на пациентите.

- Тест за оценка на контрола на ринита (RCAT) – утвърден метод за оценка контрола на неалергичен и алергичен ринит. Въпросникът е валидиран на български език и се прилага при лица на възраст ≥ 12 год. Сбор ≤ 21 е показател за неконтролиран алергичен и неалергичен ринит. Разлика с три пункта от предишната оценка на съответния пациент е индикатор за клинично значима промяна на контрола на ринита (Фигура 5).

Фигура 5. Въпросник за оценка на контрола на алергичен и неалергичен ринит



Тест за оценка контрола на ринит (RCAT)

Този въпросник се отнася до Вашите оплаквания от носа и други алергични прояви (напр. зачервяване, сърбеж на очите), които не са свързани с настинка и грип и до каква степен се справяте с тях. За всеки въпрос, моля изберете отговора, който най - добре описва Вашите оплаквания от носа и други алергични прояви.

1. **През последната седмица колко често Ви се запушваше носът?**

Никога	Рядко	Понякога	Често	Много често
☐5	☐4	☐3	☐2	☐1

2. **През последната седмица колко често кихахте?**

Никога	Рядко	Понякога	Често	Много често
☐5	☐4	☐3	☐2	☐1

3. **През последната седмица колко често Ви сълзяха очите?**

Никога	Рядко	Понякога	Често	Много често
☐5	☐4	☐3	☐2	☐1

4. **През последната седмица до каква степен Вашите оплаквания от носа или други алергични прояви смущаваха съня Ви?**

Изобщо не	Малко	Донякъде	Много	През цялото време
☐5	☐4	☐3	☐2	☐1

5 **През последната седмица доколко се справяхте с Вашите оплаквания от носа или другите алергични прояви?**

Напълно	До голяма степен	Донякъде	Малко	Въобще не
☐5	☐4	☐3	☐2	☐1

6. **През последната седмица колко често избягвахте определени дейности (напр. посещение на дом, в който има котка или куче; излизане в парка или работа в градината), заради симптоми от носа или други алергични прояви?**

Никога	Рядко	Понякога	Често	Много често
☐5	☐4	☐3	☐2	☐1

Българска версия на Тест за оценка контрол на ринит (RCAT)

БРОНХИАЛНА АСТМА *(МКБ: J45, J46)*

1. Определение

Астмата е хронично обструктивно респираторно заболяване, което е хетерогенно, характеризира се с хронично възпаление на дихателните пътища и се определя от анамнеза за непостоянни във времето и по тежест респираторни симптоми (свирене в гърдите, задух, стягане в гърдите и кашлица) и вариращa/непостоянна бронхиална обструкция (експираторна диспнея).

2. Епидемиология

Астмата е незаразно заболяване, което засяга възрастни и деца и е най-честото хронично заболяване сред децата. Според СЗО към 2019 г. от астма страдат приблизително 262 милиона души в световен мащаб и тя е причина за 461 000 смъртни случая. Повечето смъртни случаи, свързани с астма, са регистрирани в страните с нисък доход, където недостатъчните диагноза и лечение все още остават предизвикателство.

3. Патофизиология

Основните патофизиологични характеристики на астмата включват **възпаление на дихателните пътища, интермитентна бронхиална обструкция и бронхиална хиперреактивност**.

Възпалителният процес при астма се характеризира с мононуклеарна клетъчна и еозинофилна инфилтрация, хиперсекреция на слуз, десквамация на епитела, хиперплазия на гладката мускулатура и ремоделиране на дихателните пътища. Някои от основните клетки, идентифицирани при възпаление на дихателните пътища, включват мастоцити, еозинофили, епителни клетки, макрофаги и активирани Т-лимфоцити. Т-лимфоцитите играят важна роля в регулирането на възпалението на дихателните пътища чрез освобождаването на множество цитокини. Други съставни клетки на дихателните пътища, като фибробласти, ендотелни клетки и епителни клетки, допринасят за хронифициране на заболяването. Други фактори, като адхезионни молекули (напр. селектини, интегрини), са от решаващо значение за насочването на възпалителните промени в дихателните пътища, а клетъчните медиатори влияят върху тонуса на гладката мускулатура и предизвикват структурни промени и ремоделиране на дихателните пътища.

Бронхиалната обструкция може да бъде резултат от различни промени, включително остра бронхоконстрикция, оток на дихателните пътища, образуване на слузни тапи и ремоделиране на дихателните пътища. Ремоделирането на дихателните пътища е свързано със структурни промени, дължащи се на дълготрайно възпаление и може да повлияе на степента на обратимост на обструкцията на дихателните пътища.

Бронхиалната хиперреактивност при астма се определя като повишен отговор на множество екзогенни и ендогенни стимули. Развива се посредством директно стимулиране на гладката мускулатура на дихателните пътища и индиректно стимулиране от фармакологично активни вещества от клетки, секретиращи медиатори, като мастоцити или немиелинизирани сензорни неврони. Степента на хиперреактивност на дихателните пътища обикновено корелира с клиничната тежест на астмата.

4. Клинична картина

Клиничните прояви на бронхиална астма включват повтарящи се епизоди на свирене в гърдите, стягане в гърдите, кашлица и задух. Симптомите често се влошават през нощта или при събуждане от сън. Обикновено те отзвучават спонтанно или след инхалиране на облекчаващо лекарство. В други случаи те могат да се влошат в рамките на часове или минути, което води до по-сериозна обструкция и екзацербация на астмата, която се облекчава само с употребата на допълнителни лекарства. Някои много тежки епизоди са животозастрашаващи, въпреки че смъртността от астма в зряла възраст е рядка и в повечето европейски страни процентът на смъртност намалява.

Екзацербациите на астмата се провокират предимно от респираторни инфекции – обикновено вирусни и са особено чести през зимата и след завръщане на децата в училище. При възрастни с алергична астма (със съпътстващи алергичен ринит и конюнктивит), симптомите се провокират от контакт със съответния(ите) алерген(и), най-често домашен прах или домашни любимци. Други често срещани причини включват физическо натоварване (особено при студен, сух въздух) и замърсяване на околната среда. Някои лекарства като бета-блокери и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) също могат да провокират пристъп на астма, особено при пациенти с триадна астма (комбинация от астма, назална полипоза и непоносимост към НСПВС). Екзацербациите на астма остават основна причина за хоспитализация.

5. Критерии за поставяне на диагноза

5.1 Задължителни изследвания за поставяне на диагноза

Диагнозата астма се поставя на базата на анамнеза за типични за астмата симптоми:

- Наличие на повече от един симптом – свирене/стягане в гърдите, задух, кашлица, особено при възрастни
- Влошаване на симптомите през нощта или рано сутрин
- Симптоми, вариращи във времето и по тежест
- Симптоми, влошаващи се от вирусни инфекции и неспецифични фактори

Основните патологични отклонения във физикалната находка при астма включват удължен експириум и наличие на сухи свиркащи хрипове.

Диагностичните тестове, които се използват най-често за доказване на обратима бронхиална обструкция включват функционалните белодробни тестове – спирометрия с отчитане на промените в стойностите на форсирания експираторен обем за 1 минута (ФЕО1), форсирания витален капацитет (ФВК) и тяхното съотношение (индекс на Тифно) и върховия експираторен дебит (ВЕД), бронходилататорен тест, както и тестовете за вариабилност на бронхиалната обструкция (ВЕД-метрия) и провокационните тестове за доказване на неспецифична бронхиална хиперреактивност (напр. метахолинов тест). Към диагноза астма насочват:

- Данни за обструктивен вентилаторен дефект (понижени стойности на ФЕО1 и индекса на Тифно и понижени или нормални стойности на ФВК)
- Данни за обратимост на бронхиалната обструкция: положителен БДТ – повишаване на ФЕО1 >12% и >200 ml след инхалиране на бързодействащ бета2-агонист (SABA)
- Значителна вариабилност на бронхиалната обструкция: вариабилност на ВЕД за период от 2 седмици >10%
- Значително подобрение на белодробната функция след 4-седмично противовъзпалително лечение – повишаване на ФЕО1 >12% и >200 ml или ВЕД >20% извън респираторна инфекция
- Положителен провокационен тест с физическо усилие – възрастни: спадане на ФЕО1 >10% и >200 ml спрямо изходното ниво
- Положителен бронхопровокационен тест – спадане на ФЕО1 >/=20% спрямо изходното ниво при провокация с метахолин/хистамин или >/=15% със стандартизирана хипервентилация, хипертоничен физиологичен разтвор или манитол
- Значителни вариации на белодробната функция между визитите – ФЕО1 >12% и >200 ml (извън респираторна инфекция)

5.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

Допълнително могат да се проведат изследвания за наличие на алергичен ринит, хроничен риносинузит със или без назална полипоза, а чрез изследване на някои биомаркери, като
- кръвна и спутумна еозинофилия,
- нива на общ имуноглобулин Е (IgE),
- фракция на издишан азотен оксид (FeNO)
да се определи фенотипа на астмата – алергичен или еозинофилен фенотип.

6. Диференциална диагноза

Диференциалната диагноза при астма често е затруднена поради припокриването на симптомите на болестта с тези, характерни за редица други заболявания с разнообразна етиология и локализация на първичния болестен процес. Най-често се налага различаване от следните заболявания: хроничен кашличен синдром на горни дихателни пътища, индуцирана ларингеална обструкция, хипервентилация и дисфункционално дишане, бронхиектазии, аспергилоза, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), дефицит на алфа-1 антитрипсин, кистична фиброза, сърдечна недостатъчност, предизвикана от лекарства кашлица, белодробна емболия, гастроезофагеална рефлуксна болест, аспирация на чуждо тяло и др.

7. Оценка на астмата

Нивото на контрол на астмата е степента, в която са проявени симптомите на астмата или са намалени/липсват в резултат на терапията (Табл. 1). Определя се от взаимодействието между: генетичните фактори, подлежащи патологични процеси, прилагани медикаменти, околна среда и психосоциални фактори. Най-често за оценка на контрола на симптомите при възрастни и юноши се използват Asthma Control Questionnaire (ACQ) и Asthma Control Test (ACT).

Таблица 1. Оценка на Global Initiative for Asthma (GINA) за контрол на астмата при възрастни, юноши и деца 6-11 години

А: Контрол на симптомите		**Ниво на контрол**		
Имал ли е пациентът през последните 4 седмици:		**Добре контролирана**	**Частично контролирана**	**Неконтролирана**
Дневни симптоми >2/седмично	Да/Не	Нито един от посочените	1-2 от посочените	3-4 от посочените
Нощно събуждане поради астмата?	Да/Не			
Употреба на облекчаващо средство >2/седмично	Да/Не			
Ограничаване на физическите усилия поради астмата	Да/Не			

Тежестта на астмата (лека, средно тежка и тежка) се оценява ретроспективно според необходимата терапия за контрол на симптомите и екзацебациите, като е важно да се направи разлика между тежка и неконтролирана астма. Може да се извърши няколко месеца след стартиране на контролиращото лечение и при възможност след опит за step down на терапията за намиране на минималната ефективна доза на медикаментите. Тежестта не е статичен показател и може да се променя през месеците и годините.

8. Класове медикаменти при астма

Медикаментите за астма се разделят на контролиращи медикаменти (controllers), облекчаващи медикаменти (relievers) и допълнителни терапии (add-on терапии):

- Контролиращите медикаменти съдържат инхалаторни кортикостероиди (ICS), които намаляват възпалението на дихателните пътища, контролират симптомите и намаляват риска за екзацербации (дори при лека астма) и смърт от астма. Лечението с ICS може да намали свързания с екзацербации спад на белодробната функция. Поддържащите терапии са контролиращи медикаменти, които се предписват за ежедневна употреба.

- Облекчаващите медикаменти – ниски дози ICS-formoterol или бързодействащи бета2-агонисти (SABA) съдържат бързодействащи бронходилататори. Използват се „при нужда“ за постигане на бързо облекчаване на симптомите, включително по време на екзацербации. Използване на ICS-formoterol като облекчаващо средство (често наричано „противовъзпалително облекчаващо средство“) също намалява риска от тежки екзацербации в сравнение със SABA.
- Допълнителните терапии се прилагат предимно при пациенти с трудна за лечение или тежка астма.

8.1 Глюкокортикостероиди/кортикостероиди (CS)

Инхалаторните кортикостероиди (ICS) са най-ефективните контролиращи медикаменти за астма и са терапия от първа линия за всички пациенти с персистираща астма, като осигуряват контрол на симптомите и предотвратяват екзацербациите. Дори в ниски дози те потискат възпалителния процес основно чрез изключване на множество активирани възпалителни гени като се намесват в процеса на ацетилиране на хистона от хистон деацетилаза 2 (HDAC2). Те повишават генната транскрипция на липокортин-1, бета2-адренергичните рецептори, множество инхибиторни протеини и противовъзпалителни или инхибиторни цитокини и намаляват генната транскрипция на възпалителните цитокини (като IL-4, IL-5, IL-6, IL-11, IL-13, IL-15, TNFα, GM-CSF, SCF), хемокини (IL-8, RANTES, MIP-1α, еотаксин), възпалителни ензими (индуцируема циклооксигеназа – COX-2, индуцируема фосфолипаза A2), възпалителни пептиди (ендотелин-1), медиаторни рецептори, адхезионни молекули (ICAM-1,VCAM-1). На клетъчно ниво ICS намаляват броя на възпалителните клетки в астматичните дихателни пътища, включително еозинофили, Т-лимфоцити, мастоцити и дендритни клетки. Чрез потискане на много активирани възпалителни гени в епителните клетки на дихателните пътища, редовното приложение на ICS възстановява интегритета на епителната тъкан.

Количеството ICS, което се абсорбира от белите дробове в системното кръвообращение, оказва незначителни системни странични ефекти при дозите, които повечето пациенти използват (Табл. 2)

Таблица 2. Ниски, средни и високи дози ICS при възрастни и юноши (≥12 години)*

Инхалаторен кортикостероид	**Обща дневна доза (mcg)**		
	Ниска	**Средна**	**Висока**
Beclometasone dipropionate (CFC)	200-500	>500-1000	>1000
Beclometasone dipropionate (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonide (HFA)	80-160	>160-320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100	n.a.	200
Fluticasone propionate (DPI или HFA)	100-250	>250-500	>500

*Това не е таблица за еквивалентност, а за клинична сравнимост.

Повечето от клиничните ползи от ICS се наблюдават при ниски дози. Високите дози са произволни, но за повечето ICS са тези, които при продължителна употреба са свързани с повишен риск от системни странични ефекти.

Системното приложение на CS е свързано със значими нежелани лекарствени реакции, което ограничава дозите и продължителността на приложението им. Употребата им при астма е ограничена до кратки курсове в епизодите на тежка екзацербация на състоянието и регулярна употреба при пациентите с тежка астма и липса на контрол на заболяването, въпреки терапията с останалите налични медикаменти, показани за тежка астма.

Лекарствени продукти:

ICS – монопрепарати:

- Beclometasone dipropionate – ATC: R03BA01 – суспензия, разтвор (100, 250 mcg/доза)
- Budesonide – ATC: R03BA02 – суспензия за небулизатор (0.25 mg/ml), прах за инхалация (100, 200 mcg/доза)
- Fluticasone propionate – ATC: R03BA05 – суспензия, разтвор за инхалация (50, 250 mcg/доза)
- Ciclesonide – ATC: R03BA08 – суспензия, разтвор за инхалация (160 mcg/доза)

CS за системно приложение:

- Methylprednisolone – ATC: H02AB04 – лиофилизат (6,31, 15,78, 40, 125, 250 mg) + 7 разтворител за лиофилизационен инжекционен разтвор, таблетки (4, 16 mg)
- Prednisolone – ATC: H02AB06 – таблетки (5 mg).

8.2 Бета2-агонисти

Селективните бета2-агонисти оказват бронходилататорен ефект и включват бързодействащите (SABA) и дългодействащи бета2-агонисти (LABA).

Активирането на β-адренергичните рецептори води до релаксация на гладката мускулатура в белия дроб и дилатация и разширяване на дихателните пътища. Бета-адренергичните рецептори са свързани със стимулиращия G протеин на аденил циклазата, който произвежда цикличен аденозин монофосфат (cAMP), повишаването на нивата на който са свързани със задействане на каскада от сложни процеси с краен резултат предотвратяване на контракцията на гладката мускулатура на дихателните пътища.

SABA са показани за лечение и предотвратяване на бронхоспазъм. Осигуряват краткотрайна (четири часа) бронходилатация при обратима обструкция на дихателните пътища. При бронхиална астма може да се използват за облекчаване на симптомите след появата им или за предотвратяването им преди контакт с познат алерген/физическо усилие. Към момента SABA са втори избор на облекчаващ медикамент, тъй като се натрупват все повече данни, че повишената

им употреба се свързва с увеличен риск за тежки екзацербации, неблагоприятни крайни резултати и повишаване на риска за свързана с астма смърт. Добавянето на ICS води до намаляване на тези рискове, поради което всички възрастни и подрастващи пациенти с астма трябва да приемат контролиращо лечение, съдържащо ниска доза ICS при симптоми (при нужда) или ежедневно (контролиращо средство) с цел намаляване на риска от сериозни екзацербации.

LABA трябва да се използват регулярно за осигуряване на дилатация на стеснените дихателни пътища и предотвратяване на астматичните пристъпи. Дългодействащите β2-агонисти не трябва да се използват като монотерапия при астма, тъй като могат да увеличат риска от животозастрашаваща астматична атака, поради което се прилагат винаги в комбинация с ICS. Добавянето на инхалаторните LABA към ICS допълнително подобрява контрола на астмата, използването им под формата на комбинирани инхалаторни устройства подобряват комплайънса и контролират астмата при по-ниски дози на кортикостероидите.

Използването на ICS/LABA като облекчаващо средство при нужда се обозначава като MART подход (Maintenance and Reliever Therapy) – поддържащата и облекчаваща терапия е под формата на комбинация в един инхалатор, който се използва като контролиращо средство в ежедневната поддържаща терапия и за облекчаване на симптомите, когато е необходимо, като част от специфичен режим на лечение. MART подходът е възможен само за комбинациите ICS-LABA, които съдържат бързодействащ LABA – formoterol.

Препоръката за използване на MART подход се основава на бързото начало на действие на formoterol за бързо облекчаване на симптомите и на неговата простота, което може да помогне за подобряване на придържането към терапията. MART е по-ефективен за намаляване на екзацербациите и подобряване на ежедневния контрол на астмата спрямо същата поддържаща доза Budesonide/Formoterol (BUD/FORM) плюс SABA при нужда и се свързва със значително по-ниска годишна нужда от перорални кортикостероиди и намаляване на честотата на посещения на спешно звено и хоспитализации.

Натрупват се все повече данни за това, че използването на BUD/FORM при нужда е по-ефективен като облекчаващо средство при лека астма, отколкото SABA, но към момента тази употреба е **off-label.**

Лекарствени продукти:

SABA:

- Salbutamol – ATC: R03AC02 - суспензия под налягане за инхалация (100 mcg/доза)

Фиксирана комбинация **LABA + ICS:**

- Budesonide/Formoterol – ATC: R03AK07 – прах за инхалация (160/4,5, 320/9 mcg/доза)

- Fluticasone propionate /Salmeterol – ATC: R03AK06 – прах за инхалация (100/50, 250/50, 500/50 mcg/доза)
- Beclomethasone/Formoterol – ATC: R03 AK07 – разтвор, прах за инхалация (100/6 mcg/доза)
- Fluticasone propionate/Formoterol – ATC: R03AK07 – суспензия за инхалация (125/5, 250/10 mcg/доза)
- Fluticasone furoate/Vilanterol – ATC: R03AK10 – прах за инхалация (92/22, 184/22 mcg/доза)

8.3 Антихолинергици

Контракцията на гладката мускулатура на дихателните пътища, дължаща се на невротрансмитера ацетилхолин (ACh), се осъществява чрез стимулиране на M3 мускаринови ACh рецептори (mAChR), които се експресират в цялото бронхиално дърво (централни и периферни дихателни пътища). Повишената сигнализация на ACh рецепторите може да играе роля не само за повишаване на бронхоконстрикцията, но и на мукусната секреция, възпалението и ремоделирането на дихателните пътища.

Мускариновите антагонисти притежават бронходилататорно действие, проявяващо се чрез блокиране на парасимпатикусовия тонус на дихателните пътища. Те също биват с кратко и дълго действие. Инхалаторните дългодействащи мускаринови антагонисти (LAMA) се прилагат като редовна add-on терапия за постигане на допълнителен бронходилататорен ефект при пациенти с недобре контролирана астма на високи дози ICS-LABA. Подходящи са и при пациенти с противопоказание за лечение с β2-агонисти. Не се препоръчват за дългосрочно лечение при деца. Инхалаторните краткодействащи антимускаринови средства могат да бъдат ефективни самостоятелно или в комбинация с краткодействащи бета2-агонисти за облекчаване на симптомите при остър пристъп на астма, най-често под контрола на специалист.

Лекарствени продукти:

- Tiotropium – ATC: R03BB04 – 2,5 микрограма, разтвор за инхалация в устройство Респимат
- Ipratropium – ATC: R03BB01 – суспензия под налягане за инхалация (20 mcg/доза)

Фиксирана комбинация LABA + ICS + LAMA

Тройната комбинация от beclometasone dipropionate, formoterol fumarate и glycopyrronium е показана за поддържащо лечение на астма при възрастни пациенти, при които не се постига достатъчен терапевтичен контрол с поддържаща комбинация от дългодействащ бета2-агонист и средна доза инхалаторен кортикостероид и които са имали едно или повече изостряния на астмата през предходната година. Използването на фиксирана тройна комбинация подобрява придържането към терапията и контрола на астмата.

Лекарствени продукти:

- Beclomethasone/Formoterol/Glycopyrronium – ATC: R03AL09 – разтвор под налягане за инхалация 87/5/9, 172/5/9 mcg

8.4 Антилевкотриени

Цистеинил левкотриените (CysLT), като LTC4, LTD4 и LTE4 се освобождават от мастоцити и еозинофили и след свързване със съответните CysLT рецептори като CysLT тип-1 рецептори, разположени върху гладките мускулни клетки на дихателните пътища, макрофагите на дихателните пътища и върху различни провъзпалителни клетки като еозинофили участват в патофизиологията на астмата, като водят до CysLT-медиирана бронхоконстрикция, повишена мукусна секреция, съдова пропускливост и натрупване на еозинофили, като по този начин участват в поддържането на възпалителитените процеси при астма.

Левкотриеновите рецепторни антагонисти (LTRA) се свързват с висок афинитет и селективност към рецептора CysLT тип 1, което подпомага инхибирането на всички физиологични действия на CysLT. LTRA са допълнителна терапия към инхалаторните лекарства за астма. Те могат да бъдат особено полезни при симптоми през нощта, при съчетание на астма и ринит, при предизвикана от физическо усилие астма, безопасни са и се понасят добре, особено от деца.

Лекарствени продукти:

- Montelucast – ATC: R03DC03 – таблетки (4, 5, 10 mg), гранули (4 mg).

8.5 Метилксантини

Theophylline (диметилксантин) оказва бронходилататорен ефект в по-високи дози, като допълнително има противовъзпалителни ефекти при астма в по-ниски концентрации. Молекулният механизъм на бронходилатация е инхибиране на фосфодиестераза (PDE)3, а противовъзпалителният ефект може да се дължи на инхибиране на PDE4 и активиране на хистон деацетилаза-2, което води до изключване на активираните възпалителни гени. Чрез този механизъм теофилинът може да е от полза за преодоляване на кортикостероидната резистентност, което е от особено значение при тежка астма.

Понастоящем theophylline се използва като допълнителна терапия при пациенти с астма, която не е добре контролирана от инхалаторни кортикостероиди със или без дългодействащи β2-агонисти. Прилага се системно (перорално като препарати с бавно освобождаване за поддържащо лечение и интравенозно при остри екзацербации на астма). Употребата му се ограничава от честите странични ефекти, които са свързани с плазмените концентрации и включват гадене, повръщане и главоболие и при по-високи концентрации – сърдечни аритмии и гърчове.

Лекарствени продукти:

- Theophylline – ATC: R03DA04 – таблетки със забавено освобождаване (300 mg)
- Aminophylline – ATC: R03DA05 – таблетки (100 mg), ампули 24 mg/ml

8.6 Алергенна имунотерапия

Влиза в съображение при установена клинична значимост на сенсибилизация (към микрокърлежи на домашен прах, епидермални животински образования, въздушни плесени, полени) особено при наличие на коморбиден алергичен ринит/риноконюнктивит при пациенти с контролирана бронхиална астма. Модулира алергичното възпаление и има дългосрочен ефект и след спиране на терапията. Прилага се подкожно или сублингвално /капки или таблетки под езика/.

Лекарствени продукти:

Allergen extract - ATC: V01AA20

В лечението на алергичния ринит и атопичната бронхиална астма се използват **Алергенни препарати (Allergen extracts) и химически модифицирани алергенни препарати (Chemically modified allegen extracts)** за специфична имунотерапия, хипосенсибилизация или алергенна ваксинация.
Тя се назначава при пациенти с доказана етиологична връзка между сенсибилизиращия алерген (сезонен или целогодишен) и развитието и персистирането на алергичното възпаление при алергичния ринит и/или бронхиалната астма. Тази терапия единствено променя естествения ход на болестта и повлиява и придружаващия алергичен ринит. Обикновено алерген-специфичната имунотерапия се прилага на втора стъпка от лечението на алергичния ринит и/или бронхиалната астма, като GINA 2017 въвежда това лечение и при пациенти с екзацербации на астмата при положение, че ФЕО1 е над 70%.
Днес алерген-специфичната имунотерапия се провежда по два основни начина:
Подкожна имунотерапия (SCIT), класическа форма, при която алергенните екстракти се въвеждат в организма чрез подкожни инжекции. Провежда се в две фази – начална (изграждаща) и поддържаща, според протокола на производителя.
Сублингвална имунотерапия (SLIT), при която алергенните екстракти се въвеждат под формата на капки или таблетка под езика. Провежда се според протокола на производителя.

Специфичната хипосенсибилизация трябва да се провежда не по-малко от 3 - 5 години.
Терапията е противопоказана при пациенти с тежък имунен дефицит, злокачествени заболявания, автоимунни заболявания и нестабилна астма

8.7 Лечение на тежка астма с моноклонални антитела

Лечение на тежка астма

Около 5% от астматиците в световен мащаб (и в България) са с тежка астма – астма, която е неконтролирана въпреки приложението на високи дози ICS-LABA, или която изисква висока доза ICS-LABA, за да остане контролирана. При тези пациенти възпалението на дихателните

пътища и свързаната с него обструкция не се поддават на контрол с максимални дози от ICS-LABA, което налага постоянно приложение на системни кортикостероиди със свързаните с това дългосрочни странични ефекти. При тези пациенти е показано добавянето на биологична терапия на базата на фенотипа на заболяването – omalizumab (анти-IgE хуманизирано моноклонално антитяло), mepolizumab (анти-IL-5 хуманизирано моноклонално антитяло), reslizumab (анти-IL-5 хуманизирано моноклонално антитяло), benralizumab (хуманизирано анти-IL5 рецептор алфа моноклонално антитяло), dupilumab (изцяло човешко анти-IL-4/IL-13 моноклонално антитяло) и tezepelumab (човешко анти-TSLP моноклонално антитяло). За да бъдат включени на лечение с биологична терапия, пациентите трябва да покриват строги включващи и изключващи критерии, с които се цели да се максимализира шанса за успех на това скъпоструващо лечение.

Omalizumab е хуманизирано моноклонално антитяло, което е показано като допълнителна терапия за подобряване на контрола на астмата при пациенти с тежка персистираща алергична астма, които имат положителен кожен тест или in vitro реактивност към целогодишни инхалаторни алергени и редуцирана белодробна функция (ФЕО1<80%), както и чести дневни симптоми или събуждания през нощта и множество документирани тежки екзацербации на астмата, независимо от високата дневна доза на прилаганите ICS-LABA. Omalizumab се свързва избирателно към човешкия имуноглобулин Е (IgE) и предотвратява свързването му към FcεRI (високоафинитетен IgE рецептор) върху базофилите и мастоцитите, като по този начин намалява количеството на свободния IgE, който е в наличност за отключване на алергичната каскада. Лечението с омализумаб води до изразена down-регулация на FcεRI рецепторите върху базофилите и инхибира IgE-медиираното възпаление, което се доказва от намалените еозинофили в кръвта и тъканите и от намалените медиатори на възпалението, включително IL-4, IL-5 и IL-13.

Mepolizumab е хуманизирано моноклонално антитяло, което е показано като допълнителна терапия за лечение на тежка рефрактерна еозинофилна астма. Mepolizumab таргетира с висок афинитет и специфичност човешки IL-5. IL-5 е основният цитокин, отговорен за растежа и диференциацията, привличането, активирането и преживяемостта на еозинофилите. Mepolizumab инхибира биоактивността на IL-5 чрез блокиране на свързването на IL-5 с алфа веригата на IL-5-рецепторния комплекс, експресиран на повърхността на еозинофилната клетка. По този начин той инхибира предаването на сигнали от IL-5 и намалява производството и преживяемостта на еозинофилите.

Benralizumab е хуманизирано моноклонално антитяло, което е показано като допълнителна поддържаща терапия при пациенти с тежка еозинофилна астма, недостатъчно контролирана, въпреки високите дози ICS-LABA. Benralizumab се свързва с алфа субединицата на човешкия рецептор на интерлевкин-5 (IL-5Rα) с висок афинитет и специфичност. Рецепторът на IL-5 е специфично експресиран на повърхността на еозинофилите и базофилите. Липсата на фукоза в Fc домейна на бенрализумаб, води до висок афинитет към FcγRIII рецепторите върху имунните ефекторни клетки, като клетките естествени убийци (NK). Това води до апоптоза на

еозинофилите и базофилите, чрез засилване на антитяло-зависимата клетъчно-медиирана цитотоксичност, което намалява еозинофилното възпаление.

Resluzimab е хуманизирано моноклонално антитяло, което е показано за добавъчна терапия при пациенти с тежка еозинофилна астма, недостатъчно контролирана въпреки високите дози ICS плюс други лекарствени продукти за поддържащо лечение. Resluzimab се свързва специфично с IL-5 и пречи на свързването му с неговия повърхностноклетъчен рецептор. Тъй като IL-5 е ключов цитокин за диференциацията, съзряването, натрупването и активирането на човешките еозинофили, блокирането на неговата биологична функция е свързано с намаляване на преживяемостта и активността на еозинофилите.

Dupilumab е изцяло човешко моноклонално антитяло срещу алфа рецептора на IL-4, което инхибира IL-4/IL-13 сигнализацията. Показан е като допълваща поддържаща терапия при пациенти с тежка астма с тип 2 възпаление, характеризиращо се с повишени еозинофили и/или с повишена фракция на издишан азотен оксид (FeNO), които не са достатъчно контролирани с висока доза ICS плюс друг лекарствен продукт за поддържащо лечение. Dupilumab инхибира IL-4 сигнализацията чрез тип I рецептора (IL-4Rα/γc), и IL-4 и IL-13 сигнализацията чрез тип II рецептора (IL-4Rα/IL-13Rα). IL-4 и IL-13 са основните медиатори на възпалителните заболявания тип 2 при хората, като блокирането на IL-4/IL-13 пътя чрез dupilumab при пациентите намалява много от медиаторите на тип 2 възпалението.

Tezepelumab е човешко моноклонално антитяло, което е показано като допълнение към поддържащото лечение при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години с тежка астма, която е недостатъчно контролирана, въпреки високата доза инхалаторни кортикостероиди плюс друг лекарствен продукт за поддържащо лечение. Tezepelumab е насочен срещу тимусния стромален лимфопоетин (TSLP), като предотвратява взаимодействието му с хетеродимерния TSLP рецептор. При астма, както алергичните, така и неалергичните отключващи фактори индуцират производство на TSLP. Блокирането на TSLP с тезепелумаб намалява много различни биомаркери и цитокини, свързани с възпаление на дихателните пътища (напр. еозинофили в кръвта, субмукозни еозинофили в дихателните пътища, IgE, FeNO, IL-5 и IL-13). Tezepelumab е ефикасен и при пациенти без повишени нива на биомаркери, поради което не е необходимо тяхното изследване.

Лекарствени продукти:

- Omalizumab – ATC: R03DX05 – прах за инжекционен разтвор (150 mg); 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
- Mepolizumab – ATC: R03DX09 – прах за инжекционен разтвор (100 mg); 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
- Benralizumab – ATC: R03DX10 – инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (30 mg/1 ml разтвор); 30 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
- Resluzimab – ATC: R03DX08 – 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

- Dupilumab – ATC: D11AH05 – 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
- Tezepelumab – ATC код: R03DX11 – 210 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

9. Терапевтичен подход

Дългосрочните цели на лечението на астма са постигане на добър контрол на симптомите, минимизиране на бъдещия риск за свързана с астма смъртност, екзацербации, фиксирана обструкция и странични ефекти на терапията.

Според последната актуализация на Global Initiative for Asthma (GINA) лечението на астма е стъпаловидно и се разпределя в пет нива на лечение (Стъпки 1-5; Фигура 1) и има два варианта в зависимост от избора на облекчаващо средство: ICS-formoterol (вариант 1, за предпочитане) или SABA (вариант 2, алтернатива). В рамките на съответния вариант може да бъде направен step up или down на лечението, като се използва един и същ облекчаващ медикамент на всяка стъпка, или да се превключи между вариантите.

В рамките на вариант 1 облекчаващото средство е ниска доза ICS-formoterol при нужда, което означава, че когато пациентите, без значение на коя стъпка се намират, имат симптоми на астма, те приемат ниски дози ICS-formoterol за облекчаване на симптомите. В стъпки 1-2 тази стратегия доставя също и контролираща терапия на пациента и намалява риска от тежко изостряне без приложение на ежедневно поддържащо лечение.

При вариант 2 облекчаващото средство е SABA, и той се предлага, когато комбинацията ICS-formoterol не е налична или не е предпочитана от пациентите с нисък риск от екзацербации (напр. без екзацербации в предходната година).

Предпочитано лечение на Стъпки 1 и 2 (вариант 1): Предпочитаното лечение за възрастни и юноши с лека астма е приложението на ниски дози ICS-formoterol при нужда за облекчаване на симптомите, без поддържащо лечение. Обикновено се предписва под формата на budesonide-formoterol (160/4,5 mcg доставена доза) 1 инхалация при нужда.

Алтернативно лечение на Стъпки 1 и 2 (вариант 2): Препоръката за Стъпка 2 за възрастни и юноши остава редовен прием на ниски дози ICS със SABA при нужда. На стъпка 1 се препоръчва приложение на ICS винаги, когато се приема SABA (комбинирани или в отделни инхалаторни устройства).

Стъпки 3 и 4: Предпочитаното лечение от Стъпка 3 е поддържаща и облекчаваща терапия с ниски дози ICS-formoterol – MART подход, който е одобрен в много страни под формата на комбинациите budesonide-formoterol и beclometasone-formoterol. За Стъпка 4, ако е необходимо, поддържащата доза на ICS-formoterol може да бъде увеличена до средна.

Стъпка 5: На Стъпка 5 препоръчителните допълнителни възможности включват LAMA, като добавянето на LAMA осигурява скромно подобрение на белодробната функция, но не и контрол на симптомите и екзацербациите. Стъпка 4 с MART подход с ICS-formoterol трябва да се опита, преди да се обмисли добавяна на LAMA. След насочване към специалист, добавянето на ниска доза азитромицин е друг вариант за намаляване на екзацербациите, но рисковете от антибиотична резистентност и удължаване на QTc интервала трябва да се имат предвид. Приложението на допълнителни биологични терапии за тежка еозинофилна астма (benralizumab, mepolizumab, reslizumab) и тежка алергична астма (dupilumab, omalizumab), както и tezepelumab е свързано със значително намаляване на тежките екзацербации и намалена експозиция на орални кортикостероиди (OCS). Поддържащото лечение с OCS трябва да се избягва, когато е възможно, поради сериозните дългосрочни странични ефекти, с които то е свързано.

Фигура 1. Стъпаловиден подход за лечение на астма според GINA



HDM SLIT: сублингвална алергенна имунотерапия с микрокърлежи в домашния прах

10. Оценка на ефекта от терапията и проследяване

Пациентите с бронхиална астма, без значение от тежестта на заболяването, трябва да бъдат редовно проследявани (на 3-6 месеца) по отношение на контрола на болестта, ефекта и възможните странични ефекти на терапията. Проследяването обикновено включва оценка на контрола с различни въпросници (напр. Asthma Control Test, Asthma Control Questionnaire и др.), функционални белодробни тестове, оценка на рисковите фактори и съпътстващите заболявания. При всички пациенти трябва редовно да се провежда обучение по отношение на инхалаторната техника и самоконтрола на астмата, като самонаблюдение на симптомите и/или проследяване на върховия експираторен дебит (ВЕД) и писмен план за действие при астма, да се оценява комплайънса и придържането към лечението.

Стъпаловидният подход позволява стъпка нагоре (step up) и надолу (step down) в лечението в зависимост от контрола на заболяването. Постепенен step down може да се направи когато

астмата е добре контролирана за 2-3 месеца, за да се намери минималната ефективна доза, като се наблюдава често пациента. Преди предприемане на step up на лечението с цел контрол на симптомите и предотвратяване на екзацербации, трябва да се провери инхалаторната техника, придържането, персистиращата алергенна експозиция и съпътстващите заболявания.

УРТИКАРИЯ *(МКБ: L50, T78.3)*

1. Определение

Уртикарията е състояние, характеризиращо се с развитието на папули (уртики), ангиоедем или и двете.

2. Епидемиология

Според данните от Global Burden of Disease глобалното разпространение на уртикарията през 2017 г. е 86 милиона души или около 1,1% от световното население.

3. Класификация

Според продължителността на симптомите уртикарията се класифицира като **остра** (≤ 6 седмици) или **хронична** (> 6 седмици). Според идентифицирането на провокиращи фактори уртикарията се класифицира като **спонтанна** (без специфичен провокиращ фактор) или **индуцируема** (специфичен провокиращ фактор).

Хроничната спонтанна уртикария (ХСУ) се характеризира със спонтанна поява на уртики в резултат на известни или неизвестни причини.

Индуцируемата уртикария се свързва с определени специфични физически стимули или фактори от околната среда и включва: симптоматичен дермографизъм, студова уртикария, уртикария от забавен тип след натиск, слънчева уртикария, топлинна уртикария, вибрационен ангиоедем, холинергична уртикария, контактна уртикария, аквагенна уртикария.

Допълнително, един пациент може да има едновременно 2 или повече различни подвида уртикария, които да отговорят независимо един от друг на лечението.

4. Патофизиология

Уртикарията е мастоцит-зависимо заболяване. Освободените от активираните кожни мастоцити хистамин и други медиатори, като тромбоцит-активиращ фактор (PAF) и различни цитокини, водят до активиране на сензорните нерви, вазодилатация и плазмена екстравазация, както и струпване на различни видове клетки в уртикариалните лезии. Сигналите, активиращи мастоцитите при уртикария са слабо познати и вероятно са хетерогенни и разнообразни и включват Т-клетъчни цитокини и автоантитела.

5. Клинична картина

Обривът при пациентите с уртикария има 3 типични характеристики: централен оток с променлив размер, който е почти винаги заобиколен от рефлекторен еритем; чувство за сърбеж или понякога парене; и преходен характер, като кожата възстановява нормалния си вид обикновено в рамките на 30 минути до 24 часа.

Ангиоедемът при пациентите с уртикария се характеризира с внезапен, надигнат еритематозен или с цвета на кожата оток на долната част на дермата и подкожието или лигавиците; наличие по-скоро на болка, отколкото на сърбеж; по-бавно обратно развитие в сравнение с уртиките (може да отнеме до 72 часа).

6. Диагноза

Диагнозата уртикария се поставя предимно въз основа на клиничните прояви и детайлната анамнеза на пациента (Таблица 1).

При **острата уртикария** обикновено не е необходимо провеждането на диагностични изследвания, тъй като тя най-често е самоограничаващо се състояние. Единственото изключение е при съмнение за остра уртикария в резултат на хранителна алергия от тип I при сенсибилизирани пациенти или при наличие на данни за други етиологични фактори като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). В тези случаи, провеждането на алергологично тестуване, както и обучението на пациентите, могат да бъдат от полза за предотвратяване на повторна експозиция на съответните провокиращи фактори.

Целите на провеждането на диагностични процедури при хронична уртикария (**ХУ)** включват:

- Потвърждаване на ХУ и изключване на диференциални диагнози

Не се препоръчва провеждането на разширени изследвания. Основните изследвания включват диференциална кръвна картина (ДКК), CRP и/или СУЕ и в специализираните центрове – изследване на общи IgE и IgG анти-TPO и други биомаркери при необходимост.
Извършване на допълнителни диагностични процедури се препоръчва въз основа на данни от анамнезата и физикалния преглед на пациента, особено при пациенти с продължително и/или неконтролирано заболяване. За диагностициране и измерване на прага при хронична индуцируема уртикария се препоръчва провеждане на провокационни тестове.

При всички пациенти със съмнение за ХУ трябва да бъдат обсъдени диференциалните диагнози според наличните признаци или симптоми. В съображение влизат: макулопапулозна кожна мастоцитоза (urticaria pigmentosa) и индолентна системна мастоцитоза със засягане на кожата; синдром на активиране на мастоцитите (MCAS); уртикария васкулит; брадикинин-медииран ангиоедем (напр. наследствен ангиоедем); анафилаксия, предизвикана от физическо усилие;

криопирин-асоциирани периодични синдроми; синдром на Schnitzler; синдром на Gleich; Синдром на Well; булозен пемфигоид, болест на Still с късно начало.

- Идентифициране на подлежащите етиологични причини

Причините за ХСУ включват автоимунитет тип I (автоалергична ХСУ с IgE автоантитела срещу собствени антигени) и автоимунитет тип IIb (с насочени към мастоцитите активиращи автоантитела) и към тях могат да насочат резултатите от проведените ДКК, CRP и/или СУЕ, както и общи IgE и IgG анти-TPO и съотношението между тях. При ХСУ поради неизвестна причина, все още не са открити конкретните механизми на мастоцитната дегранулация. Други подлежащи причини включват активно заболяване на щитовидната жлеза, инфекции, възпалителни процеси, храни и лекарства, но те могат да бъдат както причина, така и само аграваращ фактор. Поради това не се препоръчва провеждане на интензивни и скъпи скринингови програми за търсене на причините за уртикария.

- Идентифициране на състояния, които могат да модифицират активността на заболяването

Информация за състоянията, които променят активността и факторите, които водят до изостряне на ХСУ, като лекарства, храни, стрес и инфекции, се получава от анамнезата на пациентите и може да помогне за оценката и профилактиката на екзацербациите на ХСУ.

- Идентифициране на съпътстващите заболявания и последиците от ХСУ

Най-честите съпътстващи ХСУ заболявания са индуцируема уртикария, автоимунни заболявания и алергии, а психичните разстройства, като депресия и тревожност, сексуална дисфункция и нарушение на съня са често срещани последици. Данните от анамнезата, физикалния преглед и резултатите от базовите изследвания могат да насочат към наличието им и необходимостта от допълнителна таргетна диагностика.

- Идентифициране на предикторите за хода на заболяването и отговора на лечението

Съпътстваща индуцируема уртикария, висока активност на заболяването, повишен CRP и/или наличие на ангиоедем, насочват към по-голяма продължителност на ХСУ и лош отговор на антихистаминовото лечение.

- Оценка на активността, въздействието върху пациента и контрола на заболяването

Пациентите трябва да бъдат оценявани за активност на заболяването, въздействие и контрол при първото и всяко последващо посещение чрез валидирани въпросници за резултатите, докладвани от пациентите (PROM), като въпросник за активността (за 7 дни), за контрола на заболяването, за качеството на живот (UAS, UAS7, UCT, CU-Q2oL и др.).

Таблица 1. Препоръчителни диагностични тестове при различните подтипове уртикария

Вид	**Подвид**	**Рутинни диагностични процедури**	**Разширени диагностични процедури**
Спонтанна уртикария	Остра спонтанна уртикария	Няма	Няма
	ХСУ	Диференциална кръвна картина СУЕ и/или CRP IgG анти-TPO и общи IgE	Избягване на предполагаемите тригери (напр. лекарства); Провеждане на диагностични изследвания за (в произволен ред): инфекциозни заболявания (напр. Helicobacter pylori); функционални автоантитела (напр. автоложен кожен серумен тест); нарушения на щитовидната жлеза (хормони на щитовидната жлеза и автоантитела); алергия (кожни тестове и/или тест за избягване на контакт с алергена, напр. елиминационна диета); съпътстваща ХИУ; тежки системни заболявания (напр. триптаза); други (напр. кожна биопсия на лезия)
Индуцируема уртикария	Студова уртикария	Студова провокация и определяне на праг	Диференциална кръвна картина и СУЕ или CRP, изключване на други заболявания, особено инфекции
	Уртикария от забавен тип след натиск	Тест с натиск и определяне на праг	Няма
	Топлинна уртикария	Топлинна провокация и определяне на праг	Няма
	Слънчева уртикария	UV и видими лъчи с различна дължина на вълната и определяне на праг	Изключване на други светлинно индуцирани дерматози
	Симптоматичен дермографизъм	Провокация на дермографизъм и определяне на праг	Диференциална кръвна картина и СУЕ или CRP
	Вибрационен ангиоедем	Тест с вибрация, напр. с Vortex или миксер	Няма
	Аквагенна уртикария	Провокационен тест	Няма
	Холинергична уртикария	Провокационен тест и определяне на праг	Няма
	Контактна уртикария	Провокационен тест	Няма

7. Принципи на лечение

7.1. Терапевтичната цел при уртикария е да се лекува заболяването до изчезването му, възможно най-ефективно и безопасно, като се цели пълен контрол на състоянието (UAS7=0) и нормализиране на качеството на живот.

7.2. Терапевтичният подход включва:

7.2.1. Идентифициране и елиминиране на подлежащите причини

Възможно е само след поставяне на точна диагноза и включва избягване на прием на медикаменти при съмнение за връзка на някои медикаменти с появата на уртикарията (напр. НСПВС); избягване на експозицията на физикални стимули; ерадикация на инфекциозните агенти и лечение на възпалителните процеси; намаляване на физическия и емоционалния стрес; намаляване на нивата на функционалните автоантитела; диета.

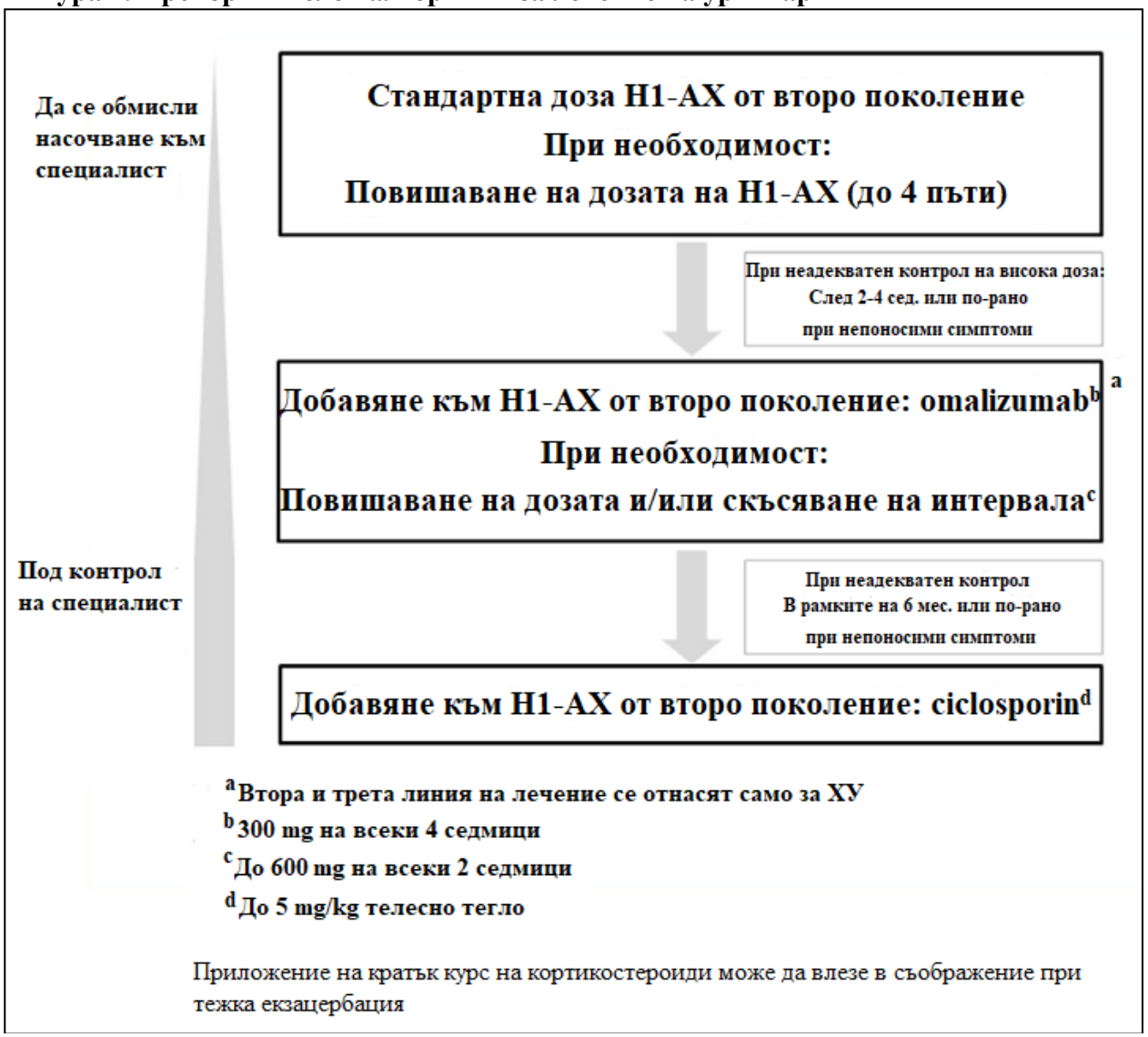
7.2.2. Избягване на провокиращите фактори, намаляване на активността на заболяването.

7.2.3. Индуциране на толеранс, намаляване на активността на заболяването, напр. при студова, холинергична и соларна уртикария. Индуцираният толеранс трае само няколко дни и е необходима постоянна ежедневна експозиция на праговите нива на стимула.

7.2.4. Фармакотерапия за предотвратяване на освобождаването и/или ефектите на мастоцитните медиатори, намаляване на активността на заболяването (Фигура 1).

Лечението трябва да следва основния принцип – да се използва толкова, колкото е необходимо и възможно най-малко, като се има предвид, че активността на заболяването може да варира. Това предполага увеличаване или намаляване на терапията в зависимост от хода на заболяването.

Фигура 1. Препоръчителен алгоритъм за лечение на уртикария



H1-антихистамини

H1-антихистамините от второ поколение в стандартна доза се препоръчват като лечение от първа линия за всички видове уртикария. Препоръчва се повишаване на дозата на H1-антихистамините от второ поколение до четири пъти като лечение от втора линия при пациентите с ХУ, които не се повлияват от стандартната доза, преди да се обмислят други лечения **(off-label).** Не се препоръчва по-високо от четирикратно повишаване на стандартната доза на H1-антихистамина при ХУ. Препоръчва се H1-антихистамините от второ поколение да се приемат редовно от пациентите с ХУ. Не се препоръчва да се използват едновременно различни H1-антихистамини.

Основните цели на терапиите за постигане на симптоматично облекчение е да се намали ефекта на мастоцитните медиатори като хистамин, PAF и др. върху таргетните органи. Много от симптомите на уртикарията се медиират предимно от действието на хистамина върху H1-

рецепторите, разположени върху ендотелните клетки (папули) и върху сензорните нерви (неврогенен тласък и сърбеж). По този начин, непрекъснатото лечение с Н1-антихистамини е от изключителна важност при лечението на уртикария (има налични данни за безопасност при непрекъсната употреба за период от няколко години).

Непрекъснатата употреба на Н1-антихистамини при ХУ се подкрепя не само от резултатите от клиничните изпитвания, но и от механизма им на действие като обратни агонисти с преференциален афинитет към неактивното състояние на хистаминовия Н1-рецептор, като го стабилизират в тази конформация, изместваики равновесието към неактивното състояние.
Лечение при нужда е възможно при някои форми на физикална уртикария, напр. при студова уртикария – при очакван контакт със съответния тригер, като например очаквана студова експозиция при плуване през лятото, приемът 2 часа преди това на антихистамин може да бъде достатъчен.

Н1-антихистамините от първо поколение (прометазин, дифенхидрамин, кетотифен, хлорфенамин) проникват през кръвно-мозъчната бариера, свързват се с Н1-рецепторите в централната нервна система (ЦНС) и повлияват на невротрансмитерните ефекти на хистамина. Те имат изразени антихолинергични ефекти и седативно действия, взаимодействат с алкохол и медиакменти като аналгетици, хипнотици и успокоителни. Те също така могат да повлияят фазата на съня с бързо движение на очите (REM) и да повлияят ученето и представянето в училище, способността за шофиране. В становището на GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network) се препоръчва при алергични заболявания да не се използват антихистамините от първо поколение при възрастни и особено при деца.

Съвременните антихистамини от второ поколение са минимално седативни или неседативни и нямат антихолинергични ефекти. Не всички антихистамини са изучени специално при уртикария, но има налични и много проучвания с неседативни антихистамини, например с цетиризин, дескларатадин, фексофенадин, левоцетиризин, лоратадин, рупатадин и биластин. Съвременните антихистамини от второ поколение трябва да се разглеждат като първа линия на симптоматично лечение на уртикария поради добрият им профил на безопасност.

Лекарствени продукти:

Второ поколение:
- Cetirizine – ATC: R06AE07 – филмирани таблетки (10 mg), перорален разтвор
- Loratadine – ATC: R06AX13 – таблетки (10 mg), сироп
- Levocetirizine – ATC: R06AE09 – филмирани таблетки (5 mg), перорален разтвор, сироп
- Desloratadine – ATC: R06AX27 – филмирани таблетки (5 mg), сироп, ородисперсни таблетки (2,5 mg)
- Fexofenadine – ATC: R06AX26 – филмирани таблетки (120 mg и 180 mg)
- Rupatadine – ATC: R06AX28 – таблетки (10 mg), сироп
- Bilastine – ATC: R06AX29 – таблетки (20 mg), сироп, ородисперсни таблетки (10 mg)

Първо поколение:
- Chloropyramine – ATC: R06AC03 – таблетки (25 mg), ампули 2 ml 1%
- Promethazine – ATC: R06AD02 – таблетки (25 mg), ампули 25 mg/ml - 2 ml
- Dimetindene – ATC: R06AB03 – перорални капки, разтвор.
- Hidroxyzine – ATC: N05BB01 – филмирани таблетки (25 mg).
- Ketotifen – ATC: R06AX17 – таблетки (1 mg).
- Clemastine – ATC: R06AA04 – таблетки (1 mg).

Omalizumab

Omalizumab е хуманизирано моноклонално антитяло, получено чрез рекомбинантна ДНК технология, което се свързва избирателно към човешкия имуноглобулин Е (IgE). Omalizumab се свързва с IgE и предотвратява свързването му към FcεRI (високоафинитетен IgE рецептор) върху базофилите и мастоцитите, като по този начин намалява количеството на свободния IgE, който е в наличност за отключване на алергичната каскада. Лечението с омализумаб води до изразена down-регулация на FcεRI рецепторите върху базофилите и инхибира IgE-медиираното възпаление, което се доказва от намалените еозинофили в кръвта и тъканите и от намалените медиатори на възпалението, включително IL-4, IL-5 и IL-13.

Omalizumab е единственото друго лицензирано лечение за пациентите с уртикария, които са с недостатъчен контрол на фона на лечение с H1-антихистамин от второ поколение и следователно следващата стъпка в алгоритъма. Доказано е, че omalizumab (анти-IgE) е много ефективен и безопасен при лечението на ХСУ и при индуцируема уртикария, включително холинергична, студова, слънчева, топлинна уртикария, симптоматичен дермографизъм, и уртикария от забавен тип след натиск.

При ХСУ, omalizumab предотвратява развитието на уртики и ангиоедем, значително подобрява качеството на живот, подходящ е за дългосрочно ефективно лечение, и лечение на рецидивите. Препоръчителната начална доза при ХСУ е 300 mg на всеки 4 седмици. Дозирането не зависи от нивата на общия серумен IgE.

Пациентите с уртикария, които са с недостатъчен контрол на фона на лечение с omalizumab в лицензираната доза от 300 mg на всеки 4 седмици, могат да бъдат лекувани с omalizumab в по-високи дози, по-кратки интервали или и двете. Проучванията подкрепят използването на лечение с omalizumab в дози до 600 mg и на интервали от 2 седмици при пациенти с недостатъчен отговор към стандартната доза omalizumab **(off-label).**

Лекарствени продукти:

- Omalizumab – ATC: R03DX05 – прах за инжекционен разтвор (150 mg); 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Ciclosporin

Пациентите с уртикария, които са с недостатъчен контрол на фона на лечение с omalizumab, трябва да бъдат лекувани с ciclosporin 3,5-5 mg/kg на ден. Циклоспоринът е имуносупресор и има умерен, директен ефект върху освобождаването на медиатори от мастоцитите. Лечението на уртикария с ciclosporin е **off-label** и се препоръчва само при пациенти с тежко заболяване, рефрактерно на всяка доза антихистамин и omalizumab в комбинация. Въпреки това, ciclosporin има много по-добро съотношение риск/полза в сравнение с дългосрочната употреба на кортикостероиди.

Лекарствени продукти:

Ciclosporin – ATC: L04AD01 – 10, 25, 50, 100 mg меки капсули

Кортикостероиди

Кортикостероидите (КС) са най-ефикасните лекарства за повлияване на острото или хронично алергично възпаление. Те осъществяват своя ефект като се свързват с интраплазматично разположените глюкокортикоидни рецептори и се намесват в транскрипционните механизми на синтез на цитокини и възпалителни медиатори. Системното им приложение, обаче, е свързано със значими странични ефекти, което ограничава дозите и продължителността на приложението им. Ако се използват системни КС, са необходими дози между 20 и 50 mg/ден еквивалент на prednisone (дозата е за възрастни). Тъй като такива високи дози ще имат странични ефекти в дългосрочен план, се препоръчва да не се използват КС извън специализираните клиники. При остра уртикария и остри екзацербации на ХСУ, кратък курс на перорални КС – максимум до 10 дни, може да бъде от полза за намаляване на продължителността/активността на заболяването.

Лекарствени продукти:

- Methylprednisolone – ATC: H02AB04 лиофилизат (6,31, 15,78, 40, 125, 250 mg) + 7 разтворител за лиофилизационен иннжекционен разтвор, таблетки (4, 16 mg)
- Prednisolone – ATC: H02AB06 – таблетки (5 mg).

8. Прогноза

При преглед на проучванията, включващи оценка на хода на ХСУ, се установява, че продължителността обикновено е 1-5 години, като една трета от пациентите съобщават за рецидивиращ/ремитиращ ход на заболяването. По-тежкият ход на заболяването, наличието на ангиоедем, придружаваща индуцируема уртикария и автореактивност могат да са предиктивни фактори за по-голяма продължителност на ХСУ.

АНАФИЛАКСИЯ *(МКБ: T78.0, T78.2, T88.2, T88.6)*

1. Определение

Анафилаксията представлява тежка, животозастрашаваща, системна хиперсензитивна реакция, която се характеризира с внезапно настъпващи животозастрашаващи прояви от страна на дихателните пътища или циркулаторни нарушения и често, но не винаги асоциирана с кожни и мукозни промени.

2. Епидемиологични данни

Вторични анализи на различни бази данни в здравеопазването установяват развитие на анафилаксия при 4,1 на 100 000 хоспитализирани болни на възраст 0-14 години; 3,9 на 100 000 на възраст 15-44 години и 3,5 на 100 000 във възрастовата група над 45 години. Процентът на анафилаксия се увеличава, като през 2001 г. е 50 на 100 000 души, а през 2005 нараства на 75,5 на 100 000.

3. Етиология

Основните идентифицирани тригери включват:

3.1 Храни. Като най-чести причинители на анафилаксия се посочват фъстъците и дървесните ядки – лешници, бадеми, орехи, макадамия, шам-фъстък, пекан и др. (27,6%), кокоши яйца (8,6%) и храни, реагиращи кръстосано с латекс (11%). При децата това са: краве мляко (29%), кокоши яйца (25%), лешници (5%), фъстъци (4%), киви (4%), кедрови ядки (3%), риба (3%), пшеница (2%), соя (2%), скариди (2%), кайсия (2%) и сусам (2%). Излагането на аероалергени повишава риска при деца с хранителна алергия в поленовия сезон.

3.2 Медикаменти и други терапевтични средства. Най-често анафилактични реакции са описани към: аналгетици, антибиотици, биологична терапия, химиотерапевтици, контрастни вещества, инхибитори на протонната помпа, невромускулни блокери, хлорхексидин.

3.3 Ужилвания от насекоми. Рискът от системни реакции се увеличава при наличие на атопично заболяване – алергичен ринит, бронхиална астма, хранителна алергия и/или друго атопично заболяване.

3.4 Латекс. Хората с алергия към латекс са алергични към естествените протеини в състава или към промишлените химикали (като меркаптобензотиазол), добавени по време на производството. Съществуват 3 различни вида нежелани реакции към латекса, въпреки че те се припокриват до известна степен – иритативен дерматит, алергичен контактен дерматит и реакция от бърз тип. Някои хора са изложени на повишен риск от развитие на алергия към латекс – здравни работници, хора с множество операции, атопични пациенти, пациенти с алергия към храни – авокадо, банан, кестен, киви, пасифлора, слива, ягода и домат.

4. Кофактори, които влияят върху тежестта на анафилаксията:

4.1. Ендогенни фактори

4.1.1 Възраст. Всяка възраст се характеризира с особености по отношение на риска и прогнозата на анафилаксията. Колкото по-малка е възрастта, толкова по-трудно пациентите могат да съобщават симптомите си и снемането на адекватна анамнеза е особено сложно. От друга страна, подрастващите са склонни да пренебрегват симптомите си, имат по-рисково поведение, което ги излага на експозиция на голям брой алергени. Възрастните хора пък имат редица придружаващи заболявания и приемат различни медикаменти, което може да влоши хода на протичане на анафилаксията.

4.1.2 Придружаващи заболявания: по-тежко протичане при пациенти със сърдечносъдови, респираторни (тежка астма или алергичен ринит), психични заболявания и при болни с атопия

4.1.3 Мастоцитоза: наличието на мастоцитоза, особено на индолентна системна мастоцитоза е дългосрочен рисков фактор за тежка и потенциално фатална анафилаксия, напр. след ужилване от насекоми от разред Hymenoptera (пчели, оси).

4.2. Екзогенни фактори

4.2.1 Позиция на тялото при настъпване на анафилаксия: изправеното положение по време на анафилаксия е рисков фактор за внезапна смърт поради исхемична увреда на сърцето
4.2.2 Физическо усилие по време или непосредствено преди анафилаксия: рисков фактор за тежка, свързана с храна анафилаксия
4.2.3 Прием на етанол или аспирин: кофактор в т.нар зависима от храната и индуцирана от физическо усилие анафилаксия
4.2.4 Емоционален стрес, смяна на часови зони, пременструален статус
4.2.5 Ненавременно приложение на адреналин
4.2.6 Прием на антихипертензивни медикаменти

Бета-блокадата променя фармакотерапевтичното действие на епинефрин, което може да компрометира оказването на спешна медицинска помощ в случай на анафилаксия. Допълнително, блокирането на β1- и β2-действието на епинефрина, може да стимулира α-адренергичните и ваготоничните рефлекси, което да доведе до бронхоконстрикция и брадикардия. Анафилаксията **не** е по-честа при пациентите, приемащи бета-блокери, но тези пациенти са с по-висок риск за развитие на по-тежки системни реакции, поради липса на ефект от спешното лечение. Резултати от проучвания показват, че приемът на **АСЕ-инхибитори** увеличава честотата на тежките системни реакции след ужилване.

Наблюдения от предходни инциденти: Липсата на уртикария/ангиоедем в хода на тежка анафилаксия, краткият интервал от контакта с алергена (напр. ужилване) до поява на

симптомите, увеличените нивата на серумната триптаза при предишни епизоди на анафилаксия са рискови фактори за по-голяма тежест при потенциален следващ инцидент.

5. Патогенеза

Анафилаксия може да се развие както по имунологичен, така и по неимунологичен механизъм. Имунологичният механизъм включва както IgE, така и неIgE-медиирани реакции. Класическият и най-чест механизъм на анафилаксия е IgE-медииран (от бърз тип). При него е необходим първоначален контакт със съответния антиген (фаза на сенсибилизация), което индуцира образуване на специфични IgE. Те се свързват с високоафинитетните IgE рецептори на повърхността на мастоцити и базофили и при следващ контакт със същия алерген настъпва кръстосаното му свързване с две съседни IgE, което активира и води до дегранулация на мастните клетки. Освобождават се както преформирани (хистамин, серотонин, триптаза), така и de novo синтезирани (простагландини, левкотриени) медиатори. По този механизъм се развива анафаликасия към храни (мляко и млечни продукти, яйца, риба и морски дарове, фъстъци, сусам, ядки, плодове, целина, соя), медикаменти (НСПВС, бета-лактами, биологични средства) и радиоконтрастни вещества, жилещи насекоми – пчели и оси, аероалергени, семенна течност, латекс и професионални алергени.

Освен по IgE-медииран механизъм, анафилаксията може да бъде и от имунологичен не-IgE-медииран тип. Някои моноклонални антитела, радиоконтрастни вещества или декстрани, могат да активират системата на комплемента, контактната или коагулационната каскада, или да индуцират IgG-медиирана анафилаксия. При някои медикаменти (опиоиди) са описани неимунологични механизми. Етанолът и някои физикални фактори (напр. физическо усилие), могат да доведат до анафилаксия по ненапълно изяснен механизъм, водещ до мастоцитна активация.

В случаите, когато причините остават неизяснени, анафилаксията се определя като идиопатична. Тя се среща в 6,5-35% от случаите според различните проучвания. В такива случаи може да се касае или за предишно неуточнена етиология на анафилаксия, или за някои заболявания като мастоцитоза. Трябва да се имат предвид и някои по-редки алергени като alpha-Gal или omega-5-глиадин, олеозин и др.

6. Клинична картина

Клиничните прояви при анафилаксия зависят от засегнатите органи. Симптомите и признаците на анафилаксия обикновено се проявяват до два часа след експозиция на причинителя (до 30 минути при хранителна алергия, до 5 минути при парентерално приложение на медикаменти, до 15 минути след ужилване). Сред симтомите на анафилаксия най-чести са проявите от страна на кожата (84%), последвани от кардиоваскуларни симптоми (72%) и респираторни симптоми (68%). Анафилаксия може да се развие и при отсъствие на симптоми от страна на кожата. Потенциално животозастрашаващите симптоми при анафилаксия са от страна на дихателната и сърдечносъдовата система. Гаденето и повръщането могат също да са свързани с анафилаксия.

В около 20% от случаите на анафилаксия може да се наблюдава двуфазно протичане – повторна поява на симптомите обикновено 6-12 часа след първата проява, като могат бъдат по-тежки.

Зависима от храна и индуцирана от физическо усилие анафилаксия. Двата основни фактора за настъпване на симтоми са консумация на определена храна и физическо усилие няколко часа след това. Само при наличие на тези две задължителни условия може да настъпи този вид анафилаксия. Пациентите проявяват IgE-медиирани симптоми на анафилаксия. Счита се, че физическото усилие променя стомашночревната абсорбция, смилането на алергена или и двете, което води до симптоми на анафилаксия от бърз тип. Най-честите свързани с този тип анафилаксия храни са пшеница, морски дарове, целина, риба, плодове, мляко. Пациентите обикновено проявяват реакция към една или две от тези храни. Индуцианата от физическо усилие анафилаксия е рядка, непредвидима и потенциално фатална форма на анафилаксия, която възниква в резултат на физическо усилие. Установено е, че физическото усилие може да увеличи пермеабилитета на стомашночревния тракт, активността на тъканната трансглутаминаза, плазмения осмолалитет и съответно базофилната дегранулация.

7. Диагноза

Диагнозата анафилаксия е много вероятна при наличие на който и да е от следните два критерия:

7.1. Остра поява (минути до няколко часа) на кожен обрив и/или мукозно засягане или и двете (напр. уртикариален обрив, генерализиран сърбеж, флъш, оток на устни, език, увула)

И поне едно от следните:

- Компрометирани дихателни пътища (напр. диспнея, хрипове, бронхоспазъм, стридор, намален върхов експираторен дебит – PEF, хипоксемия)
- Понижено артериално налягане (АН) или свързани симптоми (напр. хипотония, синкоп)
- Тежки гастроинтестинални симптоми (крампи, гадене, повръщане, диария)

7.2. Остра поява на хипотония или бронхоспазъм или ларингеално засягане след контакт с алерген (минути до няколко часа) дори **без** типично кожно засягане

- Бебета и деца: по-ниско систолно АН от специфичното за възрастта или >30% спад от систолното АН (за ниско систолно АН при деца се счита <70 mmHg при деца от 1 месец до 1 година, по-ниско от {70 mmHg +(2 х възрастта)} от 1 до 10 години и <90 mmHg за възрастта от 11 до 17 години)
- Възрастни: систолно АН <90 mmHg или >30% спад от измерената базова стойност

Ретроспективно диагнозата може да бъде подкрепена с изследване на серумна триптаза – по време на реакцията (в рамките на 1 час или възможно най-скоро), но не по-късно от 4 часа след появата на симптомите, като се търси повишаването ѝ в сравнение с изходните нива на пациента.

Често обаче нивата са нормални, особено при реакции към храни. Други диагностични тестове за определяне на етиологичните фактори на анафилаксия включват кожно-алергични проби и изследване на серумните нива на специфични IgE.

8. Диференциална диагноза - включва заболявания, засягащи таргетните органи при анафилаксия:

- Кожа и лигавици – рецидивираща хронична или физикална уртикария и ангиоедем, полен-храна синдром
- Респираторни заболявания – остър ларинготрахеит, трахеална или бронхиална обструкция (напр. чужди тела, дисфункция на гласните връзки)
- Сърдечносъдови заболявания – вазовагален синкоп, белодробна емболия, миокарден инфаркт, сърдечна аритмия, хипертонична криза, кардиогенен шок
- Фармакологични или токсични реакции
- Психични заболявания – синдром на хипервентилация, безпокойство и паника, соматоформно разстройство (напр. психогенна диспнея, дисфункция на гласните връзки), дисоциативно разстройство на идентичността (напр. globus hystericus, епилепсия), цереброваскуларно събитие, психози, фактическо разстройство, синдром на Hoigne, кома (напр. метаболитна, травматична)
- Ендокринни заболявания – хипогликемия, тиреотоксична криза, карциноиден синдром, вазоинтестинални полипептидни тумори, феохромоцитом

9. Спешно поведение при анафилаксия:

9.1. При пациените с анафилаксия е необходима **незабавна** оценка на състоянието на дихателните пътища, дишането, циркулацията, степента на увреждане и експозицията (Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure - ABCDE)

9.2. Адреналинът (епинефрин) се препоръчва като първо средство на избор при терапия на анафилаксия. Той оказва ефект върху алфа1, бета1 и бета2 рецепторите, като спомага за преодоляване на хипотонията, намалява отока, увеличава силата и скоростта на сърдечните контаракции, намалява бронхоконстрикцията и освобождаването на възпалителни медиатори.
При лечението с адреналин няма абсолютни противопоказания за пациенти с анафилаксия, като ползите значително надвишават рисковете дори и при болни в напреднала възраст и сърдечносъдови заболявания.

Адреналинът се прилага под формата на интрамускулна инжекция. Профилът на безопасност при интрамускулно приложение е отличен, въпреки че пациентите могат да получат преходно сърцебиене, пребледняване и главоболие. Интрамускулният адреналин се прилага в доза 0,01 ml/kg тегло до максимална обща доза 0,5 ml. При рефрактерни случаи дозата може да се повтори през 5-15 минути (Таблица 1). Интравенозно приложение не се препоръчва като начална теапия, влиза в съображение на следващ етап и трябва да се прилага от опитен специалист и с осигурено мониториране на АН, ЕКГ и пулсоксиметрия. При засягане на горни дихателни пътища може

допълнително да се проведе небулизация с адреналин (2-5 ml, 1 mg/ml) в допълнение към интрамускулното приложение.

Таблица 1. Препоръчителни дози за интрамускулно приложение на epinephrine

0,01 ml/kg до максимална обща доза 0,5 mg, еквивалентно на 0,5 ml от 1 ml/kg (1:1000) epinephrine (adrenaline)	
Деца <10 кг.	0.01 mg/kg = 0,01 ml/kg
Деца 1-5 години	0,15 mg = 0,15 ml
Деца 6-12 години	0,3 mg
>12 годишни и възрастни	0,5 mg

Поради основната роля на адреналина като първа линия на лечение, включително в условията на долекарска помощ и самопомощ, **автоинжекторите с адреналин (предварително напълнена спринцовка) са удобна форма, с която пациентите с повишен риск за анафилаксия трябва задължително да разполагат**.

Индикации за приложение на адреналин (препоръчително чрез автоинжектор):

Абсолютни идикации:

- Предшестваща анафилаксия от храна, латекс, аероалергени;
- Анафилаксия, предизвикана от физическо усилие;
- Предходна идиопатична анафилаксия;
- Съпътстваща нестабилна или умерена до тежка персистираща бронхиална астма със съпътстваща хранителна алергия;
- Инсект алергия при възрастни с предшестващи системни реакции и при деца с кожни реакции плюс допълнителни симптоми след ужилване;
- Нарушения на мастоцитите или повишени изходни концентрации на серумна триптаза в комбинацияи с всяка предишна системна реакция след ужилвания от насекоми, дори при пациенти на имунотерапия с инсектна отрова.

Относителни индикации, при които се препоръчва предписване на автоинжектор с адреналин (особено при наличие на повече от един фактор):

- Предшестваща лека до умерена алергична реакция към фъстъци и/или дървесни ядки
- Тийнейджъри или по-млади възрастни с хранителна алергия
- Отдаленост от медицинска помощ и данни за предшестваща лека до умерена алергична реакция към храна, отрова от инсекти, латекс или аероалергени
- Предшестваща лека до умерена алергична реакция към следи от храна (с изключение на полен-храна синдром)

9.3. Идентифициране и отстраняване на етиологичния фактор на анафилаксията, както и незабавно търсене на спешна помощ от медицински специалисти.

9.4. Общи препоръки. Позиционирането на пациента зависи от проявите на анафилаксия като трябва да се избягва рязка промяна в позицията на тялото. При наличие на респираторен дистрес се препоръчва поставяне в седнало положение, при нарушения в хемодинамиката – повдигане на долните крайници при леганал по гръб пациент. При бременни – странично положение на ляво с повдигане на долните крайници, а при пациенти в безсъзнание – в странично стабилно положение. Допълнително:

- При всички пациенти трябва да се прилага кислород чрез лицева маска с висок дебит (6-8 l/min)
- Да се осигури интравенозен достъп с бързо приложение на 1-2 литра 0.9 % изотоничен разтвор (5-10 ml/kg за първите 5-10 минути при възрастни, 10 ml/kg при деца)
- Инхалаторни бързодействащи бета2 агонисти – при бронхообструкция
- H1 антихистанини – втора линия на лечение, използват се за повлияване на кожните прояви, но само след приложение на адреналин (първа линия на терапия)
- Глюкокортикостероиди – парентерално или перорално приложение, използват се за предотвратяване на продължителни симтоми на анафилаксия, особено при пациенти с астма, както и при бифазна анафилаксия, но тъй като имат бавно начало на действие трябва да се прилагат след като бъдат приложени медикаментите от първа и втора линия. Високите дози небулизиран будезонид могат да бъдат ефективни при оток на дихателните пътища, т.е. при изявен стридор
- Други потенциални терапевтични средства (напр. глюкагон – парентерално при пациенти на терапия с бета-блокери, неотговарящи на приложението на адреналин.

9.4 Мониторитане на пациентите

Пациентите с респираторна симптоматика е необходимо да останат под наблюдение в рамките на най-малко 6-8 часа, а при тези с нестабилна хемодинамика (хипотония) се препоръчва наблюдение в рамките на поне 12-24 часа. При всички трябва да се оцени риска от развитие на бъдещи реакции и при необходимост да се предпише автоинжектор с адреналин. Пациентите трябва да получат подробни указания за избягване на контакт с алергена и за използване на автоинжектора.

10. Дългосрочно поведение при анафилаксия

10.1. Детайлна диагностика и идентифициране на причинителите – консултация с алерголог, провеждане на кожни тестове 3-4 седмици след острия епизод; изследване на специфични IgE, преценка за провеждане на имунотерапия, ако има подходяща / напр. с инсекти/
10.2. Обучение на пациента в ранно разпознаване на симптомите на анафилаксия
10.3. Осигуряване на адреналин (автоинжектор)
10.4. Овладяване на рисковите фактори за потенцално фатална анафилаксия (лошо контролирана астма, сърдечносъдови заболявания, рисково поведение, нихилизъм
10.5. Профилактика на повторно развитие на анафилаксия (избягване на контакт с алергена, алергенна имунотерапия)

10.6. Медицинска идентификация за наличие на алергия (напр. информационна гривна)
10.7. Подобряване на общественото здраве и прецизно етикетиране на храните относно състава им
10.8. Предоставяне на писмен индивидуален план за действие при анафилаксия на пациенти, преживяли такава.

Важно: Всички пациенти с анамнеза за предходна анафилаксия трябва да разполагат с адреналинов автоинжектор (препоръчително 2 броя) за интрамускулно самоприложение в условия на спешност!

Лекарствени продукти:

- Epinephrine – ATC: C01CA24 – 1 mg/ml инжекционен разтвор, предварително напълнена спринцовка 150 µg, 300 µg, 500 µg, бъдеща перспектива (в процес на одобрение) – назален спрей с епинефрин

АЛЕРГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ОКОТО *(МКБ: H10.1, H10.5, H10.8, H16.2)*

I. Определение. Алергичните заболявания на окото (АО) се развиват в резултат на IgE и не-IgE медиирани хиперсензитивни реакции и засягат клепачи, конюнктива и корнея.

II. Класификация

Клинична класификации

1. Алергични хиперсензитивни заболявания на окото

1.1. IgE медиирани
- Сезонен алергичен конюнктивит
- Целогодишен алергичен конюнктивит

1.2. Смесени IgE и не-IgE медиирани
- Атопичен кератоконюнктивит
- Вернален кератиконюнктивит

1.3. Не-IgE медиирани
1.3.1. Контактен блефароконюнктивит

2. Неалергични хиперсензитивни заболявания на окото

2.1. Гигантски папиларен конюнктивит
2.2. Иритативни блефарити/конюнктивити

Според тежест и продължителност по критериите по ARIA (Allergic rhinitis and impact on asthma)

1. Според продължителността на симптомите (зачервяване и сърбеж)

1.1. Интермитентен – до четири дни в седмицата или до четири седмици
1.2. Персистиращ – повече от четири дни в седмицата и повече от четири седмици

2. Според тежестта на симптомите

- Зрителни смущения
- Нарушена дневна активност, почивка и/или спорт
- Нарушени учебни занимания или работа
- Наличие на обезпокояващи симптоми

2.1. Лек – липса на всички посочени

2.2. Умерен – при наличие на едно от посочените
2.3. Тежък – при наличие на две или повече от посочените

III. Видове АО

1. Алергичен конюнктивит

Представлява билатерално, самоограничаващо се алергично възпаление на конюнктивата. Протича като сезонно или целогодишно заболяване в зависимост от алергена, който го предизвиква. Най-често очните симптоми се съчетават със симптоми от страна на носа под формата на алергичен риноконюнктивит.

Епидемиология

Самостоятелно протичащ алергичен конюнктивит се среща в 6%-30% от общата популация. Засяга 1.4% - 40% от деца и подрастващи. Това е и най-честата причина за билатерално зачервяване на очите със сърбеж. От 30% до 71% от пациентите с алергичен ринит имат и конюнктивит.

Патогенеза

След експозиция при сенсибилизирани пациенти алергенът се свързва с образуваните при предходен контакт специфични IgE, разположени върху повърхността на мастоцитите. Следва освобождаване на медиатори на възпалението: преформирани – хистамин, триптаза, които се отделят секунди до минути след контакт и новосинтезирани – метаболити на арахидоновата киселина, за което са необходими часове. Те допринасят за появата на типичните симптоми като очен сърбеж, зачервяване, сълзене. Отделените сълзи при алергични пациенти имат състав, различен от този на неалергичните и съдържат IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, типични за Th 2 имунния отговор и сигнификантно по-малко антиинфламаторен IL-10 (Th 1 имунен отговор).

Клинична картина

Основен симптом е очният сърбеж. Другите симптоми включват сълзене (воднисто), зачервяване на очите, оточност, усещане за дразнене на очите и клепачите, светлобоязън, а в някои случаи и неясно виждане. Често протича заедно със симптоми от страна на носа като алергичен риноконюнктивит. В тези случаи се добавя кихане, ринорея, сърбеж, назална конгестия. Основните патологични промени включват конюнктивална хиперемия и хемоза с палпебрален едем. Хиперемията е резултат на съдова дилатация, докато хемозата е вторична поради повишения пермеабилитет на посткапилярните венули. Чести са и тъмните периорбитални кръгове в резултат на венозен застой.

2. Атопичен кератоконюнктивит

Атопичният кератоконюнктивит (АКК) е билатерално хронично възпаление на конюнктивата и клепачите, асоциирано с атопичен дерматит.

Епидемиология

Между 15% и 76% от пациентите с атопичен дерматит (3%-17% от общата популация) имат и засягане на очите, обикновено под формата на АКК. 90% от пациентите с АКК имат коморбидна астма и атопичен дерматит. Въпреки, че при повечето пациенти с атопичен дерматит диагнозата се поставя в ранно детство, началото на АКК най-често е между 20 и 40- годишна възраст.

Патогенеза

Патогенезата на АКК е комплексна и е в резултат на проява на тип I и тип IV хиперсензитивна реакция.

Клинична картина

Сърбежът е главен симптом на АКК. Може да се засилва в определени сезони или да е целогодишен. Освен него са налице сълзене, инекция на конюнктивите, замъглено зрение, фотофобия, болка. Други прояви на АКК включват промени по кожата и клепачите, типични за атопичен дерматит. Кожата около очите е залющена върху зачервена основа. Клепачите се променят с последващо оформяне на цикатрициален ектропиум и лагофталм. Може да има загуба на мигли (мадароза). Понякога това е основната проява на АКК. Силно изразена е папиларната хипертрофия. Загубата на зрение е значителна. Кератоконус (невъзпалително прогресивно изтъняване на корнеята) се описва в 6%-16% от пациентите с АКК. Честотата на катарактата е висока поради продължително използване на кортикостероиди. Друга проява на АКК е отлепване на ретината.

3. Вернален кератоконюнктивит

Епидемиология

Верналният кератоконюнктивит (ВКК) е билатерално хронично заболяване на конюнктивата при пациенти с атопия. Началото на ВКК обикновено е преди 10-годишна възраст. Продължителността е от 2 до 10 години и преминава по-късно през пубертета. Много рядко (11%) се наблюдава след 20-годишна възраст. В ранна детска възраст преобладава засягането при момчетата, но през пубертета се наблюдава с еднаква честота при двата пола. Среща се най-често в райони със сух и топъл (Средиземноморски) климат. До 75% от пациентите с ВКК имат анамнеза за друго атопично заболяване – атопичен дерматит, астма, както и фамилна анамнеза за атопия. Чести са сезонните екзацербации (пролет), но може да има и целогодишни симптоми.

Патогенеза

Касае се за смесено IgE медиирано и не-IgE медиирано възпаление. Описва се повишен брой CD4+ Th2 клетки, засилена експресия на множество цитокини, които индуцират продукция на IgE. Алтернативен път за иницииране на реакция без наличие на специфична IgE сенсибилизация е чрез директна активация на алерген-специфични Т клетки от антигени или директна активация на дендритни клетки. Хистологичните промени включват данни за алергична инфилтрация на мастоцити и еозинофили в конюнктивална лигавица, където нормално не се откриват.

Клинична картина

Силен сърбеж и фотофобия са главните симптоми на заболяването. Други прояви са чувство за чуждо тяло, гъст мукозен секрет, блефароспазъм. Патологичните промени засягат конюнктивата и корнеята. Кожата на клепачите и клепачния ръб са незасегнати за разлика от АКК. Типични са тарзалните папили с размер над 1 мм в диаметър с плосък връх, известни като тип „cobblestone" (калдъръм). Промените по корнеята повишават риска за увреждане на зрението.

4. Контактен блефароконюнктивит

Контактният блефароконюнктивит (КБК) е Т клетъчно медиирана хиперсензитивна реакция от забавен тип при контакт на клепача или конюнктивата с хаптени (непълни алергени, които се превръщат в имунопатогени след свързване с тъканни протеини). Протича със сърбеж, оток зачервяване, екзема или лихенификация, инекция на конюнктивата.

5. Гигантски папиларен конюнктивит

Епидемиология

Касае се за възпалителен процес, водещ до формиране на гигантски папили върху тарзалната конюнктива по горния клепач. Най-често е свързан с носене на меки контактни лещи. Доказан е обаче и при носещи други видове лещи. Засяга до 20 % от носещите лещи като пациентите с меки контактни лещи са изложени на 10 пъти по-висок риск от използващите ригидни. Рискът нараства трикратно за онези, които на свалят лещите си по време на сън. Пациентите с астма, алергичен ринит и сенсибилизация към домашни любимци по-често развиват заболяването.

Патогенеза

Промените, предизвикващи гигантския папиларен конюнктивит (ГПК) могат да са в резултат на механична травма или хронично дразнене на горния клепач. Друга, по-вероятна причина е наличие на „протеин" на повърхността на контактната леща, водещ до алергична реакция. Доказаното намалено отделяне на сълзи при пациентите с ГПК допринася за продължителен контакт с възможност за реакция.

Клинична картина

Началните клинични прояви могат да започнат след месеци или дори години носене на контактни лещи. Симптомите са сърбеж на очите след сваляне на лещите, зачервяване на конюнктивите, чувство за парене, повишена сутрешна секреция, фотофобия, намален толеранс към лещи, неясно виждане в резултат на отлагания върху контактните лещи или дислокация на лещата вторично, поради хипертрофия на папилите на клепача. При обективно изследване един от ранните белези на заболяването е зачервяване на горния клепач. Като крайна фаза на рецидивиращото дразнене е формиране на увеличени папили със засилена секреция.

IV. Диагностика на алергичните заболявания на окото

1. Анамнеза

Детайлната анамнеза е първата стъпка в диагностицирането на алергичните заболявания на окото и в диференциалната диагноза на „зачервеното око" – едно от най-честите офталмологични състояния. Важно е да се установи дали симптомите са остри, подостри или хронични, дали става въпрос за едностранно или двустранно засягане и дали възникват при контакт с определени тригери или в определени сезони. Сълзене, парене на очите или неясно виждане са неспецифични очни симптоми. Към алергично заболяване насочва анамнеза за очен сърбеж; двустранно, симетрично засягане; лична или фамилна анамнеза за алергичен ринит (сенна хрема), астма, атопичен дерматит (Таблица 1).

2. Клиничен преглед (Таблица 1)

Таблица 1. Очни симптоми, установени при клиничен преглед

Симптом	**Белег за тежест**	**Вероятност за АО**	**Тип на АО**	**Диференциална диагноза**
Симптоми, достъпни за оценка от неспециалист				
Конюнктивална инекция	Не	+	Всички	Неалергични конюнктивити, (епи)склерити, кератити, увеити
Гигантски папили на конюнктивата	Да	++++	ВКК, АКК	ГПК
Възпален лимб	Да	++++	ВКК, АКК	Тумор на лимба
Хемоза, оток на клепача	Не	+	Всички	Неалергични конюнктивити
Секрет	Не	++	Всички	Инфекции, „сухо око", ГПК
Екзема на клепача	Не	++++	ВКК, АКК, КБК	Себорея, псориазис, молуски
Блефарит	Не	Само при АКК	Всички	Розацеа, себореен дерматит
Симптоми, достъпни за оценка от офталмолог				

Конюнктивални папили	Не	+++	Всички	Бактериални конюнктивити, розацеа, „сухо око”
Конюнктивални фоликули	Не		Всички, особено КБК	Вирусни и хламидийни конюнктивити
Кератопатия, панус	Да		ВКК, АКК	Неалергични кератити
Улцерации и плаки на роговицата	Да	++++	ВКК, АКК	Няма
Сухота на окото (tear instability)	Не		ЦАК>ВКК, АКК	Розацеа, неалегичана слъзна нестабилност
АО - алергични заболявания на окото; ВКК - вернален кератоконюнктивит; АКК - атопичен кератоконюнктивит; ЦАК - целогодишен алергичен конюнктивит; ГПК – гигантски папиларен конюнктивит				

3. Алергологични изследвания

3.1. Доказване на IgE медиирана хиперсензитивност

Кожен тест (skin prick test). Приема се за стандарт и първи метод на избор за идентифициране на IgE медиирана сенсибилизация, тъй като е ефикасен, безопасен и достъпен. Рутинно се изследват полени, микрокърлежи в домашния прах, домашни любимци и Alternaria. Решението за оценка на други алергени (хлебарки, плесени, латекс, храни) е индивидуално според експозицията и анамнезата.

Изследване на специфични IgE (sIgE). Това е in vitro метод за доказване на сенсибилизация. Открива IgE сенсибилизация > 0.1 IU/ml, въпреки че при ниски нива (<0.35 IU/ml) клиничната значимост е по-малко вероятна. При съмнение за локална сенсибилизация може да се изследват sIgE в сълзи.

Изследване на нивото на общ IgE в серум не се препоръчва за доказване на АО. Съпоставянето на нивата на общи IgE в серум и сълзи може да се счита за индиректен метод за доказване на локална алергия. Молекулярната диагностика е полезна при полисенсибилизирани пациенти.

Конюнктивален провокационен тест (КПТ). Провежда се със стандартизирани алергенни екстракти. КПТ е особено ценен при пациенти с положителна анамнеза за алергия, но отрицателен кожен тест и/или отрицателни sIgE, както и за оценка на ефекта от антиалергично лечение и алергенна имунотерапия. Ценен диагностичен метод при полисенсибилизирани болни. Тестът може да определи или потвърди алергените, които са тригери на очните симптоми.

3.2. Доказване на не-IgE медиирана хипесензитивност

Провеждат се епикутанни тестове със стандартна (базова) европейска серия алергени, специализирани серии според експозицията, както и със собствен подозиран материал (напр. козметичен продукт, медикаменти).

3.3. Специализирани изследвания

Провеждат се при отрицателни резултати от алергологичните изследвания – **конюнктивална цитодиагностика** (изследване на еозинофили в сълзите, липсата не изключва алергична етиология), **общи IgE** (повишени при алергичен конюнктивит), **еозинофилен катионен протеин** (понякога е единствена находка при ВКК).

V. Поведение при алергични заболявания на окото

1. Контрол върху средата **(**при идентифицирани тригери)

2. Фармакотерапия

2.1. Локална терапия (Таблица 2)

Таблица 2. Локална терапия на АО

Клас	**Медикаменти**	**Дозиране**	**Показания**	**Особености**
Антихистамини (неседативни)	Levocabastine Emedastine	4 х дневно	Облекчава сърбежа Облекчава симптомите	- Кратко действие - Често самостоятелното приложение не е достатъчно за лечение на всички симптоми
Стабилизатори на мастоцитната мембрана	Cromolyn Nedocromil Lodoxamide NAAGA	4 х дневно	Облекчава симптомите	- Продължителна употреба - Бавно начало на действие - Профилактично приложение - Често самостоятелното приложение не е достатъчно за лечение на всички симптоми
Двойно-действащи средства (антихистамини/ мастоцитни стабилизатори	Alcaftadine Azelastine Bepotastine Epinastine Ketotifen Olopatadine	2 х дневно	Облекчава сърбежа Облекчава симптомите	- Горчив вкус (Azelastine) - Без сериозни странични ефекти - Често самостоятелното приложение не е

				достатъчно за лечение на всички симптоми
Вазоконстриктор/ комбиниран вазоконстриктор-антихистамин	Naphazoline/ Pheniramine	2-4 х дневно	Бързо начало на действие Епизодичен сърбеж и зачервяване	- Кратко действие - Тахифилаксия - Мидриаза - Дразнене на окото - Хиперсензитивни реакции - Хипертония
Кортикостероиди (КС)	Hydrocortisone Loteprednol Fluorometholone Desonide Rimexolone Prednisolone Dexamethasone Betamethasone	Според нуждите	Лечение на алергичното възпаление Лечение на умерено тежки/тежки форми	- Риск от нежелани реакции - Без ефект върху мастоцитната дегрснулация - Нужда от мониториране
Калциневринови инхибитори	Cyclosporine A Tacrolimus		КС-щадящо лечение на тежки, зависими от КС случаи на АКК и ВКК	Cyclosporine A 0.1% за тежък БКК
NAAGA – N-ацетил-аспартил-глутаминова киселина				

2.2. Системна/друга терапия

2.2.1. Неседативни H1-антихистамини. Използват се при наличие на коморбидни заболявания (напр. алергичен ринит).

Лекарствени продукти:

- Cetirizine – ATC: R06AE07 – филмирани таблетки (10 mg), перорален разтвор
- Loratadine – ATC: R06AX13 – таблетки (10 mg), сироп
- Levocetirizine – ATC: R06AE09 – филмирани таблетки (5 mg), перорален разтвор, сироп
- Desloratadine – ATC: R06AX27 – филмирани таблетки (5 mg), сироп, ородисперсни таблетки (2,5 mg)
- Fexofenadine – ATC: R06AX26 – филмирани таблетки (120 mg и 180 mg)
- Rupatadine – ATC: R06AX28 – таблетки (10 mg), сироп
- Bilastine – ATC: R06AX29 – таблетки (20 mg), сироп, ородисперсни таблетки (10 mg)

2.2.2. Кортикостероиди (освен очни капки)

- **Интраназални кортикостероиди**

Повлияват очните симптоми чрез инхибиране на очно-назалния рефлекс. Няма данни, че при продължителна употреба от няколко месеца повишават риска от катаракта, повишено вътреочно налягане и глаукома, тъй като са с липсваща или незначителна системна абсорбция (mometasone и fluticasone).

Лекарствени продукти:

- Mometasone furoate – ATC: R01AD09 – спрей за нос, суспензия
- Fluticasone propionate – ATC: R01AD08 – спрей за нос, суспензия
- Fluticasone furoate – ATC: R01AD12 – спрей за нос, суспензия
- Beclomethasone – ATC: R01AD01 – спрей за нос, суспензия
- Комбинирани препарати: Azelastine/Fluticasone propionate – ATC: R01AD58 – назален спрей;
- Olopatadine hydrochloride/Mometasone furoate – ATC: R01AD59 – назален спрей

- **Дерматологично приложение на локален кортикостеоид**

Прилагат се при АКК и КБК в острата фаза на екзема на клепача. Препоръчва се да се използват слаби по мощност КС.

Лекарствени продукти:

Hydrocortisone – ATC: D07AC16 – крем, маз, лосион, гел, спрей
Desonide – ATC: D07AC15 – крем, маз, лосион, гел, пяна
Fluocinolone acetonide **–** ATC: D07AC04 – крем, разтвор
Alclometasone dipropionate **–** ATC: D07AB10 – крем, маз

- **Супратарзално инжекционно приложение на кортикостероиди**

Прилага се в определени случаи на ВКК и АКК. Извършва се само от специалист офталмолог.

Лекарствен продукти:

Dexamethasone – ATC: S02BA06 – инжекционен разтвор
Triamcinolone acetonide – ATC: A01AC01 – инжекционен разтвор
Hydrocortisone – ATC: S02BA01 – инжекционен разтвор

- **Системни кортикостероиди**

Допускат се кратки курсове в определени тежки случаи на екзацербация на ВКК и АКК, засягащи както кожата на клепачите, така и роговицата.

3. Алегенна имунотерапия (повече информация в раздел Алергичен ринит)

Алергенната имунотерапия (АИТ) се прилага при деца и възрастни със сезонно и целогодишно IgE медиирано заболяване. Показана е при пациенти с умерено тежки/тежки случаи на алергичен конюнктивит/риноконюнктивит с нарушена дневна активност и сън въпреки адекватната фармакотерапия и/или мерки за контрол на средата и установена чрез кожен тест или специфични IgE антитела клинично значима сенсибилизация. Дългосрочен ефект се постига при минимално приложение от три години.

АИТ се провежда само със стандартизирани алергенни екстракти по два основни начина:

Субкутанна имунотерапия. Класическа форма, при която алергенните екстракти се въвеждат в организма чрез подкожни инжекции. Провежда се в две фази – начална (изграждаща) и поддържаща, според протокола на производителя.

Сублингвална имунотерапия. Алергенните екстракти се въвеждат под формата на капки или таблетка, приложени под езика. Провежда се според протокола на производителя.

Лекарствени продукти:

Allergen extract – ATC: V01AA20

4. Нефармакологични мерки

Включва обучение на пациента за алергичното заболяване, прогнозата и възможните усложнения, както и познаване на значимия алерген и контрол на средата. При изостряне на ВКК – намаляване на експозицията на неспецифични тригери като слънце, вятър, солена вода; студени компреси; изкуствени сълзи; психологическа подкрепа при ВКК и АКК.

V. Оценка на ефекта от лечението при алергични заболявания на окото

Използват се различни въпросници за оценка на лечението и проследяване на състоянието:
1. Дневен симптомен скор (dSS) - сърбеж на носа, кихане, ринорея, запушен нос, сърбеж/зачервяване на очите, сълзене
2. Дневен медикаментозен скор (dMS) – употреба на облекчаваща терапия
3. Комбиниран симптомен и медикаментозен скор (CSMS)

ХРАНИТЕЛНА АЛЕРГИЯ *(МКБ: L13.0, L20, L23.6, L27.2, L29.8, L50.0, L50.6, L53.8, K52.2, T78.0, T78.1, T78.3)*

I. Въведение

Хранителната алергия се проявява със симптоми от страна на различни органи и системи и може да е и най-ранната изява на т.н. „атопичен марш", включващ развитие на атопичен дерматит и хранителна алергия в кърмаческа и ранна детска възраст, последвани от поява на алергичен ринит и астма. Установяването на клинично значима сенсибилизация позволява провеждане на елиминационна диета, което е основен терапевтичен подход.

II. Определение

Хранителната алергия представлява нежелана реакция, която възниква в резултат на специфичен имунен отговор след контакт с определена храна. Тази дефиниция включва два основни аспекта:

1. Наличие на подлежащ имунен механизъм
2. Развитие на реакция при всяка експозиция на конкретната храна

Наличието на имунен механизъм при хранителната алергия я отличава от неимунните нежелани реакции към храни, които са много по-чести.

III. Епидемиологични данни

Хранителната алергия е здравен проблем с нарастваща честота, значим отрицателен ефект върху качеството на живот, високи разходи и може да бъде животозастрашаващо състояние. Засяга до 10% от населението и по-често се среща при деца. Тя е най-честата причина за анафилаксия в извънболнична среда. Допълнително, хранителната алергия е причина за около 20% от случаите на остра уртикария.

IV. Етиология

Въпреки че всяка храна може да бъде алерген, алергията към някои храни, наречени „големите осем", е много по-честа – краве мляко, яйца, дървесни ядки (орехи, кашу, бадеми, лешници, бразилски орех, шамфъстък), бобови храни (фъстъци, соя, грах, леща, нахут), пшеница, риба и морски дарове. Наблюдават се и кръстосани реакции – при алергия към една определена храна може да възникне алергична реакция и към друга поради наличие на сродни протеини.

V. Класификация според типа имунен механизъм

1. Имуноглобулин Е (IgE) медиирана реакция. Има остро начало от няколко минути до 2 часа след контакт с алергена. Изявява се с кожни (уртикария и ангиоедем), орофарингеални (храна-

полен синдром), респираторни (риноконюнктивит и бронхоспазъм) симптоми, както и с анафилаксия – алергичен шок.
2. Смесена IgE и не-IgE медиирана реакция. Проявява се като атопичен дерматит, еозинофилен езофагит и гастроентерит. При тези случаи след консумация на определени храни, освен класическият IgE медииран отговор от бърз тип, се наблюдава и късна не-IgE медиирана реакция.
3. Не-IgE медиирана реакция. Проявява се като протеин-индуциран ентероколитен синдром, протеин-индуцирана ентеропатия и проктит. Тук липсват специфични IgE към храни. Основна е ролята на еозинофили и Т лимфоцити в гастроинтестиналния тракт.
4. Клетъчно-медиирана реакция. Проявява се като алергичен контактен дерматит при контакт на кожата с определена храна (месо, риба, плодове и зеленчуци).

VI. Клинична картина

1. Остри алергични реакции и анафилаксия (повече информация в раздел Анафилаксия)

Острите реакции към храни варират по тежест от леки, локални реакции до остра животозастрашаваща реакция – анафилаксия и настъпват минути до 2 часа след контакт с алергена. В 20% от случаите анафилаксията може да бъде първа изява на хранителна алергия.

Начини на протичане:

1.1. Остро начало със засягане на кожа и лигавици (уртикариален обрив, зачервяване, сърбеж, ангиоедем) и поне едно от следните:
- Респираторни симптоми (бронхоспазъм, диспнея, стридор)
- Спадане на артериалното налягане (АН) с развитие на симптоми (хипотония с колапс, синкоп, инконтиненция)

1.2. Две или повече от следните, минути или няколко часа след контакт с вероятен алерген:
- Засягане на кожа и лигавици
- Респираторни симптоми (бронхоспазъм, диспнея, стридор)
- Спадане на АН
- Персистиращи гастроинтестинални симптоми (болка, повръщане)

1.3. Спадане на АН след контакт с известен за пациента алерген (минути до часове)

В 20% от случаите се наблюдава т.нар бифазна реакция – втори пик на симптомите след първоначално стабилизиране на състоянието.

2. Дерматологични прояви на хранителна алергия (Таблица 1)

Таблица 1. Кожни прояви на хранителна алергия според механизма на възникване

IgE медиирани	Клетъчно-медиирани	Смесени

- Пруритус/зачервяване - Остра уртикария - Ангиоедем - Контактна уртикария	- Алергичен контактен дерматит - Фиксирана хранителна ерупция - Херпетиформен дерматит - Системен контактен дерматит	- Атопичен дерматит

2.1. Пруритус/зачервяване

Представляват остри симптоми, които могат да възникнат самостоятелно или да предхождат уртикария и ангиоедем или анафилаксия. Могат да бъдат и проява на хранителна непоносимост, напр. при прием на вино поради чувствителност към сулфити.

2.2. Алергична уртикария и ангиоедем

Това е най-честата кожна проява на хранителна алергия. Симптомите продължават няколко часа, като задържането им с дни или седмици до голяма степен изключва алергична етиология. Възможно е развитие на ангиоедем, който не протича изолирано, а е съпроводен от кожни прояви. При изолиран ангиоедем трябва да се търсят други причини (напр. наследствен ангиоедем).

2.3. Контактна уртикария

Ерупциите са на местата на контакт, но могат да обхванат и по-големи участъци от кожата. Най-често се касае за професионална експозиция на сурово месо, брашно, плодове или зеленчуци с активиране на кожните мастоцити от съответните специфични IgE.

2.4. Алергичен контактен дерматит от храни при контакта им с кожата

Клетъчно-медиирана алергична реакция към хаптени от хранителен произход. Реакцията е ограничена в областта на контакта без риск от системно засягане.

2.5. Системен контактен дерматит

Възниква в резултат на поглъщане на храни, съдържащи метали или компоненти, причиняващи контактен дерматит – алкохол, шоколад, туршии, подправки. Протича с температура, главоболие, ринит и гастроинтестинални симптоми.

2.6. Фиксирана хранителна ерупция

Среща се рядко, най-често при възрастни. Ограничена кожна еритемна лезия с усещане за парене, локализирана по крайници, устни, език. Трае няколко седмици и преминава с остатъчна хиперпигментация. При последваща експозиция на алерген се появява на едно и също място.

2.7. Херпетиформен дерматит

Кожна изява на глутенова ентеропатия и цьолиакия, проявяваща се под формата на симетрични, билатерални, сърбящи папуло-везикулозни ерупции по екстензорните повърхности на крайници и седалище, които преминават при безглутенова диета.

2.8. Атопичен дерматит

Може да бъде първа изява на „атопичен марш", предхождащ алергичен ринит и бронхиална астма. В ранна детска възраст 40% от случаите се асоциират с алергия към поне един от „големите осем" хранителни алертгена. Кожните прояви включват сърбеж и ерупции с възрастово-зависима локализация.

3. Гастроинтестинални прояви на хранителна алергия

Стомашночревните прояви – коремна болка, гадене, гастроезофагеален рефлукс, дисфагия, диария могат да се развият в рамките на комплексните симптоми при системна проява на алергия. Хранителната алергия може да се прояви и като изолирано засягане на гастроинтестиналния тракт.

3.1. Хранителна алергия, асоциирана с полени (food-pollen syndrom)

Включва поява на симптоми от страна на устната кухина след консумация на определени сурови плодове, ядки и зеленчуци при пациенти с поленова алергия. Причинява се от кръстосано-реагиращи протеини с голямо сходство, наречени пан-алергени, които се срещат повсеместно в растителния и животински свят. Между 50% и 90% от пациентите с алергия към брезов полен развиват чувствителност към плодове от семейство Rosaceae (напр. ябълки), но и моркови, лешници, целина и др. В България най-честата поленова алергия е към тревен полен, който проявява кръстосана реактивност с диня, пъпеш, портокал, домат, картофи и фъстъци. Хранителните алергени, които предизвикват синдрома обикновено се разграждат и неутрализират от стомашните ензими и затова симптомите се ограничават в устната кухина – изтръпване, сърбеж, оток на устни, сърбеж и дразнене в гърлото, небцето и венците, зачервяване на лицето. При консумация на големи количества от даден вид плодове и зеленчуци могат да възникнат и генерализирани симптоми с ринит, конюнктивит, астматичен пристъп.

3.2. Еозинофилен езофагит

Еозинофилният езофагит (EoE) е Th2 медиирано заболяване с хронично еозинофилно възпаление и езофагеална бариерна дисфункция. Дефинира се като хронично, локално,

имуномедиирано заболяване на хранопровода, което клинично се характеризира със симптоми на езофагеална дисфункция, а хистологично – с преобладаващо еозинофилно възпаление. Повечето (50-80%) от пациентите са с атопия. Установява се сенсибилизация или алергия към храни и/или аероалергени. Съпътстващите заболяването състояния включват астма (14-70%), алергичен ринит (40-75%), хранителна алергия (15-43%), индуцирана от храни анафилаксия (5,7-24%), атопичен дерматит (4-60%), периферна еозинофилия (40-50%), повишени серумни нива на IgE (50-60%). EoE може да бъде късна проява на алергичния марш. Клиничните изяви са разнообразни и зависят от възрастта (Таблица 2).

Таблица 2. Клинични симптоми на еозинофилен езофагит според възрастта

Деца	**Подрастващи и възрастни**
Гадене Повръщане Регургитация Коремна болка Болка в гърдите Отказ от храна Невиреене	Дисфагия Засядане на твърда храна Парене в гърдите Болка в гърдите

3.3. Алергичен и алиментарен гастроентерит и колит

3.3.1. Индуциран от хранителни протеини ентероколитен синдром (FPIES)

Най-често се среща в ранна детска възраст. Протича с остро настъпващо, профузно, повтарящо се повръщане и понякога диария. Често симптомите са тежки и могат да доведат до дехидратация и хипотония. Причинява се главно от белтъка на кравето мляко и от соевия протеин във формулите за хранене, както и от някои твърди храни (месо, зърнени храни). След елиминиране на алергена настъпва възстановяване в рамките на до 72 часа. Тази проява на хранителна алергия най-често се преодолява постепенно до 18-24-месечна възраст, но може да продължи и по-дълго. Дотогава храненето се извършва с хипоалергенни млека, като напр. екстензивно хидролизирана формула.

3.3.2. Индуцирана от хранителни протеини ентеропатия

Клинически протича с диария, повръщане, малабсорбция и лош тегловен прираст. За разлика от FPIES, при който повръщането е масивно, при тази форма на ентеропатия то не е така изразено и изхожданията не са кървави. Друга клинична изява е коремната болка. Установява се и хипопротеинемия, която води до периферни отоци. Най-често се среща през първата година от живота, като симптомите започват дни до седмици след контакт с алергена – обикновено краве мляко, соя, яйца, житни продукти. Симптомите преминават до 72 часа след елиминиране на алергена, а ентеропатията се израства към 12-24-месечна възраст при строга елиминационна диета.

3.3.3. Алергичен проктоколит

Въпреки че са описани случаи и при деца на естествено хранене, по-често се среща при изкуствено хранени кърмачета, като тригери са кравето мляко и соята. Протича с ректорагия, при запазено общо състояние и без повръщане. Храненето с хидролизирани млека е ефективно и води до заздравяване на мукозните лезии. Преодолява се след 6-12 месеца при строга елиминационна диета.

4. Респираторни прояви на хранителна алергия

Изолираните респираторни прояви в резултат на хранителна алергия са редки. Най-честата проява е бронхиална астма. Хранителната алергия може да предхожда астмата (атопичен марш) и се счита за рисков фактор, особено при алергия към яйца. Храните, които предизвикват респираторни прояви при поглъщане или инхалиране са: яйца, краве мляко, фъстъци, риба, морски дарове, ядки. Наличието на астма е рисков фактор за фатална, индуцирана от храни анафилаксия.

VII. Диагностика на хранителната алергия

1. Анамнеза

При снемане на анамнеза трябва да се има предвид, че хранителните алергени могат да действат както при поглъщане, така и при контакт и инхалиране. Подробната анамнеза може да насочи към вероятна диагноза и дали се касае за IgE или не-IgE медиирана алергия. Клиничната оценка включва и хранителния статус, растежа и развитието, особено при деца, както и асоциирани атопични заболявания като атопичен дерматит, алергичен ринит и астма.

2. Доказване на сенсибилизация

Определянето на сенсибилизацията е насочено към подозираната храна, но трябва да включва и оценка за съпътстваща и кръстосана сенсибилизация към други храни и аероалергени. Изследването трябва да се извършва с хранителни алергени, които имат отношение към конкретния пациент, неговата възраст и начин на хранене. Научно валидираните методи на изследване са определяне на специфични IgE (sIgE) в серум и кожен тест. И двата начина са метод на избор според техническите и финансови възможности и евентуални противопоказания (напр. прием на някои медикаменти). Двата начина са с висока чувствителност (70-100%) и средна специфичност (40-70%) според вида на изследваната храна. Особено показателни са тези тестове с алергени като фъстъци, яйца, мляко, лешник, риба, скариди и по-малко за соя и житни. Кожният тест с убождане може да се извършва във всяка възраст. За изследване на сенсибилизация към някои храни (напр. плодове, зеленчуци) се провежда нативен прик тест с прясна храна (prick-to-prick).

С изследване на общи IgE не може да се постави диагноза хранителна алергия. Не се препоръчва провеждане на интрадермални кожни тестове поради тяхната ниска специфичност, голяма

вероятност от иритативни реакции и висок риск от системни реакции. Изключение са някои конкретни случаи (напр. alpha-gal синдром). Не се препоръчва провеждане на епикутанно изследване за доказване на хранителна алергия поради липса на стандартизирани тестове и липсващи доказателства за предимство пред прик теста и изследване на специфични IgE.

3. Елиминационна диета

Елиминационната диета с диагностична цел се състои в пълно изключване на подозирания тригер, определен чрез анамнеза и алергологично изследване. Продължителността не трябва да надвишава времето, необходимо за овладяване на симптомите – най-често 2-4 седмици за IgE медиираните и по-дълго за не-IgE медиираните симптоми (напр. до 6 седмици за EoE). Диетата трябва да бъде строго мониторирана, а резултатите внимателно оценени, за да се потвърди или отхвърли диагнозата и да не се допусне ненужна хранителна рестрикция. Когато правилно проведената елиминационна диета не води до подобряване на състоянието, вероятността за алергия към елиминираната храна е малка. След фазата на елиминация следва захранване. Ако няма риск от тежки реакции, това може да се извърши в домашни условия.

4. Орален провокационен тест с храни (ОПТХ)

ОПТХ се извършва за потвърждаване на диагнозата, мониториране на състоянието и доказване на орален толеранс към съответна храна (Таблица 3).

Таблица 3. Индикации за орална провокация с храни

Индикации	**Обосновка:**
Доказване на алергия	- Несигурни данни въпреки детайлната анамнеза и тестове за IgE сенсибилизация - Съмнение за хранителна алергия при неясен причинител въпреки алергологичните тестове (при комплексно хранене)
Доказване на хранителен толеранс	- Определяне на праговата доза за хранителен алерген - Когато алергологичните тестове доказват толеранс, но храната никога не е консумирана и пациент/родител изпитва страх от самостоятелно въвеждане в дома - Очаквана неклинично значима кръстосана реактивност (напр. пациент с sIgE към лешник при силно изразена сенсибилизация към брезов полен). - Ограничения в диетата при подозрение, че една или повече храни предизвикват бавен тип алергична реакция
Мониториране на лечението	- Оценка на очакван придобит толеранс - Клинични проучвания

ОПТХ може да се проведе по отворен или сляп метод – единично- или двойно-сляп тест. В много случаи отвореният тест е достатъчен за поставяне на диагнозата. Двойно-слепият плацебо-контролиран провокационан тест с храна (ДСПКТХ) се счита за златен стандарт за поставяне на диагнозата.

Поради естествената тенденция за придобиване на толеранс към определени храни е необходима периодична преоценка на нуждата от елиминационна диета. При алергия към краве мляко или яйца интервалът за провеждане на ОПТХ е през 6-12 месеца, докато при фъстъци и ядки – през 2 години.

5. Нови методи за диагностика на IgE медиирана хранителна алергия

5.1. Молекулярни диагностични тестове – измерване на sIgE антитела срещу отделни алергенни молекули от дадени храни. Имат потенциала за по-висока специфичност и селективност от серумните IgE тестове.

5.2. Базофилен активационен тест. Има по-висока специфичност (75-100%) и отрицателна предиктивна стойност в сравнение с кожния тест и sIgE, както и висока чувствителност (77-98%) и позитивна предиктивна стойност. Изисква се специализирано лабораторно оборудване.

6. Диагностика на гастроинтестинални не-IgE медиирани прояви на хранителна алергия

При тези прояви на алергия резултатите от изследването на sIgE и кожните тестове са отрицателни. Диагнозата се базира на характерната анамнеза, клинична картина, елиминационна диета до 3 седмици и ОПХТ. Ендоскопското изследване може да докаже наличие на възпаление. Всеки пациент трябва да бъде насочен към алерголог за установяване на тригера и определяне на правилна елиминационна диета, за да се избегнат ненужни по вид и продължителност рестрикции.

7. Диагностициране на EoE

Извършва се в колаборация с гастроентреолог. Включва следните задължителни критерии:

- симптоми на езофагеална дисфункция
- езофагеална еозинофилия ≥ 15 Eo на поле (Eo/hpf)
- изключване на други причини за езофагеална еозинофилия

Алергологичната консултация е необходима поради значимата асоциация между EoE и атопия. Дава възможност за интерпретация и оценка за клинично значима сенсибилизация и определяне на правилен хранителен режим.

VIII. Поведение при хранителна алергия

Лечението на хранителната алергия включва прилагане на краткосрочни интервенции, насочени към повлияване на острата реакция и дългосрочна стратегия за минимализиране на риска от бъдещи прояви.

1. Краткосрочни интервенции за овладяване на остра реакция

1.1. **Анафилаксия** – повече информация в раздел Анафилаксия.
1.2. Остро настъпили **неживотозастрашаващи симптоми**:

H1-антихистамини

Лекарствени продукти:

- Cetirizine – ATC: R06AE07 – филмирани таблетки (10 mg), перорален разтвор
- Loratadine – ATC: R06AX13 – таблетки (10 mg), сироп
- Levocetirizine – ATC: R06AE09 – филмирани таблетки (5 mg), перорален разтвор, сироп
- Desloratadine – ATC: R06AX27 – филмирани таблетки (5 mg), сироп, ородисперсни таблетки (2,5 mg)
- Fexofenadine – ATC: R06AX26 – филмирани таблетки (120 mg и 180 mg)
- Rupatadine – ATC: R06AX28 – таблетки (10 mg), сироп
- Bilastine – ATC: R06AX29 – таблетки (20 mg), сироп, ородисперсни таблетки (10 mg)
- Chloropyramine – ATC: R06AC03 – ампули 2 ml 1%

Системни кортикостероиди

Лекарствени продукти:

- Methylprednisolone – ATC: H02AB04 – лиофилизат (6,31, 15,78, 40, 125, 250 mg) + 7 разтворител за лиофилизационен инжекционен разтвор, таблетки (4, 16 mg)
- Prednisolone – ATC: H02AB06 – таблетки (5 mg).

2. Дългосрочна стратегия

2.1. Елиминационна диета

Избягването на консумацията на конкретната храна е от ключово значение за постигане на контрол при хранителна алергия и води до пълно или почти пълно възстановяване и липса на симптоми. Диетичната рестрикция касае конкретната храна, определена чрез алергологична диагностика и се провежда според хранителните нужди на съответния пациент. Необходимо е системно мониториране на състоянието с оглед установяване на постигнат толеранс.

2.2. Хранене с диетични храни за специални медицински цели

Изборът на формула при деца с хранителна алергия или непоносимост зависи от състоянието:

- Формули на млечна основа. Осигуряват пълноценно хранене, но има риск за развитие на алергия или непоносимост към съдържащото се в тях краве мляко. Не се препоръчват за деца с диагностицирана алергия към белтъка на кравето мляко (АБКМ).

- Соеви формули. Формулите на основата на соя са също алергизиращи. 8-14% от кърмачетата с АБКМ реагират на соя. Тези формули не се препоръчват и за деца с диагностицирана алергия към соя. При алергичен проктоколит или ентероколит, има вероятност от 25 до 60% за реакция на формули от соя, поради което соевите млека не се препоръчват при наличие на гастроинтестинални прояви, независимо от възрастта, както и до навършване на 6-месечна възраст.

- Частично хидролизирани формули. В тях протеините на кравето мляко (суроватка, казеин) са разградени на по-малки елементи. Някои формули съдържат смес от суроватка и казеин, която е частично хидролизирана, докато други могат да съдържат 100% суроватъчен протеин, който е хидролизиран. Тези формули НЕ се използват при бебета с АБКМ.

- Екстензивно хидролизирани формули. Те са първа линия на лечение при деца с АБКМ. В тях казеинът (честа причина за симптомите на алергия) е разградени на по-малки елементи. Около 90% от бебетата с АБКМ понасят тези формули.

- Формули на основата на аминокиселини. Те осигуряват пълноценно хранене на кърмачета, малки деца и по-големи деца, които се нуждаят от допълнителна хранителна грижа. Тези формули са подходящи за деца, които не са в състояние да толерират екстензивно хидролизирани формули. Тъй като тези формули не съдържат интактни протеини, те се понасят от повечето деца. Формулите на основата на аминокиселини са известни и като елементни (elemental) млека.

IX. Обучение и оценка на риска

Обучението на пациент/родители и персонала, отговорен за отглеждане на детето включва предоставяне на информация относно диетичен план, източници на алергени, разпознаване на симптоми и показания за включване на съответен медикамент, вкл. адреналин. Трябва да се познават и кофакторите, които могат да увеличат тежестта на някои индуцирани от храни реакции – физическо натоварване, нестероидни противовъзпалителни средства, алкохол, повишена температура и остри инфекции.

X. Алергенна имунотерапия (АИТ)

Оралната имунотерапия (ОИТ) позволява десенсибилизиране на пациентите към храните, към които са алергични посредством прием на малки количества от хранителния алерген всеки ден и постепенно изграждане на толеранс на организма към храната. Към момента има одобрена за употреба ОИТ, съдържаща фъстъчен протеин като обезмаслен прах от Arachis hypogaea L., показана за лечение на пациенти на възраст от 4 до 17 години с потвърдена алергия към фъстъци (лечението може да продължи при пациенти на 18 и повече години), която трябва да се използва заедно с диета без консулация на фъстъци.

Лекарствени продукти:

- Фъстъчен алерген (Arachis hypogaea) – ATC: V01AA08 – прах за перорално приложение в капсули за отваряне (0.5, 1, 10, 20, 100 mg), прах за перорално приложение в саше (300 mg).

XI. Лечение на еозинофилен езофагит (EoE)

Терапията има за цел подобряване на симптомите и качеството на живот, както и контрол на възпалението за предотвратяване на езофагеалното увреждане в резултат на тъканно ремоделиране. При децата лечението осигурява нормален растеж и развитие. Поведението при EoE включва фармакотерапия, елиминационна диета и ендоскопска дилатация.

1. Медикаментозно лечение

1.1. Инхибитори на протонната помпа – осигуряват хистологична и клинична ремисия при 50% от пациентите

Лекарствени продукти:

- Omeprazole – ATC: A02BC01 – перорална капсула със забавено освобождаване (10 mg; 20 mg; 40 mg), перорална таблетка със забавено освобождаване (20 mg), перорален прах за разтвор със забавено освобождаване (10 mg; 2,5 mg), перорална суспензия (2 mg/ml)
- Esomeprazole – ATC: A02BC05 – перорална капсула със забавено освобождаване (20 mg; 40 mg), перорална таблетка със забавено освобождаване (20 mg), перорален прах за разтвор със забавено освобождаване (10 mg; 2,5 mg; 20 mg; 40 mg; 5 mg)
- Lansoprazole – ATC: A02BC03 – капсула със забавено освобождаване (15 mg; 30 mg)
- Rabeprazole – ATC: A02BC04 – перорална капсула със забавено освобождаване (10 mg; 5 mg), перорална таблетка със забавено освобождаване (20 mg)
- Pantoprazole – ATC: A02BC02 – таблетка със забавено освобождаване (20 mg; 40 mg), перорална суспензия със забавено освобождаване (40 mg)
- Dexlansoprazole – ATC: A02BC06 – капсула със забавено освобождаване (30 mg; 60 mg), перорална дезинтегрираща таблетка със забавено освобождаване (30 mg)

1.2. Кортикостероиди

Локални стероиди за поглъщане (swallowed topical steroids, STS). Най-често се използват budesonide и fluticasone (има проведени проучвания и с mometasone, ciclesonide и beclomethasone). Могат да се прилагат чрез дозиращ инхалатор (metered-dose inhaler, MDI) – с преглъщане след инхалиране, но са разработени и нови форми: budesonide – вискозен разтвор, ородисперсни таблетки, fluticasone – прах, вискозен разтвор, дезинтегриращи таблетки. Изследват се и нови методи за доставяне на лекарствените продукти, които включват EsoCap System (доставяне на лекарството с питейна вода), нишка, отделяща fluticasone и 3D принтиран пръстен с fluticasone.

Лекарствени продукти:

- Budesonide – ATC: A07EA06 – орододиспергиращи се таблетки (1 mg)

1.3. Биологична терапия

Dupilumab е изцяло човешко моноклонално антитяло срещу алфа рецептора на IL-4, което инхибира IL-4/IL-13 сигнализацията и е одобрен за лечение на EoE при хора на възраст 1 година и повече които тежат най-малко 15 kg.

Лекарствени продукти:

- Dupilumab – ATC: D11AH05 – 300 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. Елиминационна диета

2.1. Елементна диета - прием на елементни млека (съдържащи аминокиселини) с периодична провокация с нова храна, последвана от фиброгастроскопско изследване
2.2. Таргетна елиминационна диета въз основа на резултатите от алергологичните тестове
2.3. Емпирична елиминационна диета. Най-често се препоръчва елиминационна шестседмична диета с изключване на шест храни: мляко, яйца, пшеница, соя, фъстъци и морски дарове.

2. Дилатация на хранопровода

Осъществява се посредством дилатация чрез бужиране или ендоскопска пневматична дилатация.

МЕДИКАМЕНТОЗНА СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНОСТ *(МКБ: Z88; L27.0; L27.1; L50.0; L51; L56.0; L56.1)*

I. Определение

Реакциите на медикаментозна свръхчувствителност (drug hypersensitivity reactions, DHR) представляват нежелани реакции към фармацевтични продукти (както към активното, така и към помощните вещества), които клинично наподобяват алергична реакция.

DHR принадлежат към нежеланите лекарствени реакции тип B, които са определени от Световната здравна организация като независим от дозата, непредвидим и вреден отговор към приет в обичайната доза лекарствен продукт. За разлика от тях, реакциите тип A, включително тези, които се дължат на предозиране и фармакологични ефекти, са дозозависими и предвидими. Известна зависимост от дозата е доказана и при някои DHR (напр. нестероидни противовъзпалителни средства – НСПВС, антиепилептични медикаменти), а от друга страна някои са предвидими поради налично придружаващо заболяване (напр. HIV инфекция/синдром на придобита имунна недостатъчност – СПИН, инфекция с Epstein-Barr вирус – EBV) или подобна предишна реакция към същото лекарство и/или клас лекарства.

Единствено имунологично медиираните реакции (напр. чрез образуване на специфични антитела или Т клетки към медикамента) могат да се класифицират като медикаментозна алергия. Като цяло, когато се подозира лекарствена алергия, се предпочита терминът медикаментозна свръхчувствителност, тъй като много често е трудно да се определи участието на определен имунологичен механизъм на базата единствено на клиничната картина, особено при острите състояния.

II. Кратки епидемиологични данни

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР) са причина за 3-6% от хоспитализациите и се наблюдават при 10-15% от хоспитализираните пациенти. DHR са относително редки, като представляват по-малко от 10% от всички НЛР и се срещат при 3-5% от хоспитализираните пациенти. Истинската честота на DHR, включително и на медикаментозната анафилаксия в общата популация, както при деца, така и при възрастни, е неизвестна. Приблизителната заболеваемост от синдром на Стивънс-Джонсън (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), е съответно от 0,4 до 1,2 и от 1,2 до 6 на 1 милион души годишно.

III. Класификация

Клинично DHR се класифицират като реакции от бърз/незабавен и забавен тип в зависимост от времето на настъпване спрямо приема на медикамента.

Бързите DHR обикновено са IgE медиирани и се развиват в рамките на 1-6 часа след последното приложение на лекарството. Най-често това се случва в първия час след първото приложение на

нов медикамент. В голяма част от случаите се представят с изолирани симптоми – уртикария, ангиоедем, конюнктивит, ринит, бронхоспазъм, стомашночревни симптоми (гадене, повръщане, диария, коремна болка) или под формата на анафилаксия или анафилактичен шок.

Забавените DHR могат да възникнат по всяко време след първия час на първоначалното приложение на медикамента. Обикновено се появяват след няколко дни на лечение и често са свързани със забавен Т-клетъчно зависим тип алергична реакция. Макулопапулозните екзантеми (MPE) и уртикарията са най-честите клинични прояви на DHR от забавен тип.
Като цяло, лекарствата могат да индуцират всички видове имунологични реакции, описани от Gell и Coombs, но най-често се срещат IgE- и Т-клетъчно медиирани реакции – съответно типове I и IV (Таблица 1). Някои медикаменти – антиепилептични лекарства и алопуринол, причиняват главно Т-клетъчномедиирани реакции, а други – нервномускулни блокери (NMBA), провокират предимно IgE-медиирани реакции, докато бета-лактамите могат да провокират и двата вида реакции.

Таблица 1. Класификация на медикаментозна алергия

Тип	**Тип имунен отговор**	**Патофизиология**	**Клинични симптоми**	**Типична хронология на реакцията**
I	IgE	Дегранулация на мастоцити и базофили	Анафилактичен шок, уртикария, ангиоедем, бронхоспазъм	В рамките на 1-6 часа след последния прием
II	IgG и комплемент	IgG и комплемент зависима цитотоксичност	Цитопения	5-15 дни след първия прием
III	IgM или IgG и комплемент или FcR	Отлагане на имунни комплекси	Серумна болест, уртикария, васкулит	7-8 дни за серумна болест /уртикария 7-21 дни след първия прием за васкулит
IVa	Th1 (IFN-γ)	Моноцитно възпаление	Екзема	1-21 дни след първия прием
IVb	Th2 (IL-4 и IL-5)	Еозинофилно възпаление	MPE, DRESS	1 до няколко дни след първия прием за MPE; 2-6 седмици за DRESS
IVc	Цитотоксични Т клетки (перфорин,	Разрушаване на кератиноцити, медиирано от CD4 или CD8	MPE, SJS/TEN, пустулозен екзантем	1-2 дни след първия прием за FDE; 4-28 дни за SJS/TEN

	гранзим B, FasL)			
IVd	T клетки (IL8/CXCL8)	Неутрофилно възпаление	AGEP	Обикновено 1-2 дни след първия прием (може и по-дълго)

AGEP - остра генерализирана екзентематозна пустулоза; DRESS - медикаментозна реакция с еозинофилия и системни симптоми; FDE - фиксирана медикаментозна ерупция; MPE - макулопапулозен екзантем; SJS - синдром на Стивънс-Джонсън, TEN - токсична епидермална некролиза.

IV. Патогенеза

1. Алергични DHR от бърз тип

Бързите алергични DHR се развиват в резултат на производството на IgE от антиген-специфични B лимфоцити след сенсибилизация. IgE антителата се свързват с високоафинитетните FcRI рецептори, разположени върху повърхността на мастоцити и базофили, създавайки мултивалентно място за свързване на лекарствения антиген. При последваща експозиция на лекарството, антигенът – обикновено хаптен-протеинов комплекс, води до кръстосано свързване с IgE, което стимулира освобождаването на предварително образувани медиатори (хистамин, триптаза, някои цитокини като TNF-a) и производството на нови медиатори (левкотриени, простагландини, кинини, други цитокини). Преформираните медиатори стимулират реакция в рамките на минути, докато последващата възпалителна компонента се развива след няколко часа – времето, необходимо за протеинов синтез и привличане на имунни клетки. Бета-лактам-медиираната анафилаксия е най-добре дефинираната алергична DHR от бърз тип.

2. Алергични DHR от забавен тип

Повечето забавени алергични DHR се медиират от T лимфоцитите. При тях най-често се засяга кожата, но може да бъде ангажиран всеки орган. Едно и също лекарство може да доведе до различни клинични симптоми и прояви при различните индивиди, дори да се прилага в еднаква доза и по един и същи път. Към момента все още липсват точни данни относно това как се преработва медикамента, но въз основа на имунното пептидно разпознаване, може да се предположи, че дендритните клетки първоначално обработват лекарството, като антигенът се интернализира и транспортира до регионалните лимфни възли. Следва предстявянето му на наивните T клетки. Антиген-специфичните T клетки мигрират към таргетните органи и при последваща експозиция се активират и секретират цитокини, които регулират отговора и цитотоксини (перфорин, гранзими и гранулизини), които водят до тъканно увреждане. Някои лекарствени антигени могат директно да стимулират патоген-специфичните T клетки, като по този начин се избягва необходимостта от първоначална преработка от дендритните клетки.

3. Неалергични DHR

Предполагаемите патомеханизми включват:

- неспецифично освобождаване на хистамин от мастоцити или базофили (опиати, радиоконтрастни вещества, ванкомицин)
- натрупване на брадикинин (инхибитори на ангиотензинконвертиращия ензим)
- активиране на комплемента (протамин)
- повлияване на арахидоновия метаболизъм (аспирин и НСПВС)
- фармакологично действие на някои вещества, индуциращи бронхоспазъм (бета-блокери, серен диоксид, освободен от фармацевтични съставки, съдържащи сулфити).

4. Рискови фактори за развитие на медикаментозна алергия

Развитието на DHR е невъзможно да се предскаже с определена сигурност, но съществуват някои фактори, свързани с медикамента или с индивида, които увеличават вероятността от поява на такава реакция (Таблица 2).

Таблица 2. Рискови фактори за развитие на медикаментозна алергия

Фактори, свързани с медикамента
• Вид на лекарството • Степен на експозиция (доза, продължителност, честота) • Начин на приложение • Кръстосана сенсибилизация
Фактори, свързани с индивида
• Възраст и пол • Генетични фактори (тип HLA, фенотип на ацетилатор) • Съпътстващо заболяване (EBV, HIV, астма) • Предишна лекарствена реакция • Синдром на множествена алергия

4.1. Фактори, свързани с медикамента

Вид на лекарството

На практика всяко лекарство може да доведе до развитие на DHR, като най-честите причинители са пеницилини, аспирин и сулфонамиди, които са причина за над 80% от алергичните лекарствени реакции (Таблица 3). Приблизително 1-3% от пациентите, лекувани с пеницилин, проявяват някакъв вид DHR.

Таблица 3. Медикаменти, причиняващи често DHR

- Аспирин и други НСПВС - Пеницилини и цефалоспорини	- Седативни средства - Антиконвулсанти - Анестетици (локални и общи)	- Йод-съдържащи контрастни вещества - Антисеруми и ваксини

- Сулфонамиди - Антитуберкулозни средства - Нитрофурантоин - Антималарийни средства - Гризеофулвин	- Фенолфталеин - Антипсихотични транквилизанти - Антихипертензивни средства - Антиаритмични средства (хинидин, прокаинамид)	- Адренокортикотропен хормон (АСТН), инсулин - Тежки метали (злато) - Алопуринол - Пеницилами н - Тиреостатици

Степен на експозиция (доза, продължителност, честота)

Периодичните курсове с умерени дози на дадено лекарство в най-голяма степен предразполагат към сенсибилизация, а продължителното лечение без свободни интервали е по-малко вероятно да провокира DHR. Честотата на алергичните реакции към пеницилин при пациенти на дългосрочна профилактика, е изключително ниска. По време на единичен курс на лечение, вероятността от реакция е по-голяма през първите две или три седмици от терапията.

Начин на приложение

Топикалното приложение е свързано с висока честота на сенсибилизация и трябва да се избягва при определени медикаменти, особено върху възпалена кожа (пеницилин и сулфонамиди вече не се използват локално). Пероралният прием обикновено е по-безопасен от парентералния път, но са наблюдавани тежки реакции и след такъв начин на приложение. Интравенозният път се счита за най-слабо сенсибилизиращата форма на парентерално приложение, въпреки че може да е свързан с много тежки анафилактични реакции.

Кръстосана сенсибилизация

При налична сенсибилизация към дадено лекарство съществува вероятност за реактивност или към медикаменти с много близка химична структура, или към имунохимично подобни метаболити. Вероятността за кръстосана сенсибилизация варира значително при отделните индивиди и често е невъзможно да се предвиди.

4.2. Фактори, свързани с индивида

Възраст и пол

Някои DHR са по-редки при деца и пациенти в напреднала възраст, вероятно поради незрялост или инволюция на имунния отговор. Кожните лекарствени реакции са по-често срещани при жените, но липсва зависимост от възрастта. Разликите по отношение на възрастта и пола не са съществени и не следва да са определящи фактори при избора на терапия.

Генетични фактори (тип HLA, фенотип на ацетилатор)

DHR се наблюдават само при малък процент от пациентите, лекувани с дадено лекарство. Множество фактори, както генетични, така и от околната среда, предпразполагат определени индивиди да развият DHR към съответното лекарство. Наличието на атопия не е рисков фактор за лекарствена алергия, въпреки че пациентите с неконтролирана астма може да са по-склонни към тежки реакции. DHR включват както имуно-, така и неимуномедиирани механизми, със силно генетично взаимодействие при някои алергични DHR от забавен тип. При бързия тип DHR е наблюдавана слаба асоциация с полиморфизмите на някои цитокинови гени и бета-лактам-индуцираната анафилаксия.

Съпътстващи заболявания (напр. EBV, HIV, астма)

Съпътстващите състояния могат да повлияят на развитието на DHR, тъй като променят метаболитните пътища и предизвикват вариации в имунологичните отговори към лекарствата. Така например, от една страна вирусните инфекции са една от най-честите причини за кожни обриви, а от друга – вирусите могат да взаимодействат с лекарства, което да провокира появата на екзантем, напр. при прием на ампицилин и EBV инфекция, както и тежки реакция при лекарствено свързана еозинофилия със системни симптоми (DRESS).

Предходна експозиция

Пациентите, които имат анамнеза за DHR в миналото, са по-склонни към развитие на чувствителност към нови лекарства, като особено внимание трябва да се обърне на възможната кръстосана сенсибилизация и реактивност.

V. Клинична картина

Бързите DHR обикновено се проявяват под формата на изолирана уртикария, ангиоедем, ринит, конюнктивит, бронхоспазъм, стомашночревни симптоми (гадене, повръщане, диария) или анафилаксия (анафилактичен шок).

Уртикария, ангиоедем и анафилаксия

Уртикарията се характеризира с внезапна поява на обриви, със или без ангиоедем, които са с преходен характер, като обривите изчезват обикновено в рамките на 24 часа, но е характерна рецидивиращата им поява. Ангиоедемът често засяга лицето (устни, клепачи) и половите органи, но също и букалната мукоза, език, ларинкс и фаринкс. Може да се придружава от болка и затопляне, вместо сърбеж. Преминаването му е по-бавно, отколкото това на уртиките и може да продължи няколко дни. Едновременната поява на уртикария и ангиоедем се наблюдава в около половината от случаите. Уртикарията и ангиоедемът могат да бъдат придружени от системни прояви (обикновено от страна на сърдечносъдовата или респираторната система), което се определя като анафилаксия и може да доведе до респираторен колапс, шок и смърт. Свързаните с медикаменти уртикария, ангиоедем или анафилаксия обикновено започват в рамките на 1 час след приема на съответното лекарство. Въпреки това, самостоятелното развитие на ангиоедем

(без уртикария), като страничен ефект на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим може да появи след месеци или години на прием, въпреки че това не е истинска „хиперсензитивна реакция“.

Бавните DHR най-често засягат кожата и се проявяват под формата на уртикария, макулопапулозен екзантем (MPE), фиксирана медикаментозна ерупция (FDE), васкулит, булозни състояния – токсична епидермална некролиза (TEN), синдром на Стивънс-Джонсън (SJS), генерализирани булозни фиксирани медикаментозни ерупции, DRESS, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), симетричен интертригинозен и флексурален екзантем, свързан с медикамент (SDRIFE). Вътрешните органи могат да бъдат засегнати самостоятелно или едновременно с кожата (DRESS, васкулит, SJS/TEN), с възможно развитие на хепатит, бъбречна недостатъчност, пневмонит, анемия, неутропения и тромбоцитопения.

Булозни екзантеми

Малки изолирани везикули и пустули могат да се развият при всеки MPE. По-тежките булозни състояния включват SJS и TEN, които се считат за различни по тежест варианти на едно и също състояние – епидермална или епителиална некролиза (EN) и трябва да бъдат разграничавани от erythema multiforme major (EMM). SJS/TEN са най-често медикаментозно индуцирани, като обикновено започват с малки блистери, появяващи се върху ливидни макули и атипични плоски таргетирани лезии, които са широко разпространени и обикновено преобладават в областта на трункуса. В началото кожата може да бъде болезнена. Булозните лезии се развиват бързо, често в рамките на 12 часа, както по кожата, така и по мукозните мембрани (орална, носна, конюнктивална, генитална, анална). Състоянието е с тежко протичане, пациентите често са фебрилни. Зоната на сливащи се були, водещи до свличане на кожата е <10% (както се изчислява при изгаряния) от общата телесна повърхност при SJS, 10-30% при припокриване на SJS/TEN и >30% при TEN. Симптомът на Nikolsky е положителен (при леко странично разтягане на кожата около була или везикула се наблюдава свличане на епидермиса). Смъртността е висока (9% при SJS, 29% при припокриване на SJS/TEN, 48% при TEN) и зависи главно от възрастта на пациента и степента на свличане на кожата. Обичайният период от време между първата доза на медикамента и началото на SJS/TEN е 4 дни до 4 седмици, но може да бъде и до 8 седмици за лекарствата с дълъг полуживот. Медикаментите, които най-често са причина за развитие на SJS/TEN са алопуринол, антибактериални сулфонамиди, включително сулфасалазин, някои антиепилептични средства (карбамазепин, ламотрижин, фенобарбитал, фенитоин), антиретровирусни средства (невирапин) и НСПВС (оксиками).

Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)

AGEP се характеризира с внезапна поява на дисеминирани, нефоликуларни, малки стерилни пустули, на фона на широко разпространен конфлуиращ екзантем. Най-често засегнати са областите на кожни гънки и трункус. Може да се наблюдава сливане на пустулите, на места с повърхностно свличане на кожата, което погрешно да се диагностицира като прогресия към SJS/TEN. Пациентите са с фебрилитет, левкоцитоза с неутрофилия и по-рядко лека еозинофилия

в периферната кръв. Обикновено липсва засягане на вътрешните органи, но понякога е възможно при по-възрастни пациенти. Резолюцията на обривите е свързана с типична постпустулозна десквамация и понякога интензивно излющване. Смъртността е около 4% и засяга основно по-възрастни пациенти. Лекарства с висок риск за AGEP са аминопеницилини, цефалоспорини, макролиди и други антибиотици, но също така тербинафин, хидроксихлороквин и дилтиазем. Реакцията обикновено се развива 1-2 дни след началото на системно приложение на антибиотици, но за някои медикаменти е необходимо повече време (до 11 дни), например дилтиазем.

Медикаментозна реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)

DRESS представлява тежко състояние, което често започва с развитие на MPE и засяга вътрешните органи. Типичен за DRESS е еритематозният централен лицев оток. Почти винаги се наблюдава фебрилитет, неразположение и лимфаденопатия. В периферната кръв често се откриват еозинофилия, левкоцитоза и атипични лимфоцити. Възможно е да се наблюдават агранулоцитоза и анемия. Засягането на вътрешните органи най-често се проявява с хепатит, нефрит, пневмонит, колит, панкреатит или артрит. Обривът обикновено се появява относително късно след първата доза на лекарството (2-12 седмици). DRESS обикновено възниква по време на първия продължителен прием на заподозряното лекарство. Смъртността (2%) обикновено е свързана с чернодробна недостатъчност. Лекарства с висок риск за развитие на DRESS са антиепилептични средства (карбамазепин, ламотрижин, фенобарбитал, фенитоин), миноциклин, алопуринол и дапсон. Алопуринол и карбамазепин са причина за DRESS в 38% от случаите.

Симетричен интертригинозен и флексурален екзантем, свързан с медикамент (SDRIFE)

SDRIFE е специфичен подвид на MPE с характерен модел на разпределение, включващ флексуралните и интертригинозни области. Характеризира се с рязко ограничен еритем в перигениталните и перианални области, както и в аксилите и други телесни гънки. Мъжете са по-често засегнати от жените. Възможно е наличие на единични пустули и припокриване със симптомите на AGEP. Пациентите обикновено са без системни симптоми. Преминаването на екзантема често се последва от излющване. Основните причинители на SDRIFE са аминопеницилините.

Макулопапулозен екзантем (MPE)

MPE е една от най-честите прояви на DHR. MPE обикновено се развива между 4 и 14 дни след започване на нов медикамент, но може да се появи в рамките на няколко часа след началото, както и няколко дни след спиране на приема на медикамента. Лезиите са представени основно от еритематозни макули и инфилтративни папули. Трункусът и проксималните крайници са най-често засегнати със симетрично разпределение. Обширният екзантем може да генерализира и конфлуира под формата на еритродермия. Докато в началните фази обикновено липсва десквамация, излющването е често в по-късния стадий на изчистване. Лигавиците обикновено не са засегнати. Сърбежът е типичен симптом. Понякога може да се наблюдава и фебрилитет и

системно засягане (много леки). Екзантемът с макули и папули може да бъде начална проява на тежки DHR (DRESS, SJS/TEN), които обикновено се развиват в рамките на 48 часа.

Синдром на множествена лекарствена свръхчувствителност

Характеризира се с непоносимост към три или повече нито структурно, нито фармакологично свързани лекарства без потвърждение за връзка на оплакванията с дадения медикамент при провеждане на тестове, включително и провокационни проби.

Признаци за потенциално развитие на тежки DHR

Поведението при пациент с предполагаема DHR в остра фаза включва следните стъпки:

- Пълна анамнеза за приетите лекарства (вид, доза, продължителност)
- Детайлно описание на симптомите (вид, начало, локализация и еволюция)
- Подробен преглед на кожата и лигавиците (включително уста, очи и гениталии)
- Активно наблюдение за признаци за потенциално развитие на тежки DHR чрез клинично проследяване и лабораторни параметри. Ако са налице симптоми, насочващи към развитието на тежки DHR, заподозрените лекарства трябва да бъдат спрени веднага (Фигура 1).

Фигура 1. Симптоми, предполагащи развитието на тежки кожни и/или системни реакции

Алармиращи сигнали	Незабавно да се потърсят следните симптоми

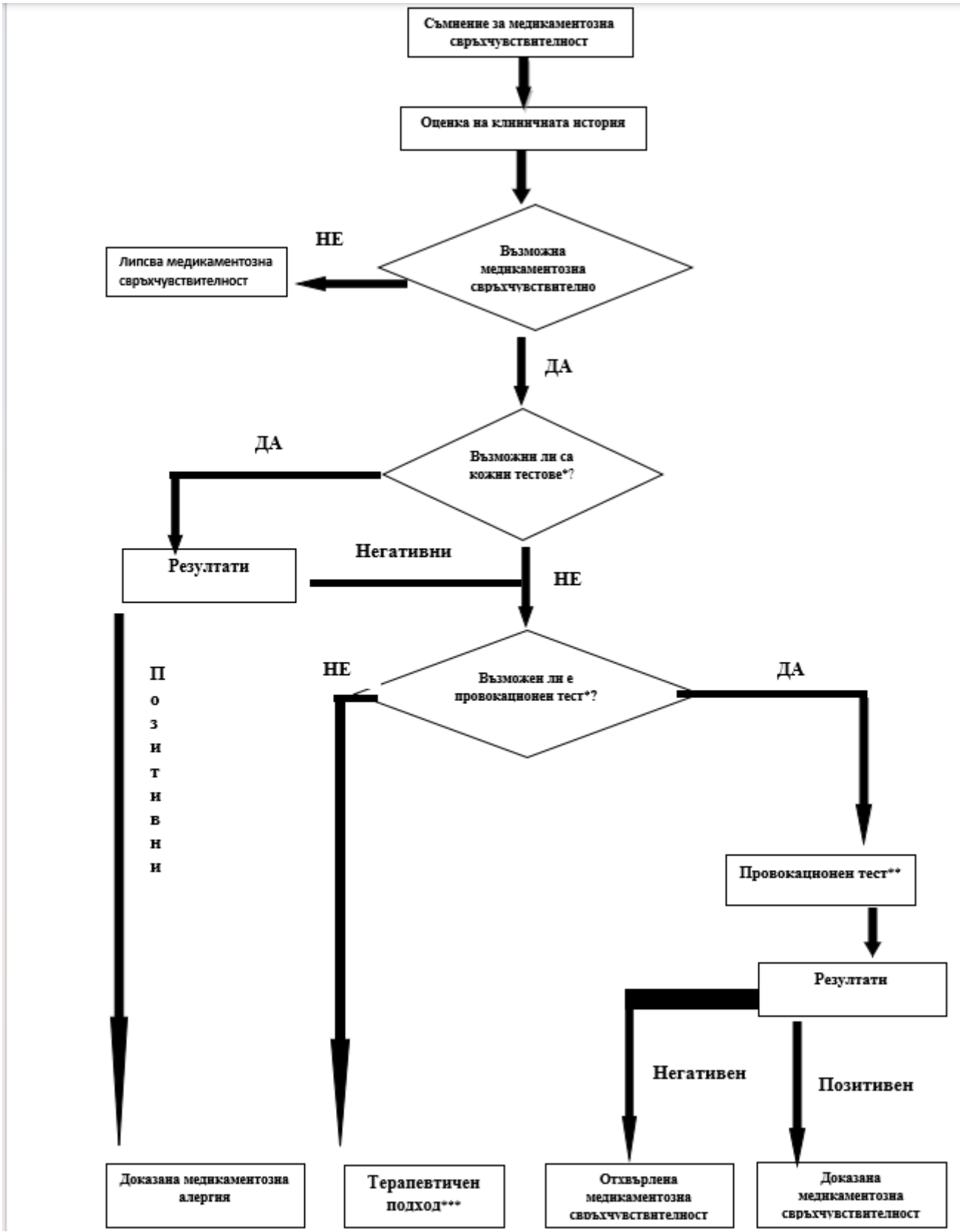
	Симптоми, резултати	**Диагноза**
- Внезапна поява на симптоми от множество системи (респираторна, кожа, лигавици)	Понижено артериално налягане	Анафилактичен шок
- Инспираторна диспнея **- Дисфония** **- Сиалорея**		Ларингеален оток
- Болезнена кожа **- Атипични таргетирани лезии** **- Лигавични ерозии**	- Кожни везикули, були - Симптом на Николски - Кръвна картина (левкопения, тромбоцитопения) - Бъбречна функция (повишени креатинин и урея)	SJS/TEN

- Фебрилитет >38.5 С **- Засягане на кожата >50%** **- Централн лицев оток**		- Лимфаденопатия (≥2 локации) - Кръвна картина (еозинофилия, атипични левкоцити) - Чернодробна функция (повишени трансаминази) - Протеинурия		DRESS
- Пурпурни инфилтративни папули **- Некроза**		- Кръвна картина (изключване на тромбоцитопения) - Бъбречна функция (повишени креатинин и урея, протеинурия)		Васкулит

VI. Диагноза

Диагностицирането на DHR се основава на задълбочена клинична анамнеза, клинични прояви, стандартизирани кожни тестове, тестове in vitro и провокационни тестове с медикаменти (Фигура 2). Окончателната диагноза е необходима с цел въвеждане на подходящи превантивни мерки. Неправилната диагноза може да има последици при избора на терапия за съответния пациент, което да бъде много по-опасно, отколкото провеждането на всички диагностични тестове в насока DHR. Скринирането на пациенти без анамнеза за алергични реакции към медикаменти не се препоръчва.

Фигура 2. Алгоритъм за оценка на DHR



*Наличните към момента биологични тестове за диагностика на DHR са с ниска чувствителност. **При липса на

контраиндикации. ***При липса на алтернативи (NMBA, химиотерапевтици), повторното приложение на медикамента е възможно при внимателно наблюдение, след премедикация и/или десенсибилизация

Препоръчва се провеждане на диагностика при:

- Анамнеза за предишна DHR, при необходимост от лечение с дадения медикамент и липса на ефективен аналог от друга, структурно несвързана група и при положително съотношение риск/възможна полза:
- Анамнеза за предишни тежки DHR към други лекарства

Не се препоръчва провеждане на диагностика при:

- Липса на причинно-следствена връзка: несъвместима симптоматика, несъвместима хронология, при прием на същия медикамент след дадената реакция, без развитие на симптоми, при реакция, без прием на медикамента, алтернативна диагноза (хронична уртикария)
- Провокационни тестове с медикамента не се провеждат при анамнеза за тежка реакция (неконтролируеми или животозастрашаващи реакции)

Специфичната алергологична диагностика трябва да се извърши 4-6 седмици след пълното преминаване на всички клинични симптоми.

1. Кожни тестове

Диагностичната стойност на кожните тестове все още не е напълно изяснена при DHR. Трябва да бъдат съобразени с предполагаемия патогенетичен механизъм. Кожните тестове с убождане (prick test) и интрадермалните проби са особено важни за реактивните хаптени, тъй като доказват IgE-зависим механизъм. При бърз тип DHR, прик тестът се препоръчва за първоначален скрининг. При отрицателен резултат се преминава към интрадермални проби, които имат по-висока чувствителност. Те трябва да се провеждат с интравенозната или инжекционна форма на дадения медикамент. Имат добра диагностична стойност при бърз тип DHR, провокирани от b-лактамни антибиотици, невромускулни блокери (NMBA), платинови соли и хепарини, но умерена до ниска за повечето други лекарства. За да се демонстрира Т-клетъчно-зависим механизъм при забавения тип DHR се провежда епикутанно тестуване (patch test) и/или по-късно отчитане на интрадермалните тестове.

2. Провокационни тестове

Провокационните тестове с медикаменти (drug provocation test, DPT) са златен стандарт в диагностиката на DHR. Те са последната стъпка в диагностичния алгоритъм поради възможните рискове и се прилагат основно, за да се отхвърли DHR при пациенти, при които всички останали тестове са отрицателни. Трябва да се извършват най-рано 1 месец след DHR, като се използва същото лекарство, както при първоначалната реакция или алтернативен медикамент. DPT е с

най-висока чувствителност, но трябва да се извършва под наблюдение и готовност за реакция при настъпване на сериозни реакции.

3. Биологични тестове

Към момента липсват биологични тестове с висока чувствителност за диагностика на медикаментозна алергия (с изключение на главните и малки детерминанти на пеницилин G).
В случаи на остри реакции, измерването на нивото на хистамин или триптаза в кръвта може да потвърди участието на базофили и мастоцити, независимо от причината за дегранулацията. Базофилният активационен тест - флоуцитометрично определяне на ин витро алерген-специфична активация/дегранулация на базофили е валидиран за някои медикаменти.
Метод за диагностика е и LTT - лимфоцит трансформационен тест.
За доказване на индуцирани от лекарства тип II и III алергични реакции в специализирани центрове могат да се проведат тест на Кумбс, in vitro тест за хемолиза, определяне на фактори на комплемента и циркулиращи имунни комплекси. Изследването на генетични маркери е уместно, тъй като са установени няколко силни генетични асоциации между експресия на определен HLA алел и склонността за развитие на някои специфични форми на DHR.

VII. Диференциална диагноза

Таблица 4. Диференциална диагноза на DHR

IgE медиирана лекарствена алергия	Не-IgE медиирани реакции
- Карциноиден синдром - Ухапване/Ужилване от насекоми - Мастоцитоза - Астма - Хранителна алергия - Скомброиден синдром - Латекс алергия - Инфекции (EBV, хепатит A, B, C, паразитози)	- Стафилококов синдром на изгорената кожа и синдром на токсичен шок - Еритема мултиформе, основно еритема мултиформе майор - Микоплазмена инфекция - Булозен системен лупус еритематоздес - Паранеопластичен пемфигус - Псориазис - Болест на Still - Болест на Kawasaki - Вирусни инфекции - Ухапване/Ужилване от насекоми

VIII. Алгоритъм на лечение

Остри лекарствени реакции

Анафилаксията трябва да се лекува според приетите правила (посочени в съответния раздел)и всички подозирани лекарства трябва да бъдат спрени. Когато са налице реакции, различни от анафилаксията, предполагаемите лекарства трябва да бъдат спрени, ако рисковете от

продължаване на приложението им надвишават ползите и винаги при симптоми насочващи към развитието на потенциално опасни и тежки реакции.

Индивидуални превантивни мерки

Необходимо е вписването на алергията към даден медикамент в медицинските документи на пациента, изготвянето на списък с лекарства, които да се избягват, както и такива, които могат да се използват като алтернатива. Преди издаването на рецепта за даден медикамент, както и преди оперативни интервенции, е необходима подробно обсъждане.
Превантивни мерки чрез премедикация (напр. бавно инжектиране на медикамента с оглед наблюдение за реакции на DHR и предварително лечение с глюкокортикостероиди и H1-антихистамини) са полезни главно за неалергични DHR (например към ванкомицин, някои NMBA, йод-съдържащи контрастни средства и химиотерапевтици). Кортикостероидите и H1-антихистамините не профилактират надеждно развитието на IgE-зависима анафилаксия.
Освен прекратяване на приема на предполагаемото лекарство, лечението на DHR включва:

Лечение на IgE-медиирани реакции:
Леки, кожни реакции: антихистамини
Сериозни реакции (анафилаксия): терапията включва всички стъпки както при лечение на анафилактичен шок (описано в раздела)

Лечение на не-IgE-медиирани реакции
Леки реакции: антихистамини, топикални кортикостероиди
Тежки реакции:
SJS/TEN: Обикновено лечението се провежда в интензивно отделение или в клиника по изгаряния и налага мултидисциплинарен подход. Терапевтичното поведение включва:
-Поддържане на телесната температура-необходимо е пребиваване в стая с температура 30-32 С, поради нарушената регулация на телесната температура
-Заместване с интравенозни течности (кристалоиди) и хранителни вещества
-Болкоуспкояващи медикаменти
-Стерилна обработка и подръжка на засегнатите кожни и лигавични повърхности, като могат да се прилагат топикални антисептици.
-Редовно проследяване за развитие на бактериална инфекция, особено стафилококова и грам негативна; профилактичното приложение на антибиотици не се препоръчва
Кортикостероиди: Ролята на приложението на системни кориткостеориди при лечението на SJS/TEN все още е противоречива. Някои автори назначават високи дози КС за кратък период в началото на реакцията, обикновено преднизолон 1-2 мг/кг/дневно за 3-5 дни. **Интравенозен имуноглобулин (IVIG):** Според някои проучвания, това е най-често прилагания медикамент за лечение на SJS/TEN; Обикновено се прилага в доза 1-3 г/кг/дневно и има добри резултати, особено при подобряване на реепителизацията на кожата. Доказателствата обаче остават противоречиви, като не влиае върху смъртността.

Циклоспорин: Малки серии от случаи с циклоспорин прилаган в доза 3 мг/кг/дневно, демнострират намалена смъртност Противопоказания за приложението му е бъбречната недостатъчност. Необходими са повече данни.
Други: Циклофосфамид, плазмафереза, анти-TNF-α моноклонални антитела (etanercept, infliximab), гранулоцит-колония стимулиращ фактор (G-CSF), интравенозен N-ацетилцистин са прилагани в единични случаи или серии с малко на брой пациенти с различни резултати. Необходими са по-големи проучвания.
DRESS: Системните кортикостероиди обикновено се прилагат при по-тежки случаи, Има данни, че циклоспоринът може да е ефективна алтернатива за лечение на DRESS. Допълнителната терапия може да включва интравенозен имуноглобулин, плазмафереза, имуномодулаторни лекарства като циклофосфамид, микофенолат и ритуксимаб. Лечението на кожния обрив обикновено включва топикални кортикостероиди, емолиенти, антихистамини. При необходимост - заместване с електролити, течности, хранителни вещества, а при наличие на вторична инфекция, следва да се приложат антибиотици.

Десенсибилизация

Десенсибилизацията с медикамент се определя като индукция на временно състояние на клинична толерантност към съединение отговорно за развитието на DHR. Трябва да се има предвид когато медикаментът е от съществено значение, не съществуват алтернативи или лечението с тях е незадоволително, както при следните случаи : сулфонамиди при ХИВ-инфектирани пациенти, алергия към хинолони при някои пациенти с муковисцидоза, тежки инфекции и алергия към b-лактами, антитуберкулозни лекарства, алергия към ваксина срещу тетанус, хемохроматоза с алергия към десфероксамин, алергия към таксани и химиотерапевтични средства базирани на платинови соли, моноклонални антитела използвани при някои хематологични и нехематологични неоплазми, свръхчувствителност към НСПВС и аспирин при пациенти, които имат необходимост от тези лекарства с оглед терапия на сърдечно или ревматологични заболяване.
Няма общоприети протоколи за десенсибилизация с лекарства провокиращи DHR.

Поведение при най-честите DHR.

Пеницилин

Пеницилинът е най-честата лекарствена алергия, засягаща приблизително 3-10% от пациентите лекувани с него. За пациенти с алергия към пеницилин лечението следва да се ограничи до непеницилинови агенти. Карбапенемите (например имипенем) не проявяват значителна степен на кръстосана реактивност с пеницилин и могат да се прилагат, но с повишено внимание, след отрицателен кожен тест със съответния карбапенем. Монобактамите,като азтреонам обикновено се понасят добре от пациенти с алергия към пеницилин, с изключение на тези с предходна алергична реакция към цефтазидим. Приложение на цефалоспорини от второ или трето поколение също може да се има предвид, тъй като е доказано, че степента на кръстосана реактивност между тях и пеницилина е по-ниска, отколкото с тези от първо поколение.
При анамнеза за алергия към пеницилин е необходимо провеждането на кожни проби. Ако пеницилинът се счита за абсолютно необходим при пациент с алергия към него, трябва да се обмисли десенсибилизация и процедурата трябва да се извършва само под лекарско наблюдение в болнични условия.

Цефалоспорини

Най-честите алергични реакции към цефалоспорини са макулопапулозните обриви и лекарствена треска; уртикарията не е честа, а анафилаксията е рядка. Положителните кожни тестове за пеницилин са свързани с по-голяма вероятност от алергични реакции към цефалоспорини от първо поколение. Тази кръстосана реактивност обаче се основава на резултати от кожните тестове, а не на базата на провокации. Ограничена е кръстосанта реактивност между цефалоспорини от второ и трето поколение и пеницилини, особено аминопеницилини.

Сулфонамиди

Сулфонамидите често са свързани със забавен тип реакции като MPE, SJS и TEN. Пациентите, заразени с HIV, са изложени на повишен риск от развитие на кожни реакции към сулфонамидите, което вероятно е свързано с имунологични фактори и честия прием на тези антибиотици. При нужда е е уместно провеждането на десенсибилизация.

Тъй като химичната структура на не-антибактериални сулфонамиди (напр. тиазидни диуретици, някои НСПВС и антиконвулсанти) е различна от тази на антибактериалните,вероятността за кръстосана реактивност е малкаи обикновено могат безопасно да се прилагат при пациенти с анамнеза за алергия към сулфонамиди. Изключение прави сулфасалазинът, който при разграждане в стомашно-чревния тракт се превръща в сулфапиридин, придобивайки ароматна имуногенна структура като сулфаметоксазола.

Радиоконтрастни вещества

Радиоконтрастните вещества са свързани както с алергични, така и с псевдоалергични реакции. Честотата на реакциите, включително тежки, животозастрашаващи, изглежда е по-ниска при не-йонните спрямо йонни агенти. Псевдоалергичните реакции към радиоконтрастните вещества обикновено могат да бъдат предотвратени чрез премедикация, която включва орални кортикостероиди и H1-антихистамини. При такива обстоятелства трябва да се използват контрасти с ниска осмоларност.

Локални анестетици

Истинските алергични реакции към локалните анестетици (напр. новокаин, лидокаин) са изключително редки; реакциите обикновено се дължат на други съставки в лекарството, като консерванти. Въпреки това, ако симптоматиката е в съответствие с възможна бърза, IgE-медиирана (тип I) реакция, е уместно провеждането на кожни тестове и приложение на локални анестетици без епинефрин и/или без консерванти.

Ацетилсалицилова к-на (аспирин)/ НСПВС

Ацетилсалициловата киселина (ASA) и НСПВС могат да предизвикат както истински алергични, така и псевдоалергични реакции, включително обостряне на подлежащи заболявания като астма, уртикария, ангиоедем. Селективните COX-2 инхибитори почти никога не предизвикват реакции и обикновено могат да се приемат безопасно от пациенти със свръхчувствителност към ASA / НСПВС. Десенсибилизация с аспирин може да се обмисли и при аспирин-обострената респираторна болест. Истинските алергични реакции към НСПВС обикновено са специфични за лекарството и поради това пациентите, често са в състояние да понасят други НСПВС.

Реакции към моноклонални антитела (mAb)

mAbs са протеини с присъща имуногенност. Реакциите на свръхчувствителност към mAbs, които могат да варират по тежест от леки до животозастрашаващипредставляват ескалиращ клиничен проблем, тъй като тези биологични препарати все повече се използват за лечение на различни

възпалителни, автоимунни и злокачествени заболявания. Рискът от развитие на реакции към mAb зависи от хуманизацията на mAb (т.е. напълно човешки mAbs се считат за по-малко имуногенни от хуманизирани или химерни mAbs, които съдържат променливи количества последователности от миши произход), вида на произведения в отговор имуноглобулин (т.е. IgE срещу IgG), активирането на комплемента и наличието на адюванти и помощни вещества. Докато повечето реакции на свръхчувствителност към mAb се дължат на освобождаване на цитокини, на фона на липсваща имунна специфичност (напр. треска, главоболие, болки в гръдния кош /гърба, повишено кръвно налягане, стомашно-чревни симптоми), възникването на имуноспецифични реакции на свръхчувствителност също е възможно, като те могат да се припокрият с неимунни механизми, което води до комплексни клинични прояви. Трябва да се отбележи, че реакциите, дължащи се на освобождаване на цитокини, обикновено се появяват при първото приложение на mAb и обикновено отзвучават бързо с последващи експозиции.
При IgE-медиирани реакции кожните тестове могат да бъдат положителни и /или триптазата може да бъде повишена по време на реакцията. IgG-медиирани реакции са наблюдавани при многократно излагане на инфликсимаб. Кожните тестове са отрицателни.
Най-честата проява на бавния тип реакция на свръхчувствителност към mAbs е подобната на серумна болест реакция с васкулитни прояви (напр. треска, неразположение, артралгия / артрит, болка в челюстта, еритематозен или уртикариален обрив, пурпура и конюнктивална хиперемия). Обикновено се появява 5-7 дни след инфузията. Инфликсимаб и абциксимаб могат да провокират появата на MPE. mAbs могат да са причина за развитието на SDRIFE, SJS и TEN.
При поява на тежки реакции на свръхчувствителност към mAbs, е необходимо назначаването на алтернативно лекарство, когато е възможно. Например, панитумумаб може да замести цетуксимаб при пациенти с алергични реакции, медиирани от IgE антитела към алфа-гал. Десенсибилизацията е показана само когато mAb се счита за терапия от първа линия и е противопоказана при тежки бавни реакции на свръхчувствителност, включително реакции, подобни на серумна болест.

IX. Заключение.

Медикаментозната свръхчувствителност е често срещан клиничен проблем; консултацията с алерголог е важна с оглед правилното диагностициране и подходящо поведение. Диагнозата е базирана на детайлната анамнеза, физически преглед, кожни тестове и в някои случаи-провокационни тестове.
Основен принцип при лечението на лекарствена алергия е избягването на даденото лекарство и заменянето му с алтернативни медикаменти, които не са структурно свързани, когато това е възможно. При избора на алтернативни лекарства трябва да се вземе предвид възможността за кръстосаната реактивност. Ако даденото лекарство, няма подходяща алтернатива, може да се обмисли провеждането на десенсибилизация.

АЛЕРГИЧЕН КОНТАКТЕН ДЕРМАТИТ *(МКБ-10: L23)*

I. **Определение**
Алергичният контактен дерматит (АКД) е форма на контактен дерматит в резултат на хиперсензитивна кожна реакция от забавен тип, предизвикана от контакт със субстанции с ниско молекулно тегло.

II. Епидемиология
След иритативния, АКД е вторият по честота вид контактен дерматит. 20% от населението на Европа е засегнато от контактна алергия към една или повече от близо 30-те най-значими и чести субстанции, предизвикващи заболяването.

III. Класификация

Контактен дерматит	Контактна, полиморфна възпалителна реакция, възникнала в резултат от контакт с химични, физични или биологични агенти от околната среда	
	Иритативен	Най-честата форма на КД. Директна увреда на епидермиса от дразнещите субстанции. Няма предварителна сенсибилизация. Клинично се проявява в първите няколко часа след контакта. Клиничната картина зависи от концентрация и количество на дразнителите, потенциал на дразнене на иританта, адхезия и оклузия на мястото, време на контакт, околна среда, температура, влажност, сезон.
	Алергичен	Вторият по честота КД. Възпалителна реакция на кожата, която се развива след контакт на кожата с даден алерген. Предварително сенсибилизиран пациент. Протича като забавена реакция на свърхчувствителност IV тип.
Фотоконтактен дерматит	Екземният процес е предизвикан или аграviран от светлината.	
Системен контактен дерматит	При системно приемане (перорален/венозен път) на алергена, към който индивидът е свръхчувствителен, възниква екземен процес.	

IV. Механизъм

АКД е забавен тип хиперсензитивна реакция в отговор на контактни алергени.

АКД е класически IV тип хиперсензитивна реакция. Касае се за Т-клетъчно медиирано възпаление на кожата, дължащо се на многократно излагане на кожата на хаптени при сенсибилизиран индивид. АКД има две фази:
1. Фазата на сенсибилизация, при която в дренiращите лимфни възли се произвеждат антиген-специфични ефекторни Т-клетки, индуцирано от мигриралите от кожата дендритни клетки, съдържащи фагоцитирани екзогенни антигенни пептиди.
2. Ефекторна фаза се реализира след ре-експозиция на същия или кръстосано реагиращ алерген, като крайният резултат е типичното за АКД възпаление. Първоначалният имунен отговор е Т цитотоксичен (Тс)1 или Th1. Въпреки това Th2, Th17 и Th22 отговори се оказва, че играят роля, в зависимост понякога от алергена. Така например никелът има потенциала да индуцира Th1, Th2, Th17.

V. Клинична картина

КД се характеризира с поява на локализирани кожни промени (често с геометрични или линеарни форми) на мястото на контакт с алергена. Както ИКД, така и АКД могат да се представят с три морфологични модела:
Остра фаза: еритем, оток, образуване на крусти, чувствителност, везикули или пустули
Субакутна фаза: крусти, десквамация и хиперпигментация
Хронична фаза: Лихенификация
Локализацията на обрива е различна в зависимост от мястото на контакт с алергена. Най-често се засегнати дланите, по-рядко се среща – скалпът.
При АКД освен на мястото на контакт, кожните промени могат да се разпространят и по други части на тялото, т.нар. автосензибилизация. Не съществуват патогномонични клинични признаци, по които да се разграничат алергичния контактен дерматит и иритативния контактен дерматит.
Острата иритативна реакция обикновено достига своя пик бързо, в рамките на минути до няколко часа след излагане, и след това започва да се отминава, докато при алергичен контактен дерматит началната фаза зависи от характеристиките на сенсибилизатора, интензивността на експозицията и степента на чувствителност. Лезиите обикновено се появяват 24 до 72 часа след излагането на причинителя и достигат своя пик приблизително от 72 до 96 часа. Алергичният контактен дерматит се подобрява по-бавно от иритативния контактен дерматит и рецидивира по-бързо (след няколко дни), когато експозицията се възстанови.

VI. Алергени, причиняващи алергичен контактен дерматит

1. Метали (никел, хром, кобалт и други).
Никелът е най-честият контактен алерген. Той се открива в часовници, бижута, колани, брекети, шини и алайнъри. Пиърсинг в областта на ушите е сред основните причини за сенсибилизация към никел, като рискът за сенсибилизация се увеличава с броя на пиърсингите. Брекети, изработени от различни метални сплави, могат да причинят периорален дерматит и лезии в областта на оралната мукоза. Хромът се използва за обработване на кожени изделия. Основна причина за сенсибилизация и поява на КД по стъпалата, е носенето на кожени обувки без чорапи, особено през лятото.
2. Консерванти (формалдехид/формалдехид освобождаващи и неформалдехидни).
Козметични продукти и продуктите за лична хигиена като душ-гелове, шампоани, дезодоранти, както и неизмивните (“leave-on”) продукти като кремове, лосиони, балсами могат да съдържат

растителни и химични съставки с висок алергенен потенциал. Такива са Quaternium-15, Imidazolidinyl urea, 1,3-dimethylol-5,5-dimethyl hydantoin, 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol, Methylchloroisothiazolinone, methylisothiazolinone, Parabens, Thimerosal.

3. Парфюми
Парфюмен микс 1 (cinnamic alcohol, cinnamic aldehyde, hydroxy citronellal, amyl cinnamaldehyde, geraniol, eugenol, isoeugenol и oakmoss)
Парфюмен микс 2 (Lyral, Citral, citronellol, farnesol, coumarin, cinnamic aldehyde)

4. Бои за коса, текстилни бои, временни татуировки с къна
P-phenylenediamine, съдържащ се в тях, е честа причина за алергичен контактен дерматит по скалпа, лицето и ушите.

5. Медикаменти за локално приложение
- Анестетици (benzocaine, procaine, tetracaine)
- Антибитоци (neomycin, gentamicin, tobramycin)
- Кортикостероиди

6. Други (прополис, колофон, акрилати)
В производството на обувките все повече се използва каучук, вследствие на което се увеличава рискът за сенсибилизация към тиурам и N-парафенилендиамин, както и паратерциерна фенолформалехидна смола.

Най-честите иританти са сапуни и детергенти, въпреки че водата сама по себе си може също да бъде иритант. В професионална среда иританти могат да бъдат масла; охладители – като антифриз, антикорозиви; киселини; основи; разтворители.

VII. Диагностика

1. Анамнеза
- анамнеза за екзема и други атопични прояви
- субективни оплаквания на пациента
- времетраенето на заболяването
- наличието на рецидиви
- фамилна анамнеза за атопия
- подробности за други кожни заболявания, минали и настоящи
- известни алергии
- хобита и развлекателни дейности
- използвани локални и системни лекарства
- използването или излагането на козметични продукти без отмиване

2. Физикален преглед
- локализация на оплакванията
- симетричност на обрива
- морфологична характеристика

3. Епикутанното (пач) тестуване

Показания за епикутанно тестуване при деца
Насочваща анамнеза Насочващо клинично разпределение на кожните увреждания Тежка екзема, особено ако не реагира на локална терапия Екзема на ръцете или краката Резистентен на терапия (атопичен) дерматит

Анамнезата и физикалният преглед на пациента обикновено дават насоки за възможните сенсибилизатори и следва да ръководят избора на материали за тестовете. Тестуване не трябва да се извършва при обстоятелства, които могат да повлияят на резултатите. Такива са например, интензивно излагане на ултравиолетови лъчи, прием на имуносупресивни или имуномодулиращи медикаменти, като кортикостероидни препарати, циклоспорин или остър дерматит.

По принцип епикутаните тестове, ако е възможно, трябва да се избягват при всеки тип дерматит /новопоявил се или скорошен/, за да се избегнат фалшиво положителни реакции и/или синдром на настръхналата кожа. Тестуването е контраиндицирано при на анамнеза за системна анафилактична реакция към някои от предполагаемите алергени. Бременността и кърменето не представляват абсолютни кон- траиндикации, но е желателно тестуването да се провежда при тези пациенти само при абсолютна неотложност.

Модели на дерматит, за които е показано тестуване	**Заподозрени алергени**
Дерматит на лицето (вкл. клепачи)	Козметични съставки: аромати, консерванти и медикаменти
Хроничен външен отит	Медикаменти
Хейлит	Козметични съставки, ароматизанти
Флексури	Козметични съставки, текстилни бои
Ръце	Козметични съставки, каучукови химикали, растителни материали
Аногенитален	Медикаменти и козметични съставки
Крака	Материали за обувки, включително хромат, каучукови химикали
Фотодерматоза	Слънцезащитни продукти, козметични съставки, медикаменти
“Airborne” дерматит	Летливи козметични съставки, растителни материали

Според ICDRG (International contact allergy research group) децата могат да бъдат тестувани със стандартната концентрация на алергените, употребявана за тестуване и при възрастни пациенти. Препоръчително е използването на Европейска стандартна серия, съдържаща 30 алергена. Лепенките се поставят на чиста кожа в областта на гърба, но може да се сложат и върху раменатa, бедрата или корема. Отчитането се извършва на 48я, 72я или 96я час. Допълнително отчитане може да се направи на 7-я ден. За отчитане на пач тестовете е приета международна система.

Затрудненията при разграничаване на слабите алергични от иритативните реакции са чести. Окончателното решение при тълкуването на положителните реакции, трябва да бъде съобразено с клиничната история.

Отчитане на резултатите от епикутанното тестуване		
Символ	Реакция	Характеристика
-	Отрицателна	Липсват видими промени
+	Слабо положителна	Дифузен еритем, слабо изразена инфилтрация, папули
++	Силно положителна	Дифузен еритем, изразена инфилтрация, папули, везикули
+++	Много силно положителна	Дифузен еритем, изразена инфилтрация, везикули, конфлуиращи в була
И.Р.	Иритативна	Дискретен еритем, неангажиращ зоната на цялата камера, няма инфилтрация
?	Съмнителна	Слаб дифузен еритем, без инфилтрация

Епикутанното тестуване със стандартна (базисна, скринираща) серия има висока чувствителност, като така се разкриват около 80% от контактните алергени. Възможно е да направи тестуване и с продуктите на пациента, като ако са произведени за директно нанасяне върху кожата (неизмивни,“leave-on”), те могат да се тестват "както е", т.е. без разреждане. Продуктите, обозначени като "продукти за изплакване", като сапуни и детергенти се разреждат с вода до концентрация 1-10%, или се тестват, като отделни съставки в зависимост от алергените включени в продукта.

4. Други диагностични процедури
Стрип-пач тест
Скрач-чембър тест
Тест с убождане
Отворен тест на многократна употреба

5. Хистопатология.
Еозинофилна спонгиоза и екзоцитоза на еозинофили и лимфоцити са ключовите характеристики на АКД и други екзематозни дерматити, но тези изменения могат да се наблюдават и при други кожни заболявания.

VIII. Диференциална диагноза
Атопичен дерматит
Себореен дерматит
Дисхидрозиформена екзема
Псориазис
Стазис дерматит
Астеатотична екзема
Автоекзематизация
Микозис фунгоидес

IX. Лечение

1. Лечение на ИКД
Включва елиминиране на причинителите, защитни мерки (ръкавици) и заменяне на иритантите (използване на неиритиращи субстанции).

2. Лечение на АКД
Оптималното лечение на АКД изисква многостранен подход: идентифициране и избягване на алергена, лечение на кожното възпаление, възстановяване на кожната бариера и защита на кожата.

2.1. Отстраняване на етиологичния причинител

2.2. Защитни мерки (предпазни ръкавици и облекло, бариерни кремове за кожата)

2.3. Симптоматично лечение

2.3.1. Локална терапия
- Кортикостероиди (mometasone furoate 0.1%, прилагат се 1-2 пъти дневно за 2-4 седмици)
- Калциневринови инхибитори (tacrolimus 0.1% ATC code D11AH01 или pimecrolimus 1% ATC code D11AH02 се прилага 2 пъти дневно)
- Емолиенти
- Други локални средства

2.3.2. Физикална терапия
- Фототерапия
- Йонофореза

2.3.3. Системно лечение
- Кортикостероиди (prednisone (или еквивалентна доза от друг системен КС) в доза 0.5-1 mg/kg/дневно (макс 60 mg/дневно) за 7 дни)
- Ретиноиди (алитретиноин ATC code D11AH04 30 mg caps x 1 капс/дневно за 3 до 6 месеца).
- Антихистамини (bilastine, cetirizine, levocetirizine, loratadine, desloratadine, rupatadine и други)
- Имуномодулатори (циклоспорин А, метотрексат, азатиоприн, микофенолат мофетил)

2.3.4. Грижи за кожата и протекция (бариерни кремове, емолиенти, измивни средства без сапуни)
Препоръчително е лечението на КД по време на бременност, кърмене, както и при деца, да бъде ограничено до приложението на локални стероиди и емолиенти.

МАСТОЦИТОЗА *(МКБ: Q82.2.)*

I. Определение

Мастоцитозата се отнася към група заболявания, характеризиращи се с прекомерно натрупване на морфологично и фенотипно абнормни мастоцити в един или повече органи. Най-често засегнати са кожа, костен мозък, слезка, черен дроб, лимфни възли, гастроинтестинален тракт. Клиничната характеристика на заболяването включва сърбеж, зачервяване, гадене, повръшане, диария, абдоминална болка и васкуларна нестабилност.

II. Епидемиология

Мастоцитозата е рядко заболяване. Честотата й възлиза на 10-13/100000. При децата 80% от случаите на мастоцитоза се проявяват през първата година от живота и по-голямата част са ограничени до кожата. Повечето се подобряват или оздравяват напълно до юношеството. Възрастните, които развиват мастоцитоза по-често имат системни форми на заболяването и тези нарушения имат склонност да персистират. Кожните форми на заболяването представляват <5 % от случаите при възрастни.

III. Механизъм

Въпреки клиничните и фенотипни разлики между детската форма на мастоцитоза и тази с начало при възрастни, и двете са клонални нарушения, свързани със соматични мутации. Мутации в KIT гена водят до аномалии в растежа, диференциацията, апоптозата и активирането на мастоцитите с натрупване в различни органи. Повече от 80 % от случаите на мастоцитоза с начало при възрастни са свързани с KIT мутация D816V в екзон 17. При заболяването с начало в детска възраст такава мутация се установява само в една трета от случаите, но се описват други, а има и случаи без KIT мутации.

Заболяването се определя от ефекта на клинично значимите медиатори, продуцирани от мастоцитите. Освобождаването им може да бъде в резултат както IgE-зависимо, така и IgE-независимо мастоцитно активиране. Някои от медиаторите, складирани в гранулите на мастоцитите са хистамин, хепарин, триптаза, карбоксипептидаза, химаза, лизозомни ензими. Мастоцитите са източник на множество цитокини, хемокини и растежни фактори. При активиране, мастоцитите продуцират de novo синтезирани медиатори като простагландини, левкотриени, тромбоцит-активиращ фактор и сфнгозин-1-фосфат. Най-добре изучена до момента е ролята на хистамина, триптазата и простагландините върху симптомите на кожната и системна мастоцитоза. Клиничните прояви, свързани с внезапното и екцесивно освобождаване на медиаторите, са подобни на тези, свързани с алергичните и анафилактични реакции. В допълнение към тези прояви, някои системни форми на мастоцитоза включват симптоми, произтичащи от мастоцитна тъканна инфилтрация, ефекти от локалните натрупвания на тези клетки и наличието на свързана хематологична неоплазма. Освен това е установено, че KIT D816V-трансформираните мастоцити притежават значително количество онкостатин M, IL-8,

хемокинов лиганд 2 (CCL2) и CCL23. Те стимулират растежа на микроваскуларни ендотелни клетки, остеобласти и фибробласти. Счита се, че тези фактори са регулатори на ангиогенезата и тъканното ремоделиране при системна мастоцитоза.

IV. Класификация

Световната здравна организация (СЗО) класифицира мастоцитозата в три категории (Таблица 1):

- Кожна мастоцитоза (CM) – включва форми на мастоцитоза, които са ограничени до кожата
- Системна мастоцитоза (SM) – включва форми на мастоцитоза, при които патологичните мастоцити инфилтрират в множество висцерални органи
- Мастоцитен сарком

Таблица 1. Класификация на СЗО

Кожна мастоцитоза	Макулопапулозна кожна мастоцитоза (MPCM; известна в миналото като уртикария пигментоза) • Мономофен тип • Полиморфен тип
	Дифузна кожна мастоцитоза (DCM)
	Мастоцитом
Системна мастоцитоза	Индолентна системна мастоцитоза
	Тлееща системна мастоцитоза
	Системна мастоцитоза със свързана хематологична неоплазия
	Агресивна системна мастоцитоза
	Мастоцитна левкемия
Мастоцитен сарком	

V. Клинична картина

При пациентите с кожна и системна мастоцитоза настъпват свързани с освободените от мастоцитите медиатори симптоми, които включват сърбеж, зачервяване, епизоди на хипотония, анафилаксия, коремни болки, диария. Клиничните прояви при мастоцитозата могат да бъдат групирани, както следва:

- Кожни промени (които могат да присъстват както при кожни, така и при системни форми на мастоцитоза)
- Симптоми, произтичащи от освобождаването на медиатори (които могат да присъстват както при кожни, така и при системни форми на мастоцитоза, както и при солидни мастоцитни тумори)
- Симптоми, произтичащи от инфилтрация на висцерални органи (които са само при системните форми на мастоцитоза)

Типична кожна проява е наличието на кафеникава кожна лезия в резултат на фиксираните натрупвания на мастоцити в кожата. Може да се прояви при макулопапулозна кожна мастоцитоза (MPCM), дифузна кожна мастоцитоза (DCM) или кожен мастоцитом (Таблица 2). Най-честото оплакване е сърбеж, особено след излагане на различни тригери, като механично дразнене или топлина. Пациентите или родителите могат също да съобщят за зачервяване или образуване на мехури. Генерализирана уртикария и/или ангиоедем не са типични и рецидивиращата уртикария трябва да насочи към провеждането на изследвания за други алергични заболявания. Основен критерий за диагностициране на СМ е признакът на Darier – развитие на локализирана уртикария и еритем (в рамките на около пет минути) след триене, надраскване или поглаждане на кожата или кожните лезии, които са силно инфилтрирани с мастоцити. Механичното дразнене причинява локализираното освобождаване на медиатори от мастоцитите. Честа клинична изява на СМ при деца е мастоцитомът – единична кафеникава, червена или жълтеникава макула или нодул, рязко ограничени от околната кожа с диаметър 1-10 см. Има бенигнен ход със спонтанен регрес до пубертета. Тежка изява на мастоцитоза е анафилакисията. Рискът от анафилаксия е много по-висок при мастоцитоза с начало при възрастни в сравнение с начало в детска възраст (35-50% спрямо 1-8%).

Таблица 2. Клинични прояви

Засегнат орган/система	**Симптоми, дължащи се на остро и/или хронично освобождаване на мастоцитни медиатори**	**Клинични прояви и отклонения в лабораторните изследвания, поради органна инфилтрация**
Кожа	Генерализиран еритем („флаш“), сърбеж	Уртикария пигментоза, подобни на плаки или нодуларни лезии, дифузно засягане на кожата, булозни ерупции, солитарен мастоцитом или телеангиектазии
Гастроинтестинален тракт	Гадене, подуване на корема, хронична диария, хиперацидитет, гастродуоденална язва, хронична коремна болка, повръщане	Стомашна и дуоденална инфилтрация: гастродуоденални язви, стеаторея, малабсорбция Чернодробна инфилтрация: Повишени трансаминази, портална хипертония и асцит (само при напреднали форми на заболяването)
Мускулноскелетна*	Възрастни: подобна на фибромиалгия дифузна мускулноскелетна болка, болка в дългите кости, остеопороза, остеопения, патологични фрактури	При мастоцитен сарком (рядко), локалните симптоми (напр. болка, деформация, патологична фрактура) се появяват на засегнатото място
Кардиоваскуларна	Възрастни: Епизоди на вазодилатация, тахикардия, хипотония, колапс	

	Кърмачета: апноични паузи, цианоза	
Хематологична (лимфни възли, слезка, костен мозък)		Лимфни възли и слезка: Лимфаденопатия, спленомегалия (с хематологични находки за хиперспленизъм: неимунна хемолитична анемия) Костен мозък: анемия (лека до умерена, при около 50%), тромбоцитопения (обикновено асимптоматична), еозинофилия (приблизително 25%), миелопролиферативни или миелодиспластични находки, фиброза
Неврологична, психична	Възрастни: Тревожност, депресия, главоболие, промени в настроението, неспособност за концентрация, хиперсомния, раздразнителност, "смесено органичното психично разстройство" Деца: Агресивно поведение	
Системни*	Възрастни: Умора, кахексия	
*Редки при деца		

VI. Критерии за поставяне на диагноза

1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

1.1. Анамнеза

1.2. Физикален преглед

1.3. Лабораторни изследвания

- Пълна кръвна картина
- Диференциална кръвна картина
- Биохимични изследвания
- Ниво на серумна триптаза (референтни стойности < 11.5 ng/mL)
- Ниво на хистамин (нормални плазмени нива: 0.3-1.0 ng/mL)

1.4. Хистологичното изследване (оцветяване с Giemsa, toluidine blue или Astra blue):

- Хистопатология: изследване на костно-мозъчна биопсия, биопсия на лимфен възел или засегнат орган
- Имунохистохимия: триптаза и/или KIT (CD117) позитивни мастоцити; мастоцитна популация експресираща CD25+ и/или CD2+

1.5. Молекулярно-генетични изследвания

- Мутация KIT D816V (в костен мозък и/или периферна кръв и/или тъкан)
- Молекулярно-генетично изследване за FIP1L1-PDGFRA в случаи с еозинофилия

1.6. Образни методи:

Абдоминална ехография

2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

2.1. Образни методи:

- Компютърна томография
- Ядрено-магнитен резонанс
- Гастроскопия или колоноскопия с биопсия (при гастроинтестинална симптоматика)

2.2. Флоуцитометрично изследване

- При мастоклетъчна левкемия

Диагностични критерии

Диагностични критерии за различните варианти на системна мастоцитоза (Табл. 3)

Таблица 3. Диагностични критерии

Индолентна системна мастоцитоза (ISM)	Критериите за СМ; без „С“ симптоми		
Тлееща системна мастоцитоза (SSM)	Критериите за СМ и 2 или повече „В“ симптома; без „С“ симптоми		
Агресивна системна мастоцитоза (ASM)	Критериите за СМ и 1 или повече „С“ симптоми; без прояви на мастоклетъчна левкемия		
Мастоклетъчна левкемия (MCL)	Критериите за СМ и прояви на мастоклетъчна левкемия		
Системна мастоцитоза със свързана хематологична неоплазия (SM-AHN)	Критериите за СМ и клонално хематологично нарушение на немастоцитна клетъчна линия (напр. миелопролиферативна неоплазия, миелодиспластичен синдром, остра миелоидна левкемия, други)		
Критерии за СМ	**„В“ симптоми**	**„С“ симптоми**	**Прояви на MCL**
Главен критерий: 1.Мултифокални, плътни инфилтрати от мастоцити (≥15 мастоцити в агрегати), открити в участъци от костен мозък и/или висцералните органи. **Второстепенни критерии:** 1.В биопсични препарати на костен мозък или други извънкожни органи > 25% от мастоцитите в инфилтрата са	1. Биопсия на костен мозък, показваща > 30% инфилтрация с мастоцити (фокални, плътни агрегати) и/или общо ниво на триптаза в серума > 200 mg / ml. 2. Признаци на дисплазия или	1.Костномозъчна дисфункция, проявяваща се с една или повече цитопении (абсолютен неутрофилен брой $<1\times10^9$/L, Hb <10g/dL или тромбоцити $<100\times10^9$/L), но без данни за злокачествено	Костномозъчната биопсия показва дифузна инфилтрация, обикновено компактна, от атипични, незрели мастоцити. Костномозъчните аспирати

с вретеновидна форма или имат атипична морфология или > 25% от мастоцитите в инфилтрата са незрели или атипични. 2.Наличие на KIT точкова мутация в кодон 816 в костния мозък, кръвта или друг висцерален орган. 3.Мастоцитите в костния мозък, кръвта или други висцерални органи експресират CD25, със или без CD2, в допълнение към нормалните маркери на мастоцитите. 4.Общата серумна триптаза в серума надвишава 20 ng/mL (освен ако няма свързано клонално миелоидно разстройство, в този случай този параметър не е валиден).	миелопролиферация в немастотни клетъчни линии, но недостатъчни критерии за окончателна диагноза на хемопоетична неоплазма (SM-AHN) с нормална или само леко абнормна кръвна картина. 3. Хепатомегалия без увреждане на чернодробната функция и/или осезаема спленомегалия без хиперспленизъм и/или лимфаденопатия при палпация или образно изследване.	заболяване от немастоцитни клетки. 2.Палпируема хепатомегалия с нарушена чернодробна функция, асцит и/или портална хипертония. 3.Скелетно засягане с големи остеолитични лезии и/или патологични фрактури. 4. Палпируема спленомегалия с хиперспленизъм. 5. Малабсорбция със загуба на тегло, поради мастоцитни инфилтрати в гастроинтестиналния тракт.	показват ≥20% мастоцити.

Диагноза системна мастоцитоза се приема на базата на: изпълнение на главния и поне един второспенен критерий ИЛИ изпълнение на 3 второстепенни критерии.

VII. Диференциална диагноза (табл. 4)

Таблица 4. Диференциална диагноза на мастоцитоза

Диференциална диагноза	**Прояви**
Синдром на моноклонална мастоцитна активация (MMAS)	Симптоми на MCAS + 1 или 2 второстепенни критерии за SM
Анафилаксия	Повишена бета триптаза по време на остри реакции, но нормална изходна серумна триптаза
Синдром на мастоцитна активация (MCAS)	повтарящи се симптоми на MCAS, засягащи ≥ 2 органни системи, без KIT мутации или матоцитна CD25 експресия и благоприятен отговор

	към лекарства, противодействащи на мастоцитните медиатори.
Наследствен/придобит ангиоедем	Епизодичен ангиоедем на кожа, ларинкс, черва. Отклонения в стойностите на С4
Карциноиден синдром	Епизодично зачервяване и диария с повишена 5-HIAA в 24-часова урина
Феохромоцитом	Зачервяване, пароксизмална хипотония без други признаци на MCAS
Невроендокринни тумори	Епизодично зачервяване и диария, свързани с повишени нива на VIP

VIII. Лечение.

Лечението на мастоцитозата е симптоматично. На първо място се препоръчва пациентите да избягват фактори, провокиращи мастоцитната дегранулация (напр. физически стимули, емоционален стрес, пикантни и горещи храни, алкохол). Бактериални и вирусни инфекции също могат да провокират мастоцитна дегранулация. Друга група тригигери са алергени - Hymenoptera venoms, полени, микроктрлежи, храни. Медикаменти с хистаминолибериращ ефект са аналгетици, опиоиди, мускулни релаксанти и др. Пациентите е необходимо да носят в себе си медицинска карта (гривна) с информация за заболяването. Те трябва да разполагат и с медикаментозен набор с цел спешно повлияване на мастоцитната дегранулация и да бъдат обучени за начина на приложението им. В състава на този набор се включва адреналин (адреналинов автоинжектор), перорален кортикостероид и антихистамин.

Неседативни Н1-антихистамин са първа линия в контрола на симтомите (табл. 5). Допуска се до четирикратно завишаване на дневната доза при лица с рефрактерен сърбеж. При незадоволителен ефект от антихистаминовото лечение се налага включване към терапията и на мастоцитни стабилизатори или левкотриенови антагонисти.

При изявени стомашно-чревните симптоми първа линия на лечение са Н2 блокери към които може да се добавят инхибитори на протонната помпа и стабилизатори на мастоцитите (натриев кромогликат или кортикостероиди). При силно проявени стомашно-чревни оплаквания към терапията на мастоцитозата може да се включи и интерферон-алфа, най-често комбиниран с кортикостероид.

При мастоцитоза с костно засягане, лечението може да стартира като заместителна терапия (калций и витамин Д3) насочена срещу остеопенията и остеопорозата. За повлияване на остеопорозата в терапията може да се включат и бифосфонати, както и синергично действащият с тях интерферон-алфа. Към заместителната терапия може се добави и антихистамин, с цел блокиране на остеопоретичния ефект на хистамина върху костната тъкан.

Поведението при анафилаксия е посочено в съответния раздел. В случай на съпътстваща свръхчувствителност към отрова от инсекти, лечението трябва да следва указанията на съвременните ръководства за лечение на инсект алергия.

Децата с мастоцитоза подлежат на ваксинация според националните препоръки. Хиперсензитивните реакции при тях не са сигнификантно по-високи от общата популация и те

обикновено са леки. Въпреки това е препоръчително ваксинациите да се провеждат в центрове с компетентен и опитен екип. В случаи на нежелана реакция пациентът трябва да бъде насочен към алерголог за изследване на възможни компоненти на ваксини (желатин, латекс) като провокиращи агенти.

Таблица 5. Основни терапевтични възможности за контрол на симптоми

Мастоцитом	Перорална терапия: антихистамини; Локална терапия: кортикостероиди, натриев кромогликат, калциневринови инхибитори
Кожна мастоцитоза (MPCM, DCM), деца	Локална терапия: кортикостероиди, натриев кромогликат, калциневринови инхибитори; Системни кортикостероиди, omalizumab, тирозин киназни инхибитори, интерферон-алфа
Кожна мастоцитоза, възрастни	Антихистамини, локален полидоканол; при тежък сърбеж, краткотрайна баня или крем PUVA терапия, ако е необходимо; евентуално левкотриенови антагонисти
Гастрит/пептична язвена болест	Инхибитори на протонната помпа, H2 антихистамини, ниско-хистаминова диета, кромолин
Диария, тенезми, повръщане	H2 антихистамини, натриев кромогликат, ниско-хистаминова диета, евентуално перорални кортикостероиди
Зачервяване („флаш“)	H1 антихистамини, натриев кромогликат
Остеопетроза	Калций, витамин Д, бифосфонати, евентуално интерферон-алфа
Агресивна системна мастоцитоза, мастоклетъчна левкемия, мастоклетъчен сарком	Интерферон-алфа, кортикостероиди, cladribine, midostaurin, imatinib, химиотерапия, алогенна трансплантация на стволови клетки
Системна мастоцитоза със свързана хематологична неоплазия	Според свързаната хематологична неоплазма

Лечението на симптоми, свързани с освобождаването на мастоцитни медиатори и/или симптоми, свързани с усложненията на заболяването включва:
- H1-блокери (bilastine, cetirizine, levocetirizine, loratadine, desloratadine, rupatadine и други)
- H2-блокери (ranitidine, famotidine)
- Инхибитори на протонната помпа (omeprazole, esomeprazole, pantoprazole и други)
- Антилевкотриени (montelukast)
- Кортикостероиди – системни и локални
- Стабилизатори на мастоцитите (sodium cromoglycate)
- Бифосфонати

При някои пациенти с мастоцитоза се налага в лечението да се включи и циторедуктивна терапия, особено в случай на ASM или MCL. Решението за циторедуктивна терапия се основава на оценката на „B“ симптоми (гранична доброкачествена) и „C“ симптоми. „B“ симптомите включват хиперцелуларен костен мозък, дисплазия, органомегалия, мастоцитна инфилтрация на костен мозък > 30% и серумни нива на триптаза > 200 mg/ml) и отразяват несигурен ход на заболяването. Към „C“ симптомите се включват: една или повече цитопении, тежка остеопороза, големи остеолитични лезии, спленомегалия, малабсорбция. „C” симптомите са индикация за циторедуктивна терапия.

При пациенти с тежка изява на мастоцитоза се препоръчва включване на пуриновия аналог cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). При по-голямата част от пациентите с ASM или MCL има добър отговор при приложението на киназния инхибитор midostaurin. Другите терапевтични възможности при пациенти с тежка изява на мастоцитоза са включване на: цитарабин, хидроксиурея, полихимиотерапия, алогенна трансплантация на стволови клетки. Публикувани са и данни, че brentuximab (моноклонално CD30 антитяло) може да бъде възможност за лечение при CD30-положителна (Ki-1 антиген) ASM или MCL. Опит за контрол на тежки, рекурентни епизоди на анафилаксия като трета линия на лечение са: Midostaurin 25 mg меки капсули - ATC code L01EX10 – начална доза 100 mg два пъти дневно при възрастни с ASM, SM-ANH или MC; Omalizumab (off-label) – доза 150 mg s.c./месечно или 300mg s.c./на две седмици; Imatinib (100 mg, 400 mg филмирани таблетки) 400 mg/дневно при възрастни пациенти с wild-type KIT мутация (не е ефективен при пациенти с мутация D816V); Interferon-alpha (off-label); Cladribine (off-label) 0,10-0,13 mg/kg/дневно венозно (или подкожно) за 5 дни на всеки 4–8 седмици до шест цикъла).

АТОПИЧЕН ДЕРМАТИТ *(МКБ: L20)*

I. Определение

Атопичният дерматит (АД), наричан още атопична екзема, е възпалителна, сърбяща, хронична или хронично-рецидивираща дерматоза, която се характеризира с изразена сухота на кожата и нарушена епидермална бариера. АД често е първата стъпка в развитието на други атопични заболявания, като алергичен риноконюктивит, бронхиална астма, хранителна алергия - т.нар атопичен марш (фиг. 1). АД сериозно влошава качеството на живот и е със значителна тежест, както за самите пациенти, така и за техните семейства.

II. Епидемиология

АД е едно от най-честите неинфекциозни кожни заболявания, което засяга до около 20% от децата и 2%-8% от възрастните. В около 90% от случаите АД започва преди 5-годишна възраст, а тежките случаи на заболяването персистират и при възрастните. Честотата на АД нараства, особено сред малките деца и в развиващите се държави. Около 1/3 от нововъзникналите случаи на АД започват в юношеска възраст. Колкото по-рано започне заболяването, толкова по-голям е рискът от развитие на респираторна алергия.

III. Клинична картина

Основните симптоми на АД са сърбежът и екземата. Сърбежът може да бъде интермитентен през деня, но се засилва през нощта. В резултат на това се наблюдават екскориации, лихенификация и екзематозни лезии. Пациентите с АД имат нисък праг на кожна дразнимост. Алергени и иританти (сапуни и детергенти, вълнени и синтетични материи) лесно могат да предизвикват сърбеж.

Фигура 1. Прогресия на алергични заболявания (атопичен марш)



В детска възраст АД протича по-остро с еритемо-везикулозен обрив, екскориации и серозни ексудации. Обривът засяга основно лицето, скалпа и екстензорните повърхности на крайниците.

При по-големите деца и тези, с дълга продължителност на АД се наблюдава лихенификация и локализация на обрива главно по флексорните повърхности. С напредване на възрастта остава кожа, склонна към сърбеж и възпаление при контакт с иританти и алергени**.**

Други характерни клинични особености на АД са:

- Ксероза.
- Чести суперпонирани кожни инфекции.
- Неспецифичен дерматит по дланите и стъпалата
- Ихтиозис, кератозис пиларис, палмарна хиперлинеарност.
- Питириазис алба.
- Екзема на мамилите.
- Бял дермографизъм.
- Предна субкапсуларна катаракта, кератоконус.
- Инфраорбитални гънки на Dannie-Morgan, периорбитално халониране.
- Лицев еритем или бледост.
- Положителни тестове за реакции от бърз тип (in vivo – дермален прик тест или in vitro – специфични IgE).

IV. Диагноза.

Диагнозата се поставя въз основа на анамнеза и клиничен преглед. Най-често прилаганите критерии за поставяне на диагнозата АД са класическите критерии на Ханифин и Райка.

Главни критерии (за поставяне на диагноза се изискват 3 или повече)	**Второстепенни критерии** (за поставяне на диагноза се изискват 3 или повече)
Сърбеж	Ксероза
Флексорна лихенификация при възрастни	Ихтиоза, кератозис пиларис, палмарна хиперлинеарност.
Засягне на лицето и екстензорните повърхности при кърмачета и деца	• Питириазис алба.
Хроничен или хронично-рецидивиращ ход	Екзема на мамилите
Фамилна анамнеза за атопия (бронхиална астма, алергичен ринит, атопичен дерматит)	• Бял дермографизъм.
	• Инфраорбитални гънки на Dannie-Morgan, периорбитално халониране.
	Лицев еритем или бледост
	• Предна субкапсуларна катаракта, кератоконус.
	• Увеличени серумни IgE

V. Диференциална диагноза на АД:

- Себореен дерматит
- Иритативен/Алергичен контактен дерматит
- Псориазис
- Нумуларна екзема
- Ранни стадии на мукозис фунгоидес
- Синдром на Wiskott-Aldrich
- Х-свързана агамаглобулинемия
- Хипер IgE синдром

VI. Лечение.

Най-често прилаганото поведение е насочено към постигане на контрол на симптомите:

- Избягване на алергени, иританти и механични дразнители.
- Локална терапия.
- Системна терапия – имуносупресори и имуномодулатори, биологична терапия, алергенна имунотерапия при наличие на алергичен риноконюктивит и/или алергична астма Прилага са стъпаловиден подход (фиг. 2)

1. Локална терапия

- **Емолиенти и грижа за кожата:**

Емолиентите са основна и задължителна терапия за АД, която не само облекчава симптомите, но и подпомага възстановяването и укрепването на увредената кожна бариера. Хидратацията на кожата обикновено се поддръжа с нанасяне на емолиента поне 2 пъти дневно, а за най-оптимално се смята поне 3-4 пъти/дневно на всеки 4 часа.

Минималното количество емолиент, което се препоръчва е 250 г седмично за деца и 600 гр. седмично при възрастни.

- **Мокри компреси и почистване на кожата:**

Кожата при пациенти с АД трябва да бъде старателно почиствана с цел отстраняване на крустите и механичното елиминиране на бактериите в случай на бактериална суперинфекция. Препоръчва се използването на щадяща кожата медицинска козметика, насочена към АД.
Мокрите компреси се прилагат при деца с остър, средно-тежък и тежък АД.

- Продължителност на приложението - средно 2 седмици, 1 - 2 пъти на ден
- Продължителността на прилагане на компреса е максимум 2 часа

- **Локални кортикостероиди:**

Прилагат се както за овладяване на острата екзема- за 5-7 дни, така и с цел ремисия при хроничен АД- за 4-6 седмици. Локалните кортикостероиди се прилагат 30 мин преди емолиента в съотношение емолиент:кортикостероид= 10:1.

Необходимата доза локален кортикостреоид може да се определи по т.нар. fingertip unit (първата фаланга на палеца)- това е количеството локален кортикостероид, което е достатъчно за площ от тялото с размер 100 см2 или приблизително с размера на една длан.

Локалните кортикостероиди са под формата на спрей, унгвент, крем, пяна и са с различна мощност на действие:

- Много мощни и мощни кортикостероиди - betamethasone dipropionate 0.05%; clobetasol propionate 0.05%.
- Средни по сила на действие кортикостероиди - betamethasone valerate, desoximetasone 0.05%, fluocinolone acetonide 0.025%,
- Слаби по сила кортикостероиди - fluocinolone 0.01%; hydrocortisone butyrate 0.1%, hydrocortisone 1% и 2.5%.

Изборът на кортикостероид се определя от тежестта на симптомите, тяхната локализация, възрастта на пациента.

- **Betamethasone** - ATC: D07AC01 – крем, маз.
- **Hydrocortisone butirate** - ATC: D07AB02 – крем, маз.
- **Triamcinolone** - ATC: D07AB09 – крем, маз.
- **Mometasone** -ATC: D07AC13 – крем, маз.

- **Калциневринови инхибитори**

Те са ефективна алтернатива на локалните кортикостероиди при пациенти >2 год. Особено подходящи са при екзацербация на АД и лезии в областта на периоралната, периорбиталната зона и клепачите. Каллциневриновите инхибитори не се прилагат при: активна бактериална, гъбична, вирусна кожна инфекция, кожни тумори, бременност и кърмене, имунодефицити, синдром на Netherton и върху лигавиците. Необходимото количество се изчислява по fingertip unit.

Медикаменти: pimecrolimus крем (1%); tacrolimus унгвент (0.03% и 1%).

Схема на приложение:

2х/дневно до преминаване на екземата

2х/седмично за 6мес.-12 месеца: проактивна терапия за профилактика на рецидивите

При приложението на калциневринови инхибитори е необходимо да се избягва излагането на слънчева светлина както и PUVA терапия

Препоръчва се нанасяне 2 часа преди или след прилагане на емолиент

Възможно е да предизвикат кожна иритация на мястото на приложение

- **Антисептици:**

Прилагат се с цел редуциране на стафилококовата колонизация. Препоръчва се комбинирано лечение с локални кортикостероиди и антисептици (триклозан, октенидин дихидрохлорид, полихексадин) в неалкохолен вехикулум.

- **Локални антибиотици:**

При импетигинизация - самостоятелно или в комбинирани препарати с ЛКС.

2. Системна терапия.

- **Системни антибиотици**

Кожата на над 90% от пациентите с АД е колонизирана от Staphylococcus aureus дори и при видимо нормален външен вид. В случай на изолиран S. aureus от кожата и наличие на пиодермия, крусти с медно-жълт цвят и/или фоликулит, е необходима системна антибиотична терапия. Изборът на системен антибиотик се базира на тежестта на инфекцията, наличието на системни симптоми, анамнезата на пациента. Средство на избор са бета-лактамните антибиотици, а в случай на свръхчувствителност към тях-макролид.
Провеждат се кратки курсове - 5-10 дни, с цел избягване развитие на резистентност.
Желателно е да се вземе материал за културелно изследване, за да се изключи метицилин резистентен S. aureus.
При рецидивиращи инфекции със S. aureus трябва да се изключи хипер-IgE синдром.

- **Антихистаминови средства:**

Със слаб до липсващ ефект върху сърбежа.

- **Глюкокортикостероиди**

При тежко-протичащи форми на АД, неповлияващи се от локална терапия. Дневната доза зависи от телесното тегло, като началната доза отговаря на 0.5 до 1мг/кг преднизонов еквивалент.

- **Azathioprine** ATC code L04AX01

Ефективен при АД, но с много странични ефекти. Прилага се в доза 1-3 мг/кг. Необходим е контрол на левкоцитите, чернодробните ензими и бъбречната функция преди започване и по време на лечението (всеки месец).

- **Cyclosporine A** ATC code L04AD01

При възрастни пациенти с тежък и рецидивиращ АД. Препоръчва се начална доза от 2,5-3,5 мг/кг/дневно като максималната дневна доза е 5мг/кг/дневно, разделена на два приема. Дозата трябва да се редуцира с 0,5-1,0мг/кг/дневно на всеки две седмици. Дозата е индивидуална при всеки пациент.

- **Methotrexate** ATC code L01BA01

В случай на липса на ефект или невъзможност за използване на Циклоспорин. Начална доза от 10 до 25 мг/седмично, с увеличаване от 10 мг с 2,5 мг седмично до постигане на клинична ефективност. Задължително е мониторирането на периферната кръвна картина и чернодробните ензими преди и в хода на терапията.

- **Mycophenolate mofetil** ATC code L04AA06

В случай на липса на ефект или невъзможност за използване на Циклоспорин. Дозата е 40-50 мг/кг/дневно при деца и 30-40 мг/кг/дневно при възрастни. Страничните ефекти се появяват в началото на терапията и са най-вече от страна на гастроинтестиналния тракт – повръщане и диария.

- **Montelukast**

За лечение на умерени, тежки и еритродермични форми на АД при възрастни и деца над 6-годишна възраст. Прилага се в доза 10 mg дневно за период 1- 3 месеца в зависимост от тежестта на заболяването.

- **Interferon Gamma**

При възрастни пациенти с тежко протичащ АД, неповлияващ се от друга терапия. Употребата му остава ограничена поради нежеланите странични ефекти и високата му цена.

- **Антимикотици и антивирусни средства**

Антимикотиците се препоръчват при пациенти с локализация на екземата в областта на кожата на главата, шията и раменета - „глава-шия вариант", който често се асоциира с Malassezia spp. суперинфекция. Антивирусна терапия с Ацикловир или Валацикловир се назначава при Herpes simplex суперпонирана инфекция.

3. Биологична терапия на АД

Моноклоналните антитела (МКА) могат да редуцират възпалението при АД посредством модулиране функцията на имунната система. Те променят хода на заболяването при пациенти с умерено-тежък и тежък АД, при които няма ефект от прилаганата системна и локална терапия.

Медикаменти:
- **Dupilumab** ATC code D11AH05 е изцяло човешко моноклонално антитяло срещу алфа рецептор на интерлевкин (IL)-4, което инхибира IL-4/IL-13 сигнализацията, първият одобрен и регистриран в Европа препарат за биологично лечение на АД.

- **Tralokinumab** ATC code D11AH07 е изцяло човешко IgG4 моноклонално антитяло, което се свързва специфично с цитокина от тип 2 – интерлевкин-13 (IL-13), и инхибира взаимодействието му с рецепторите за IL-13.

Малки молекули – инхибитори на янус киназите (JAK). Това са малки молекули, които блокират сигналната трансдукция във вътрешността на клетката, като специфично инхибират сигналите от тирозин-киназни рецептори.
- **Upadacitinib** ATC code L04AF03
- **Abrocitinib** ATC code D11AH08
- **Baricitinib** ATC code L04AF02

VII. Определяне на тежестта на АД

SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)

SCORAD е показател за оценка на тежестта на АД и ефекта от терапията. Скорът се изчислява на базата на оценка на интензивността на симптомите, област на засягане и наличие на субективни симптоми (сърбеж, сънливост). При резултат <25 АД се определя като лек, 25-50 като умерено-тежък; >50 тежък. Тежестта на АД определя и терапевтичния план при пациентите (фиг 2.1.; фиг. 2.2.).

Фигура 2.1. Стъпаловиден подход за лечение на атопичен дерматит при възрастни.

Тежък АД SCORAD >50 или персистираща екзема	Хоспитализация; кратки курсове Циклоспорин А, Dupilumab, инхибитори на янус киназите, кратки курсове орални кортикостероиди; системна имуносупресия: Methotrexate, Azathioprin, Micophenolate; PUVA
Умерено тежък АД SCORAD 25-50 или рецидивираща екзема	Проактивна терапия с локален Такролимус или локални кортикостероиди клас 2-ри или клас 3-ти; влажни увивания; UV терапия; психосоматични консултации, климатолечение
Лек АД SCORAD <25 или транзиторна екзема	Реактивна терапия с локални кортикостероиди клас 2-ри или в зависимост от локални ко-фактори; калциневринови инхибитори; антисептици; козметотекстил; локален Crizaborole
Базова терапия	Обучение на пациентите и семействата им; емолиенти; масла за баня; избягване на клинично значими алергени

Фигура 2.2. Стъпаловиден подход за лечение на атопичен дерматит при деца.

Тежък АД SCORAD >50 или персистираща екзема	Хоспитализация; Dupilumab; Системна имуносупресия: Циклоспорин А, Methotrexate, Azathioprin, Micophenolate.
Умерено тежък АД SCORAD 25-50 или рецидивираща екзема	Проактивна терапия с локален Такролимус или локални кортикостероиди клас 2-ри или клас 3-ти; влажни увивания; UV терапия; психосоматични консултации, климатолечение
Лек АД SCORAD <25 или транзиторна екзема	Реактивна терапия с локални кортикостероиди клас 2-ри или в зависимост от локални ко-фактори; калциневринови инхибитори; антисептици; козметотекстил; локален Crizaborole
Базова терапия	Обучение на пациентите и семействата им; емолиенти; масла за баня; избягване на клинично значими алергени

ВАСКУЛИТИ *(МКБ: D69.0, L95.9, M30.1, M31.0, M35.0, M36.4)*

Касае се за група заболявания, за успешната диагностика и лечение е нужен интердисциплинарен подход, който гарантира оптимална грижа за пациента.

I. УРТИКАРИЯ ВАСКУЛИТ

Уртикария васкулитът е отделна нозологична единица, включваща уртикария подобни лезии, представляващи еритематозни плаки, които много наподобяват уртикариален обрив, но след биопсия хистологично се установява левкоцитокластичен васкулит със засягане на дермалните капиляри и посткапилярните венули.

Епидемиология:
Смята се, че 1-10% от всички случаи с хронична уртикария са уртикария васкулит. По-често болестта се наблюдава при жени на средна възраст. Съотношението жени/мъже е 2/1.

Клинична картина
Обривните единици при уртикария-васулит варират от обикновени уртики до гигантски такива, понякога съпроводени от еритемо-мултиформени, булозни лезии или пурпура. Клинично обривите се появяват 10 часа след началото на страданието, стават типични до 24 часа. За разлика от уриките при хроничната уртикария, лезиите при уртикария васкулита се задържат по-дълго от 24 часа и са асоциирани освен със сърбеж с парене и болка. Обривите могат да са с продължителност няколко дни, като обхващат големи кожни пространства, а при някои пациенти са с продължителност седмици, месеци и по-рядко години, с минимално обостряне и ограничено развитие на уртиките. Наблюдава се остатъчна хиперпигментация, която липсва при хроничната уртикария.

Критерии за диагноза:
Диагнозата хипокомплементарен уртикария васкулит се поставя при наличие на:
- **2 големи критерия**: хронично протичащ уртикариален екзантем и ниски нива на комплемента
- **2 малки критерия**: левкоцитокластичен васкулит, артралгия/артрит, очно възпаление, гломерулонефрит, очна болка, с или без C1q антитела

Поставяне на диагнозата уртикария-васкулит е на базата на:

1. Основни клинични симптоми на уртикария васкулит
продължителна пурпура;
остатъчна хиперпигментация;
ангиоедема;
системни реакции - артрит/ артралгия, треска, увеит, бъбречни прояви.

2. Основни лабораторни показатели
повишени нива на циркулиращи имунни комплекси
понижени серумни нива на C3 и C4.

3. Основните хистопатологични показатели: фибриново отлагане; левкоцитоклазия на неутрофилите; екстравазация на еритроцитите; ендотелен оток във и около артериолите и венулите.

4. Основните отклонения при кожна биопсия: фибриноидно отлагане, натрупване на възпалителен инфилтрат, ендотелен оток в и около артериолите и венулите.

Диференциална диагноза
Хронична уртикария (хронична спонтанна и индуцируема), полиморфна ерупция на бременността, хипереозинофилен синдром, мастоцитоза, пемфигоид, наследствен ангиоедем, хематологични неопластични процеси, системен лупус еритематозус, и други автоимунни страдания.

Лечение:
Болните от уртикария васкулит се лекуват от различни специалисти: дерматолози, алерголози или ревматолози и понякога единственото насочващо параклинично изследване са данните от хистологичното изследване .
Лечението на уртикария-васкулита е труден процес.
Включва:
- Dapsone 2 пъти дневно по 0,05g и Colchicine 0,5mg 2 пъти дневно по 0,5mg с добър резултат при лечение на уртикариалния васкулит.
Има съобщения за ефект от лечението с:
- Methotrexat в обичайните дози- 7,5 mg седмично
- Ciclosporin A -цикличен полипептид.
- IVIG (intravenous immune globulin)- при пациенти с тежка рефрактерна автоимунна хронична уртикария и уртикария васкулит. Няма достатъчно данни от контролирани проучвания за приложението им при тези страдания. Вероятно IVIG съдържа антиидиотипни антитела, които се конкурират с ендогенните IgG за H1-рецепторите и така блокират освобождаването на хистамин.

II. КОЖЕН ЛЕВКОЦИТОКЛАСТИЧЕН ВАСКУЛИТ /LCV/ - (vasculitis hypersensitivum).

Васкулит при свръхчувствителност се развива като патологична реакция към лекарство, чуждо вещество или инфекция. Този васкулит засяга най-малките по размер кръвоносни съдове (артериоли, венули и капиляри), предимно на кожата. Васкулитът е най-често идиопатичен /повечето случаи на идиопатичен кожен васкулит са самоограничаващи се и в 90% от случаите отзвучават след седмици до месеци/, или е патологична реакция към лекарство, инфекция, неоплазми, автоимунни заболявания, колагенови и др.

Епидемиология
Обхванати са всички възрастови групи /обикикновено над 16-годишна възраст/, като расата няма значение. Страданието поразява около 30 случая на милион души годишно и се смята, че засяга мъжете и жените поравно.
Той може да бъде отключен от:
алергична реакция, причинена от лекарства /бета-лактами, еритромицин, клиндамицин, ванкомицин, сулфонамиди, фуроземид, алопуринол, НСПВС, амиодарон, злато, тиазиди, фенитоин, бета-блокери, инхибитори на TNF-алфа, селективни инхибитори на обратния захват на серотонин, метформин, варфарин, валпроева киселина, както и много други, като началото е обикновено 1 до 3 седмици след започване на медикамента/,
неоплазми /лимфоми, левкемии, висцерални тумори, такива като чревен аденокарцином и рак на белия дроб/
инфекции /Mycobacterium, хепатит B и C, Staphylococcus aureus, Chlamydia, Neisseria и HIV/.

В началния стадий на васкулита няма ясно изразени симптоми и се случва заболяването да не се разпознае веднага. Той може да бъде остър и самоограничен, рецидивиращ или хроничен.

Клиника
Изявата на страданието е различна, но има **общи симптоми и клиника. Касае са за** възпалителни промени по кожата с появата на оток, обрив, кръвоизлив, некроза. Пораженията са симетрични, главно по долните крайници. Обривите възникват под формата на червени, възли, ерозия, рани. Най-честата кожна проява на LCV е **палпируемата пурпура**. Други кожните прояви включват: макулопапуларен обрив, були, папули, плаки, възли, язви и livedo reticularis. Пациентите с LCV могат да се представят и с артралгии или артрити, включващи коленете или глезените.

Лабораторните изследвания включват: кръвна картина, С-реактивен протеин или СУЕ, биохимични изследвания с изследване на чернодробната и бъбречна функция и изследване на урина. Те са полезни за изключване на други васкулити, определяне на наличието на системно заболяване и идентифициране на свързано разстройство, което може да предостави прогностична информация за болестта.
Диагнозата се поставя според критериите на Американският колеж по ревматология за точна класификация на **vasculitis hypersensitivum**. Критериите са:
- Възраст над 16 години;
-Употреба на медикамент преди развитието на симптомите;
- Кожен обрив - опипващи се виолетови макули по кожата;
Дълбоката **биопсията** на кожния обрив показва инфилтрация с неутрофили около малките кръвоносни съдове.

Диференциалната диагноза за LCV включва: (DRESS) синдром /лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми/ , амилоидоза, антифосфолипиден синдром, предсърден миксом, болест на Behcet , синдром на Churg-Strauss, грануломатоза на с полиангиит, Henoch-Schonlein пурпура, уртикариален васкулит, имунна тромбоцитопенична пурпура и др.

Лечение
Подходът за поетапно лечение трябва да включва: повдигане на краката, компресионни чорапи, колхицин, дапсон, пентоксифилин и стероиди в ниска доза. Може обаче да се наложи еднократна пулсова доза от венозни кортикостероиди (метилпреднизолон, 15 mg/kg), последвана от перорални кортикостероиди при по-тежките случаи. Колхицинът също се използва при пациенти с кожни и ставни симптоми, нереагиращи на кортикостероидната терапия, но е с ограничен ефект. Това лекарство трябва да се използва с повишено внимание при лица с бъбречни заболявания и при бременни жени.

III. ЛЕВКОЦИТОКЛАСТИЧЕН ВАСКУЛИТ И КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ

Терминът криоглобулинемичен васкулит се използва за описване на пациенти, които имат симптоми, обусловени от наличието на криоглобулини. За първи път през 1966 година Meltzer и сътр. съобщават за 29 пациенти с криоглобулини в серума и сходни клинични прояви (пурпура, артралгия, слабост), съпроводени от органна дисфункция и от повишени серумни нива на ревматоидния фактор (RF).

Епидемиология.
Честотата на криоглобулинемията остава неизвестна.

Клиника.
Триадата пурпура, артралгия и слабост се среща при 80% от случаите при изява на заболяването. Пристъпите на криоглобулинемичен васкулит често, но не винаги се съпровождат от общи симптоми като фебрилитет, слабост, миалгия и артралгия. Тяхното наличие, особено в комбинация с пурпура, насочва към васкулит. Кожната пурпура е най-типичната изява на криоглобулинемичния васкулит (54-82%). Тя се характеризира с множество малки петехиални лезии по долните крайници. Пурпурата може да се разпространи към абдоминалната област, а по-рядко – към горните крайници и торакса. Засягането на други части на тялото не е обичайно. Изолираната пурпура има добра прогноза, като пациентите се възстановяват спонтанно най-често в рамките на една седмица, с остатъчна кожна пигментация от натрупване на хемосидерин. Неблагоприятните прогностични признаци при кожно засягане са конфлуирането на васкулитните лезии (обикновено около малеолите) или исхемия на дисталните части на тялото (длани, ходила, устни, уши, нос). Наличието на livedo reticularis и на кожни улцерации обикновено говори за засягане на среднокалибрените съдове. Няма стандартизирани критерии за диагноза на криоглобулинемията. Тя се потвърждава от наличието на типично органно увреждане (основно кожа, бъбреци или периферни нерви) и от лабораторното установяване на циркулиращи криоглобулини. То е показани при всички случаи, при които има съмнение за криоглобулинемия. Нивото на криоглобулините може да бъде оценено индиректно чрез измерване на общата концентрация на белтъка в криопреципитата и чрез оценка на криокрита. Задължителни са биохимичните изследвания за бъбречно и за чернодробно засягане. Понижени стойности на комплемента (в частност С4 фракцията), както и повишен титър на серумния ревматоиден фактор обикновено се наблюдават при смесените криоглобулинемии и могат да корелират с някои от клиничните изяви.

Диференциална диагно за:синдром на Raynaud, болест на Бюргер, атеросклероза, луес и др.

Лечението се адаптира според подлежащата етиопатогенеза (хипервискозитет или васкулит) и според тежестта на клиничната изява. Три са основните терапевтични подходи при криоглобулинемия: конвенционална имуносупресия, антивирусно лечение и биологична терапия.

IV. НОДОЗЕН ЕРИТЕМ /Erythema nodosum/

Болестта е представител на септалните паникулити. Това е полиетиологично имунологично страдание, изразяващо се най-често с еритемо-възловидни изменения по долните крайници с отлагане на имунни комплекси в дълбоките кръвоносни съдове на дермата.

Епидемиология.
Среща се във всяка възраст, пол и раса, Жените са засегнати три до шест пъти по-често от мъжете, обикновено през второто до четвъртото десетилетие. Бременните жени са рискова група за заболяването. При повече от 40% от случаите етиологията остава неизвестна. По-предразположени са жени с обезитас и цилиндрична форма на подбедриците.

Етиология.

Инфекции. Най–често стрептококи, след стрептококова ангина, протичаща с повишена температура, отпадналост, болки в гърлото и ставите. Други инфекциозни агенти са йерсиниоза, туберкулоза, орнитоза и др.
Медикаменти. Контрацептиви, салицилати, антибиотици, сулфонамиди и др.

Клиника
Преди поява на нодозния еритем има продромален стадий, който се изявява с повишаване на температурата, отпадналост, възпалено гърло, болки в ставите, стомашно-чревни смущения. След няколко часа се получават болезнени, зачервени, надигнати, твърди плаки, симетрично на двете подбедрици /по предната тибиална повърхност/, около коленете и горната повърхност на ходилата. По-късно те се разпространяват в дълбочина и за няколко дни се образуват възловидни изменения с размер от 2-3 см в диаметър до големината на човешка длан. Медикаментозната еритема нодозум се характеризира с липса на повишена температура и левкоцитоза, като не се засяга общото състояние. Характеризира се с по-силно изразена и по-трайна остатъчна пигментация.

Лабораторните изследвания показват: повишено СУЕ, левкоцитоза с олевяване, повишени стойности на трансаминазите и билирубина в кръвния серум, понякога високи стойности на IgE, IgM и компонент С3 на комплемента.

Диагноза
Базира се на: клиничната картина и хистопатологичните промени − задебеляване на септите на подкожната мастна тъкан от възпалителни инфилтрати, които се променят с прогресията на заболяването: отначало едем, хеморагии и неутрофили, а по-късно фиброза, гранулационна тъкан, лимфоцити и гигантски клетки.

Диференциална диагноза:
контактен дерматит
стазен дерматит
ебореен дерматит
морбили
венозна недостатъчност
варицела
ХИВ
нумуларна екзема
бактериален менингит
меланом
Ку-треска
сифилис, ихтиоза, еритема, пиодерма гангренозум, кожна форма на туберкулоза и др.

Лечение:
Оптималното **терапевтично поведение** при тази болест налага да се открие причинния фактор и да се проведе етиотропно лечение. Ако това е невъзможно се прилага симптоматично лечение. Препоръчва се при изостряне на болестта да се осигури почивка на легло, а за болката се използват нестероидни противовъзпалителни средства. Особено полезен при хроничните случаи е калиевият йодат през устата. При идиопатични форми също се прилагат йодни препарати. Локално се правят компреси с калиев перманганат или компресни превръзки с 10% ихтиолов

мехлем, а възлите се третират с индометацин, фелоран-гел и др. Локално се прилагат противовъзпалителни и дерматологични антисептици. Общото лечение се извършва с антихистаминови препарати, ацетилсалицилова киселина, нестероидни противовъзпалителни средства, витамин С. При данни за налична инфекция се провежда терапия с широкоспектърни антибиотици.
Избягва се употребата на глюкокортикостероиди, тъй като е установено утежняване на последващите рецидиви на заболяването след прилагането им.

V. EGPA - Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis /Синдром на Чърг-Щраус (Churg - Strauss syndrome)

Синдромът на Чърг-Щраус, познат още като алергична грануломатоза или алергичен ангиит е възпаление на малките кръвоносни съдове. Наличието на тежка астма, еозинофилия, повишени нива на IgE предполагат алергичен процес. Някои автори приемат като провокиращ фактор лекарствена свръхчувствителност към penicillin, penicillamine, йодити, левкотриенови модификатори, mesalazine. Най-честият признак на този синдром е астмата. Самият синдром може да доведе до множество проблеми като сенна хрема, обриви, кървене в различни части на храносмилателната система, силна болка и артритни прояви на горни и долни крайници. Най-характерната лабораторна находка е еозинофилията. При активно заболяване може да се установят анемия, левкоцитоза и нарастване на СУЕ. При част от болните се повишава IgE в серума. В около 39% - 59% от случаите на CSS се откриват ANCA, като тяхното присъствие се свързва с висока честота на гломерулонефрит, пурпура, алвеоларна хеморагия и др., но все пак точната роля на тези антитела в развитието на синдрома на Churg-Strauss е не напълно известна.

Диагноза
Според **критериите на Американската колегия** по ревматология тя включва следните симптоми:
- астма
- промени в параназалните синуси
- еозинофилия. по-голяма от 10% и в абсолютни стойности
- моно- и полиневропатия
- пулмонални инфилтрати с мигриращ характер
- биопсична находка - екстравазален еозинофилен инфилтрат

Наличието на 4 от тези 6 критерия поставя диагнозата на болестта с чувствителност 85% и специфичност 99.7%.

Диференциална диагноза.
Болестите на белия дроб, протичащи с астма и еозинофилия, но без ANCA напр. бронхиална астма, бронхопулмонална аспергилоза, хронична еозинофилна пневмония както и при пациенти с рентгенологично доказани белодробни инфилтрати и кръвна еозинофилия, но без астма: стронгилоидоза, аскаридоза, токсоакароза, ангилостоматоза, реакция към лекарства, хипереозинофилен синдром, микози, туберкулоза.

Лечение.
За копиране на симптомите се използват различни медикаменти като кортикостероиди, имуносупресори, интравенозно вливане на имуноглобулин и др.

Одобрени за лечение са моноклонални антитела- антиеозинофилен препарат- анти IL-5- **Mepolizumab 300 mg** - ATC code: R03DX09 за подкожно приложение веднъж месечно.

VI. ПУРПУРА Henoch-Schönlein и васкулит на Henoch-Schönlein

Henoch-Schönlein (H-S) е капиляротоксикоза, която се описва като имуноалергично възпалително заболяване на кръвоносните съдове. H-S е известен още и като IgA медииран васкулит с полиетиологична генеза.

Епидемиология
Приблизителна честота е 2/10000. Това е най-честият васкулит в детската възраст за бялата раса. 90% от засегнатите са на възраст 5-15 години. Мъжкият пол боледува по-често, в съотношение мъже:жени 1,5:1.

Етиология
Болестта се свързва с предшестваща инфекция на горните дихателни пътища, като в 50% от случаите се изолира щам на грип А, прием на някои медикаменти като аспирин, антибиотици, сулфонамиди, тиазиди, а също като провокиращ фактор се посочват и някои храни като яйца, ягоди, шоколад.

Клиника
Протича с характерен кожен обрив, със засягане на ставите, бъбреците и стомаха. Касае се за асептичен васкулит на малките съдове. Изработват се антиваскуларни антитела и циркулиращи имунни комплекси (ЦИК), които се отлагат субендотелно в съдовете. Настъпва инфилтрация на съдовата стена с неутрофили, които фагоцитират имунните комлекси. Нарушава се структурата и пермеабилитетът на съдовата стена.
Американският колеж по ревматология (ACR) определя четири диагностични критерии, три от които съответсват на **клиниката**:
- Възраст ≤ 20 години.
- Палпируема пурпура.
- Остра коремна болка.
- Биопсия, показваща гранулоцити, инфилтрирали стените на малките артериоли и венули.

Европейската асоциация по детска ревматология ревизира критериите на ACR, с което постига 100% чувствителност и 87% специфичност.
Палпируема пурпура (задължителен критерий) с предоминантно засягане на долните крайници и поне един от следните критерии:
- Дифузна коремна болка.
- Кожна биопсия, която показва левкоцитокластичен васкулит с доминантно отлагане на ИгА или бъбречна биопсия с мезангиопролиферативен гломерулонефрит.
- Артрит/артралгия
- Бъбречно засягане: протеинурия над 0.3 г/24 ч., или белтък/креатинин над 30 mg/mmol; хематурия – над 5 ер./поле, или еритроцитни цилиндри,или ≥2+ кръв при изследване с тест-лента.

Диференциална диагноза:
Тромбоцитопения, уртикария, с пурпура при менингококов сепсис. остър ревматизъм, ревматоиден артрит, системен лупус, язва на стомаха и дуоденума, ерозивен гастрит, остър

ентероколит, хроничен улцеро-хемоагичен колит, холецистит, остри и хронични нефрити, нефролитиаза и всички процеси, протичащи с хематурия и коремна болка.

Лечението е поддържащо и е насочено към проблемите на гастоинтестиналния тракт, бъбреците, кожните изяви, ставите. Оптималният начин за лечение на пурпура на Henoch – Schönlein остава спорен. Кожните обриви търпят обратно развитие под действието на системни кортикостероиди /средна доза 1 mg/kg/, които блатоприятстват за подобряване на състоянието като цяло. Поради нарушената функция на бъбреците се достига до хипоалбуминемия, което изисква и внасянето на белтъци. Комбинацията от белтъци и диуретици намалява отоците.

АЛЕРГИЧНА БРОНХОПУЛМОНАЛНА АСПЕРГИЛОЗА *(*МКБ: B44*)*

1. Определение

Алергичната бронхопулмонална аспергилоза (АВРА) е имунологично белодробно заболяване в резултат на свръхчувствителност към антигените на Aspergillus fumigates. Което обикновено засяга пациенти с астма и кистична фиброза. Последните са най-често пациенти, страдащи от бронхиална астма или кистична фиброзаразвитие на АВРА се свързва с атопия. Локалното възпаление е в резултат на дисбаланс и предоминиране на Th2 имунен отговор с активиране на Th2 CD4+ Т клетки и освобождаване на IL-4, IL-5, IL-13, синтез на IgE и рекрутиране на еозинофили.
A.fumigatus е повсеместно разпространена сапрофитна плесен с размер на спорите 3-5 μm, което позволява дълбоката им депозиция в дихателните пътища на предразположени индивиди, при които има дефект в мукусната защита (мукоцилиарен клирънс, епителна функция).

2. Кратки епидемиологични данни.

В глобален мащаб се счита, че АВРА засяга 2.5% от населението без значение от пола. Честотата на пациентите с АБПА-кистична фиброза е от 3% до 25%, със средна стойност от 8,9%, с по-голямо разпространение при възрастните в сравнение с децата. В подгрупата АВРА-бронхиална астма честотата може да достигне до 75%.

3. Клинична картина.

АВРА се проявява най-вече като обостряне на основното заболяване (кистична фиброза или астма). Симптомите на АБПА най-често наподобяват екзацербация на една тежка неконтролирана астма (със свиркащо дишане и кашлица), заедно с хемоптое или експекторация на кафяви, мукусни запушалки. В някои случаи се наблюдават умора, нискостепенна температура или загуба на тегло. Постепенно белодробната функция прогресивно се влошава. Развиват се бронхиектазии и белодробна фиброза, които са и най-сериозните усложнения на АБПА.
Физикалният преглед при заболяването обикновено отговаря на находката при бронхиална астма- свиркащо дишане и удължен издишване. В по-късните стадии на АВРА и като изява на белодробната фиброза, може да се установят барабанни пръсти и цианоза.

4. Диагностини методи.

4.1. Кожно алергична проба.

Кожно алергична проба с A.fumigatus е сурогатен маркер за диагностициране на sапецифична алергична сенсибилизация. Незабавната кожна свръхчувствителност към A. fumigatus антигени показва наличието на IgE антитела, специфични за A.fumigatus. Чувствителността на положителния резултат при диагностицирането на АВРА е около 90%.

4.2. Имунологични изследвания, използвани при оценката на АБПА.

- **Изследване на A. fumigatus специфични IgE**: Повишените IgE антитела срещу A.fumigatus се считат за отличителен белег на АВРА. Стойност >0.35 kUA/L (установена чрез флуоресцентен ензимен имуноанализ) е показателна за сенсибилизация към A. fumigatus и АБПА.
- **Изследване на общи IgE в серума**: Общите IgE са биомаркер, ценен както за диагностика на АВРА, така и за по-нататъшното проследяване. Нормалното ниво на IgE (при липса на системна глюкокортикоидната терапия) изключва АВРА. Стойност > 1000 IU / mL е диагностичен критерий за АВРА.

- **Наличие на еозинофилия**: Определяне броя на еозинофилите в периферна кръв е неспецифичен лабораторен тест в диагностиката на АВРА (слаб скринингов тест). Въпреки това, еозинофилия над 500/ μL се приема като значима за диагностицирането на АВРА.
- **IgG срещу A.fumigatus**: Откриването на специфични IgG антитела срещу A.fumigatus е полезно изследване при диагностицирането на АВРА. При стойност на A fumigatus-специфичен IgG 27 mg A / L, чувствителността и специфичността на теста е съответно 89% и 100%, което го прави приемлив тест за диагностициране на АВРА.

4.3. Образни методи при оценката на АВПА.

- **Рентгенография на гръден кош**:
Рентгенографията на гръдния кош е нормална при почти 50% от пациентите с АВРА и затова има ограничена стойност като скринингов метод. Въпреки това има някои рентгенографски промени, които служат за диагностицирането на АВРА. Така например, наличието на преходни помътнявания или тип „пръст в ръкавица“ при пациенти с астма са силно показателни за АБПА. Наблюдения като консолидация, лобарна или сегментна ателектаза, лентовидни сенки или тип „паста за зъби“, „сенки на трамвайна линия“, „пръст в ръкавица“ представляват активно заболяване, които изчезват след лечението. Тип „паста за зъби“ и „пръст в ръкавица“ представляват слузни запушвания.

- **Компютърна томография на гръден кош.**
Компютърна томография с висока резолюция е предпочитано образно изследване при АВРА, тъй като позволява по-добра оценка на разпределението на бронхиектазиите и открива други аномалии като центрилобуларни нодули, които не се констатират на рентгенография на гръден кош. Централните бронхиектазии и мукоидните запушалки са класическите находки при АВРА. Пациент без промени при HRCT на гръден кош се означава като серологична АВРА.

4.4. Други изследвания.
- **Функционално изследване на дишане**.
Спирометрията помага за установяване на обструкция на въздушния поток и за оценка на тежестта на увреда в белодробната функция. Нормалната спирометрия не изключва АВРА. Не трябва да се използва за скрининг и при взимането на решения за лечение. Това обаче е полезен инструмент за мониторирането. Специфичният бронхо-провокационен тест може да причини тежък бронхоспазъм и трябва да се избягва.

- **Микробиологично изследване на спутум за A. Fumigatus.**
Присъствието на A.fumigatus при изследване на храчка не е задължително за диагностика на аВРА, тъй като гъбата може да се появи и при други белодробни заболявания поради нейната повсеместност. Ролята на спутумната култура (ако може да се получи изолат) се състои главно в изследване на чувствителността на организма към противогъбични средства.

- **Рекомбинанни Aspergillus антигени**.
Доказване на антитела срещу Asp f 4 и Asp f 6 е с висока специфичност и сензитивност за АВРА.

5. Критерии за диагноза.
Критериите на **Rosenberg-Patterson** са най-широко използваните за диагностициране на АВРА и при пациенти с астма включват изброените по-долу изследвания. При **шест от седемте**

предложени основни критерия диагнозата се счита за вероятна, докато наличието на седмия - проксимални бронхиектазии, прави диагнозата сигурна.

Главни критерии (1-6 вероятни, +7 категорични)

1. Епизодична бронхиална обструкция
2. Периферна еозинофилия
3. Позитивен незабавен кожен тест към Aspergillus
4. Позитивен тест за преципитини към Aspergillus
5. Завишени тотални серумни IgE
6. История на транзиторни или фиксирани белодробни инфилтрати
7. Проксимални бронхиектазии

Второстепенни (подкрепящи) критерии

1. Кафяви "отливки"/парченца в храчките
2. Позитивен късен (6-12 ч./Arthus) кожен тест към Aspergillus

За по-приложими в клиничната практика се считат критериите на **Agarwal и съавт.**

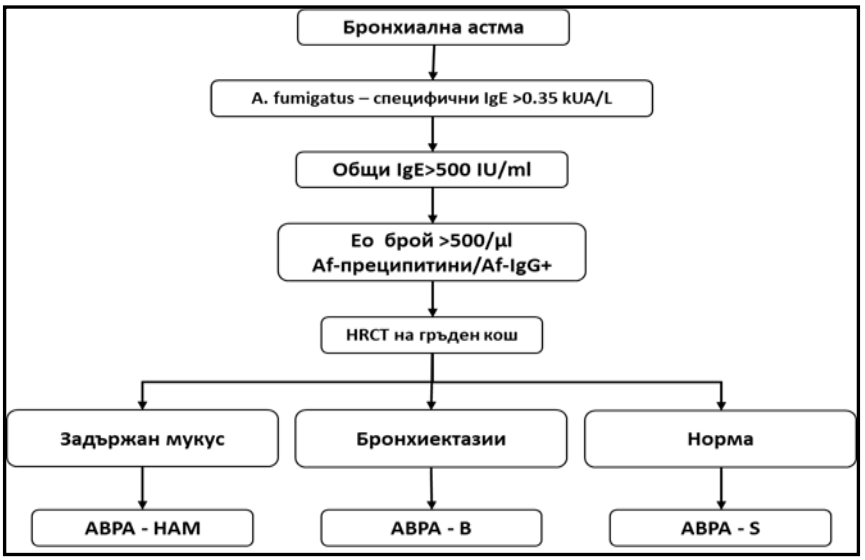
1. **Предразполагаща астма или CF**
2. **Задължителни кртерии**
   a. IgE > 1000 IU/ml и
   b. Позитивен незабавен кожен тест или завишени IgE към Aspergillus
3. **Второстепенни (>2) критерия**
   a. Еозинофилия >500
   b. Преципитини или завишени IgG към Aspergillus
   c. Плътни рентгенови сенки

6. Стадиране на АВРА.

Фаза	Определение	Характеристики
0	Асимптомна	• Без предишна диагноза АВРА • Контролирана астма (според GINA) • Изпълнява диагностичните критерии за АВРА
1	Остра	• Без предишна диагноза АВРА • Неконтролирана астма/симптоми, съответстващи на АВРА • Отговаря на диагностичните критерии за АВРА
1a	С мукоидна задръжка	Мукоидна задръжка, наблюдавана при образно изследване или ФБС
1b	Без мукоидна задръжка	Отсъствие на мукоидна задръжка при образно изследване или ФБС
2	Отговор	• Клинично и/или Ro подобрение **И** • Спад на IgE≥25% от изходното ниво на 8 седмица
3	Екзацербация	• Клинично и/или Ro влошаване **И** • Повишаване на IgE≥50% от изходното ниво доказано по време на Отговор/Ремисия
4	Ремисия	• Стабилно клинико-Ro подобрение **И** • IgE нива на или по-ниски от изходното ниво (или завишени<50%) за ≥ 6 месеца без лечение
5a	АВРА-зависима от лечението	• ≥2 екзацербации в рамките на 6 месеца след спиране на лечението **ИЛИ** • Влошаване на клиничното и/или Ro състояние , заедно с имунологично влошаване (повишаване на IgE нива) по време на намаляване на пероралните ГК/азоли
5b	ГК-зависима астма	Системни ГК, необходими за контрол на астмата, докато АВРА активността е контролирана (както е видно от IgE нивата и образните изследвания)
6	Напреднала АВРА	• Обширни бронхиектазии, дължащи се на АВРА при образно изследване **И** • Усложнения (cor pulmonale и/или хронична тип II дихателна недостатъчност)

7. Практически подход към диагнозата АВРА.

Скрининг за АВРА с IgE, специфичен за A.fumigatus при пациенти с астма



(АВРА-В - АВРА с бронхиектазии; АВРА-НАМ - АВРА с високо-атенюиран мукус;
АВРА-S -серологична АВРА)

- При стойност на Af специфични IgE <0.35 kUA/L, АВРА се отхвърля.
- При тези с Af-специфичен IgE> 0.35 kUA / L, се изследват общи IgE. При общи IgE <500 IU/mL, АБПА може да бъде е изключена в по-голямата част от случаите. ПриобщиIgE > 500 IU/mL, са необходими и други изследвания: включващи специфичен за A.fumigatus IgG, брой на еозинофилите в периферната кръв и HRCT на гръдния кош.
- Нито един тест не осигурява оптимална комбинация от чувствителност и специфичност.
- Комбинация от IgE специфичен за A. fumigatus, общ IgE и общ брой на еозинофилите имат чувствителност и специфичност съответно 70% и 100%.

8. Алгоритъм и принципи на лечение.

Лечението на АБПА включва **противовъзпалителни средства (главно глюкокортикоиди)** за потискане на имунната хиперреактивност и **противогъбични агенти** за намаляване (или елиминиране) на гъбичната тежест в дихателните пътища, като по този начин се ограничава стимулът, отговорен за имунната хиперреактивност. Важно е и да се идентифицира и изключи всеки потенциален екологичен източник на A. fumigatus, тъй като това може да предизвика обостряния на заболяването. Лечението обикновено е продължително.

То цели:

а) намаляване на белодробното възпаление
б) контрол на астмата
в) лечение на остър стадий на АВРА
г) предотвратяване на обостренията и усложненията.

- **Перорални глюкокортикоиди**: Пероралните глюкокортикоиди (ГК) са най-ефективните средства при лечението на АВРА. Най-широко използван е нискодозовият режим на дозиране, при който ГК се прилагат в първончална доза от 0,5 mg /kg/дн. за две седмици, последвани от 0,5 mg/kg/ ден през ден за осем седмици. След това дозата се намалява с 5 mg на всеки две седмици. Лечението трае 3-5 месеца.

- **Инхалаторни глюкокортикоиди**: Инхалаторните кортикостероиди (ИКС) постигат високи концентрации в трахеобронхиалното дърво и са свързани със значително по-малко странични ефекти в сравнение с пероралните ГК. ИКС не трябва обаче да се използват за контролиране на имунологичната активност на АВРА, а по-скоро за контрол на симптоми на астма.

- **Венозни пулсове с ГК:** При деца с АБПА се използват интравенозни пулсови дози ГК (15 mg/kg метилпреднизолон, максимум 1 g), като стероид-пестящ подход, за да се избегнат страничните ефекти на ежедневната терапия с ГК.

- **Противогъбични медикаменти:**
Имат за цел намаляване на гъбичната тежест, а с това и намаляване на антигенния стимул. По този начин противогъбичните лекарства могат да действат като стероид-пестящи средства.

- **Итраконазол** ATC code J02AC02**:** Най-широко използваният триазол в лечението на АВРА. Азолите действат чрез инхибиране на ензима 14-α-стерол-деметилаза, което намалява биосинтезата на ергостерола, основен компонент на гъбичната цитоплазмена мембрана. Дозата Итраконазол никога не е била стандартизирана при лечението на АВРА. Установено е, че по-ниски дози (200 mg /ден) са клинично ефикасни.

- **Други азоли:** Няколко проучвания са направили оценка на по-новите азоли (voriconazole- 300-600 mg / дневно, posaconazole - 800 mg / дневно) за тяхната ефикасност при АВРА с клинично подобрение при 70-75% от пациентите. Наблюдава се намаляване на необходимостта от перорални ГК, подобряване на контрола на астмата и спад в нивата на IgE.

- **Небулизиран амфотерицин Б**: Амфотерицин В действа чрез свързване с ергостерол в гъбична клетъчна мембрана, което води до образуване на пори, които увеличават мембранната пропускливост и клетъчната смърт. При небулизиращата терапия има клинична ефикасност без появата на нежелани реакции за разлика от системното лечение с амфотерицин Б.

Други терапии:
- **Анти-IgE терапия**
Омализумаб е хуманизирано моноклонално антитяло срещу IgE. Той се свързва със свободния серумен IgE и предотвратява свързването на IgE с високоафинитетен за IgE (FceRI рецептор) на повърхността на мастоцитите и базофилите. Целта на лечението с Омализумаб е намаляването на серумния общ IgE до по-малко от 21 IU / mL. За постигането й е необходима доза от 0,016 mg/kg/IU [IgE/ml] омализумаб.

Подпомагащи терапии
- Небулизиран хипертоничен физиологичен разтвор (7%, 3-5 mL) за намаляване на вискозитета на храчките. Той обаче може да доведе до бронхоспазъм и първата доза трябва да се приложи под лекарско наблюдение и да се предхожда от приложен инхалаторно Салбутамол. Не се препоръчва при пациенти с ФЕО1 <1 L.
- Дългосрочно лечение с Азитромицин - при пациенти с бронхиектазии.
- Кислородна терапия в домашни условия - при пациенти с хронична дихателна недостатъчност тип 2 с PaO2 <55 mm Hg или с PaO2 <60 mm Hg, ако има асоциирана полицитемия или белодробна хипертония.

- Белодробна трансплантация - единствената възможност за пациентите с белодробно заболяване в крайна фаза.

Практически подход към лечението:



Лечение в специални групи пациенти.

- Деца

Протоколът на лечение при деца е подобен на този при възрастни. Въпреки това, поради опасения относно забавянето на растежа при използване на ГК, препоръчително е лечението с тях да се прилага при най-ниската възможна доза за възможно най-кратко време. След това се поддържа ремисия като се използват противогъбични азоли, небулизирани амфотерицин или омализумаб. При тези пациенти, при които се изискват ГК, могат да се обмислят месечни пулсови дози метилпреднизолон заедно с ежедневен Итраконазол.

- Бременност и кърмене

Лечение на избор при бременност са ГК. По-новите азоли са противопоказани при бременност, освен при животозастрашаващ заболяване на майката и при липса на терапевтична алтернатива. Небулизираният Амфотерицин В може да се използва безопасно по време на бременност. По същия начин употребата на Омализумаб не е свързана с вродени аномалии, преждевременно раждане или ниско тегло на плода. Като цяло се избягва употребата на Итраконазол или Омализумаб през целия период на бременност и лактация. Предпочита се използването на ГК, а при тези с противопоказания за ГК - небулизиран Амфотерицин В.

Перорални глюкокортикоиди (ГК)

Prednisolone (или еквивалент) 0.5 mg/kg/day за 2 седмици, след това алтернираща режим за 8 седмици. Следва намаляване с 5mg на всеки 2 седмици и спиране.
Пациентите трябва да бъдат проследявани, тъй като около 13% могат да не отговорят и могат да се нуждаят от повишаване на стероидната доза.

Перорални азоли

Itraconazole (p.o) 200 mg два пъти дневно за най-малко 24 седмици
Voriconazole (p.o) 200 mg два пъти дневно за най-малко 24 седмици

Небулизиран Amphotericin B

Amphotericin B deoxycholate
Ежедневно: 5-40 mg два пъти дневно
Интермитентно: 20 mg(10 mg два пъти дневно) три пъти седмично
Liposomal amphotericin B
Интермитентно: 25mg два пъти седмично
Amphotericin B lipid complex
Интермитентно: 50 mg два пъти седмично

Methylprednisolone - пулс

15 mg/kg/day (максимум 1 gm) i.v инфузия в три последователни дни

Omalizumab

375 mg s.c всеки 2 седмици за 4-6 месеца

Инхалаторни кортикостероиди (ICS)

Монотерапия с ICS не трябва да се ползва за контролиране на имунологичната активност на АВРА. Въпреки това, има полезни агенти в лечението на астма.

Проследяване и мониториране

- Пациентите се проследяват с мониториране на клиничните симптоми (кашлица, диспнея), рентгенография на бял дроб и общи IgE нива на всеки 8 седмици
- Мониториране за нежелани реакции от лечението
- Задоволителен отговор на терапията се предполага, когато има клинично и/или Ro подобрение с най-малко 25% спад на IgE нивата
- Често мониториране на IgE, за да се установи „новото“ базово ниво за пациента
- Клинично и/или Ro влошаване заедно с 50% повишаване на IgE нивата предполага екзацербация

ХИПЕРСЕНЗИТИВНИ ПНЕВМОНИТИ *(*МКБ: J66, J67*)*

1. Определение.

Хиперсензитивният пневмонит (ХП), известен още като екзогенен алергичен алвеолит, е комплексен белодробен синдром, манифестиращ се с интерстициална белодробна болест. медиирана от имунната система. ХП е възпалително и/или фиброзно заболяване, засягащо белодробния паренхим и малките дихателни пътища. Причинява се от многократно и продължително вдишване на различни видове органичен прах или други вещества (алергени), към които пациентът е сенсибилизиран. Такива са органични прахове от животински или растителен произход и рядко - химикали.

2. Кратки епидемиологични данни.

Разпространението на ХП варира в зависимост от региона, различия в климата, професионалната експозиция. Разпространението на ХП е най-високо сред възрастни индивиди (> 65 години), но може да бъде диагностициран и при по-млади хора и деца. Наличните проучвания оценяват честота между 0,3 и 0,9 на 100 000 лица.

3. Основни класове антигени.

Клас антигени	Специфични антигени	Източници
БАКТЕРИИ	**Saccharopolyspora rectivirgula, Thermoactinomyces vulgaris**	**Плесенясало сено, зърно**
ГЪБИ, ДРОЖДИ	**Aspergillus species** **Aspergillus species** **Trochosporon cutaneum** **Penicillium species** **Penicillium casei** **Alternaria species**	**Плесенясало сено, зърно** **Плесенясал компост и гъби** **Контаминирани къщи** **Плесенясал корк** **Плесенясало сирене** **Контаминирана дървесна маса или прах**
МИКОБАКТЕРИИ	**Mycobacterium avium-intracellulare** **Mycobacterium avium-intracellulare**	**Плесени на тавана** **Мъгла от вода в басейн, спрейове и фонтани**

ЖИВОТИНСКИ ПРОТЕИНИ	**Протеини в птичи тор и серум и върху пера** **Птичи протеини** **Протеини от копринени буби**	**Папагали, патици, вълнисти папагалчета, гълъби** **Легла с пера, възглавница, завивки** **Прах от ларви и пашкули на копринени буби**
ХИМИКАЛИ	**Диизоцианати, тримелитов анхидрид**	**Полиуретанова пяна, спрей бои багрила, лепила**

4. Кратка клинична картина

4.1 Субтипове на ХП

ХП е заболяване с хетерогенна клинична картина. Първоначално заболяването е било класифицирано според продължителността си, а именно- остра, подостра или хронична форма. Тези категории обаче на са ясно дефинирани в съществуващата литература и не са били последователно свързани с резултатите- някои пациенти имат доброкачествено протичане с пълно възстановяване след премахване на експозиционния фактор, докато при други не настъпва такова и се наблюдава прогресиране до дихателна недостатъчност. На основата на развиващите се знания и клиничен опит, ръководството на ATS/JRS/ALAT за диагноза на ХП при възрастни (2020) предлага пациентите да бъдат класифицирани с фиброзен ХП или нефиброзен ХП, което се определя от преобладаващото присъствие или отсъствие на рентгенологична и /или хистопатологична фиброза.

4.2 Симптоми и белези

Чести симптоми и признаци и на двете форми - нефиброзен и фиброзен ХП, включват диспнея, кашлица и хрипове във фазата на вдишване. По-рядко може да има симптоми като загуба на тегло, грипоподобни симптоми (втрисане, субфебрилитет и неразположение), стягане в гърдите и хрипове, както и наличие на хрипове и цианоза при физикален преглед. Началото може да бъде остро (развиващ се от дни до седмици, понякога с плеврален излив) или протрахирано (развитие и влошаване от месеци до години). Епизодите могат да бъдат рекурентни. Пациенти с фиброзен ХП е по-вероятно да са по-възрастни, да имат неидентифициран причинител, да имат по-нисък витален, дифузионен капацитет и процент на лимфоцитите в техния бронхо-алвеоларен лаваж (BAL), отколкото пациентите с нефиброзен ХП.

5. Критерии за поставяне на диагноза.

Към момента няма златен стандарт за диагностика на ХП. Често ХП остава неразпознат и се диагностицира погрешно като респираторна инфекция или идиопатично интерстициално белодробно заболяване, поради относително ниската му честота сред общата популация.

Високият индекс на подозрение и внимателно снетата анамнеза гарантират, че са получени. При някои пациенти респираторните симптоми са основната характеристика на клиничното

представяне, докато при други системните прояви като загуба на апетит и цялата информация за околната среда и професията и това са основните ключове за поставяне на правилна диагноза на ХП. След като възникне подозрението за ХП на основата на първоначалното снемане на анамнеза, диагностичната процедура може да има за цел не само да идентифицира причинителя, но и за установяване на временна връзка между експозицията на околната среда и първоначалното проявяване на симптомите, както и преходни клинични прояви.
Диагнозата често се подозира, когато има данни за респираторно заболяване с анамнеза за съответната среда или професионална обстановка и ясна връзка между симптомите и експозицията.
Обикновено физикалният преглед и рутинните лабораторни тестове не са достатъчно информаивни. IgG може да бъде повишен, ревматоидният фактор е положителен, а периферният брой еозинофили и серумните нива на IgE обикновено нормални. Предполагаемият причинител може да бъде открит с идентифицирането на конкретни преципитиращи антитела в серума на пациента. Въпреки, че такива могат да бъдат намерени при голям брой пациенти с ХП, поради ниската чувствителност и лошо пречистените антигени, в част от случите на ХП такива антигени не се отчитат. От 40 до 50% от асимптоматичните индивиди, изложени на същия причинителен антиген, имат специфични серумни IgG антитела.
Белодробните функционални тестове могат да бъдат нормални при остра ХП, докато при хронични форми те обикновено показват рестриктивен модел с малки белодробни обеми и намален дифузионен капацитет (DLCO).
Рентгенографията на гръдния кош може да предостави известна информация относно степента на засягане на белите дробове: пациентите с остра или подостра ХП могат да покажат двустранни интерстициални и алвеоларни нодуларни инфилтрати - неравномерни или хомогенни, докато при хронично заболяване присъстват дифузни ретикулонодуларни инфилтрати и фиброза. Въпреки това рентгенографията на гръдния кош сама по себе си не е диагностична и нормалният рентгенов област на гръдния кош не изключва наличието на ХП.
Сканиране с компютърна томография с висока разделителна способност има важно място при диагностицирането на ХП. При хроничен ХП най-честите находки са тракционните бронхиектазии, задебеляването на междуклетъчната преграда и интерлобуларна ретикулация с разпределение главно перибронхоскуларно, без области на доминиране.
Други диагностични процедури, които могат да бъдат полезни при диагностицирането на ХП са цитологичен анализ на бронхо-лаважен аспират и трансбронхиална белодробна биопсия. Наличието на лимфоцити ≥ 25% в бронхо-алвеоларен аспират предполага грануломатозно заболяване като саркоидоза или ХП, докато лимфоцити > 50% насочва към ХП, особено при неутрофилен брой > 3% и брой на мастоцитите > 1%.
Диагностичната полза от трансбронхиалната биопсия е ограничена от неспецифични резултати, получени в до 48% от пробите, но наличието на някои находки като дифузни лимфоцитни инфилтрати, може да бъде силно показателно за ХП.
Белодробната биопсия под торакоскопски контрол има по-висока чувствителност от трансбронхиалната и в подостри стадии на заболяване хистологичните находки могат да покажат наличието на интерстициален лимфоплазмоцитен пневмонит, гигантски клетки или некротизиращи грануломи и клетъчен бронхиолит. В хроничните стадии на ХП фиброзните промени имитират други видове интерстициална белодробна болест, особено обичайната интерстициална пневмония и диагнозата винаги може да бъде подкрепена от клинични и рентгенологични находки.

Компютърна томография на гръден кош в диагностичния подход на ХП

Възможни са следните констатации при HRCT:
1) силно предполагащ ХП или **„типичен ХП“**;
2) по-малко съобщаван, но съвместим с ХП, или т.нар. **„съвместим с ХП ”**;
3) **„съмнителен за ХП“**, когато констатациите на HRCT нито подсказват, нито са съвместими с характеристиките на ХП.

Хистопатологични характеристики.
Белодробната биопсия играе ключова роля в поставяне на диагнозата ХП. Находките, които правят диагнозата ХП вероятна се прилагат и за двата – нефиброзен (т.е. клетъчен) и фиброзен вариант, като разликата е в наличието или отсъствието на фиброза.

6. Диференциална диагноза
Фиброзният ХП трябва да се разглежда в диференциала диагноза за всички пациенти с фиброзна интерстициална белодробна болест. Това е особено предизвикателство, като се има предвид отсъствие на идентифицируема експозиция до 50% от пациентите с фиброзна ХП. Нефиброзните ХП обикновено са свързани с ясна експозиция и по-рядко поставят диагностична дилема.

ХАРАКТЕРИСТИКИ	ОСТЪР/ПОДОСТЪР ХП	ХРОНИЧЕН ХП
Експозиция на агент	Интермитентна висока експозиция	Продължителна ниска експозиция
Начало на симптомите	2-9 часа след експозиция Може да се развива постепенно увеличаване на симптомите в продължение на дни до седмици	скрито, от седмици до месеци
Естество на симптомите	Кашлица и диспнея, предимно грипоподобни симптоми	Прогресивни симптоми (диспнея, кашлица и загуба на тегло), понякога периодични атаки на симптоми
Физикални белези	Температура	инспираторни хрипове; cor pulmonale
Изход	Пик на симптомите в рамките на 6-24 часа след експозиция; продължават часове до дни; Симптомите се повтарят при повторно излагане и могат да прогресират до тежка диспнея	Краен стадий на фиброзно заболяване и/или емфизем; екзацербации въпреки прекратяване на експозицията

7. Алгоритъм и принципи на лечение.

7.1. Избягване на контакт с антигена и имуносупресивна терапия

Основен подход в справянето с ХП е елиминиране на контакта с антигена. Разпознаването на провокиращия антиген е полезно не само за диагностични цели, но и за лечението на пациентите.

Това не винаги е възможно, като се има предвид, че при 60% от пациентите с ХП не се открива провокиращ антиген. Когато това е възможно и бързо се направи, пациентът ще бъде излекуван. Ако обаче заболяването е прогресирало до такава степен, че да остави значителни трайни белодробни увреждания като фиброза и/или емфизем, вероятно е заболяването да прогресира дори след премахване на всички контакти с антигена.
Единственото приемано понастоящем лечение е с перорални или системни кортикостероиди. Те са необходими само в тежки случаи или когато антигенът не може да бъде напълно отстранен. Стероидите ускоряват първоначалното възстановяване, но **не** променят дългосрочния ход на заболяването. Може да се прилагат кортикостероиди за остро симптоматично облекчение при тези пациенти с подостро прогресиращо и хронично заболяване. Хроничният хиперсензитивен пневмонит не винаги отговаря на лечението с кортикостероиди.
Няма универсална препоръка за приложението на кортикостероиди при лечението на ХП. Предложената емпирична схема е Prednisolone ATC code H02AB06 - 0,5 mg / kg /дн. за 4 - 6 седмици, последвано от постепенно намаляване до поддържаща доза от приблизително 10 mg / ден. Някои автори предполагат, че за остри форми на ХП са необходими между 3 и 6 месеца лечение за постигане на ремисия на заболяването. При хронична ХП кортикостероидното лечение трябва да продължи за по-дълго време или трябва да се обмисли алтернативно лечение. Дългосрочното лечение трябва да се съобразява с клиничния отговор, белодробната функция и подобряването в рентгенографията.
Последните проучвания показват известна полза от имуносупресивна терапия като mycophenolate mofetil или азатиоприн с преднизон. Тези лечения са свързани с намаляване редукцията на белодробния капацитет, подобрен дифузионен капацитет и преживяемост без трансплантация и намаляване на свързаните с лечението нежелани ефекти.

7.2 Антифибротични медикамнети и бъдещи перспективи

При хронични форми на хиперсензитивни пневмонити фиброзата може да е основният движещ механизъм. В такива случаи антифибротичните средства (Nintedanib ATC code L01EX09) може да имат потенциал за лечение.
Прогнозата за хронична ХП с фиброза е лоша, тъй като средната преживяемост е 5 до 7 години. Прогресиращата белодробна фиброза, която характеризира хронична напреднала ХП не реагира на съществуващата терапия. В такива случаи трябва да се обмисли трансплантация на белия дроб.

8. Шест значими прогностични фактора:

(1) излагане на известен причиняващ антиген
(2) наличие на преципитиращи антитела към предполагаемия причиняващ антиген
(3) рекурентни респираторни и системни симптоми
(4) инспираторни хрипове, открити при физикалния преглед
(5) симптоми, настъпили 4-8 часа след експозиция
(6) редукция на тегло.

Хипереозинофилен синдром (ICD-10-CM Diagnosis Code D72.119)

Определение

Хипереозинофилният синдром (HES) обхваща рядка и сложна група от хетерогенни заболявания, характеризиращи се с персистиращо и значително повишение на нивата на еозинофилите, което води до тъканна инфилтрация и увреждане.

Епидемиология

Истинската честота и разпространение на хипереозинофилните синдроми не е известна. Според някои проучвания, честотата на заболеваемост е между 0,16 и 0,36 на 100 000, а на разпространение (изчислено като произведение на заболеваемостта и продължителността на хроничното заболяване) между 0,36 до 6,3 на 100 000.

Въпреки че HES се среща по-често във възрастта между 20 и 50 години, състоянието се наблюдава и в педиатричната популация. Има данни, че децата с първичен имунен дефицит по-често имат вторичен HES, в сравнение с възрастните. Освен това, децата имат по-висок среден пиков абсолютен брой на еозинофилите, повече оплаквания от гастро-интестиналната система (ГИТ) и по-рядко белодробно засягане.

Патофизиология

Като многофункционални левкоцити, еозинофилите проявяват мощни провъзпалителни, протромботични и профибротични свойства, които при инфилтриране на съответните органи, могат да доведат до тяхната дисфункция.

Еозинофилите произвеждат и съхраняват множество биологично активни молекули в техните гранули като езинофилна пероксидаза (EPX), еозинофилен катионен протеин (ECP), еозинофилен главен алкален протеин 1 (eMBP1), главен алкален протеин 2 и различни цитокини като TGF-ß. При масивна и персистираща активация на еозинофилите, произвежданите от тях субстанции могат доведат до значими промени в локалната микросреда и от там-увреждане на различни органи, често асоциирано с локално възпаление, цитотоксичност , тромбоемболични усложнения и фиброза.

Критерии за диагноза

Диагностицирането на HES се основава на следните 3 критерия:

1. Кръвна **хипереозинофилия**, която се определя като повишаване на абсолютния брой на еозинофилите в периферната кръв **(>1,5 × 10^9/L или 1500 кл/мкл)** при две изследвания в рамките на **4 седмици**. В случай на животозастрашаващо увреждане на орган (напр. миокардна исхемия и/или дихателна недостатъчност), може да се постави предварителна диагноза без повторно изследване на броя на еозинофилите, за да се предприемат незабавни мерки.

2. Данни за **органно увреждане или дисфункция** дължащи се на **тъканна хипереозинофилия.**

Тъканна хипереозинофилия се определя при:

(a) процентът на еозинофилите в костния мозък е >20% от всички ядрени клетки и/или
(b) патоанатомични данни за значима еозинофилна тъканна инфилтрация и/или
(в) изразено отлагане на еозинофилни гранули и съдържащите се в тях протеини.

Органно увреждане се дефинира, при наличие на поне едно от следните:

(a) фиброза (бял дроб, сърце, ГИТ и кожа)
(b) тромбоза
(c) кожен или мукозен еритем, ангиоедем, улцерации, пруритус или екзема
(d) периферна или централна невропатия с хроничен или рецидивиращ неврологичен дефицит.

Понякога увреждане на други органи като панкреас, черен дроб и бъбреци може да се прецени като медиирано от еозинофилите и също да доведе до диагностициране на HES без наличие на гореспоменатите условия.

3. **Изключване на други заболявания** или състояния като причина за органно увреждане.

За поставяне на диагноза HES трябва да бъдат изпълнени и трите критерия.

Класификация на HES

Въз основа на първоначалната оценка на пациента, HES може да се класифицира в 5 основни клинично значими варианта:

Първичен/неопластичен/клонален (HESN)

Миелоидни варианти (M-HES): Допълнително се класифицират в различни подтипове и са налице различни молекулярни промени, най-често сливане на тирозин-киназни гени. Най-честото реаранжиране на гени включва сливане на FIP1L1-PDGFRA (F/P pos вариант), който възниква вторично на интерстициална хромозомна делеция на 4q12, транслокация на PDGFRB, като t(5;12)(q31-35;p13), точкова мутация и транслокация JAK 2 като t(8;9)(p22;p24) , пренареждане на FGFR1, като (8p11-12).

Т-клетъчен лимфоцитен вариант (L-HES): Причинен от анормални IL-5-продуциращи Т-клетки, като от една страна е клонален/първичен HES поради наличието на анормални Т-лимфоцити, а от друга може да се разглежда като реактивен вариант заради стимулирането на еозинофилопоезата от произвежданите растежни фактори продуцирани от аберантния клон Т-клетки.

Вторичен/реактивен (HESR)

Специфични/дефинирани хипереозинофилни синдроми, вторични спрямо основното заболяване като инфекциозен или възпалителен процес. Примерни такива състояния са: хелминтни инфекции, епизодичен ангиоедем, еозинофилна грануломатоза с полиангиит (EGPA), IgG4 - свързано заболяване.

Фамилен HES (HESFA)

HES, при който има документирана фамилна анамнеза за персистираща хипереозинофилия с неизвестна причина.

Идиопатичен (IHES)

Хипереозинофилия без ясна подлежаща причина, свързана с органно увреждане.

Органно ограничен HES

Налице е тъканна хипереозинофилия със съответно органно увреждане, но критерият за кръвна еозинофилия над 1500кл/мкл не е изпълнен.

Клинична презентация

Най-често засегнатите органи при HES са кожа, бял дроб, ГИТ, сърдечно съдова система (ССС) и нервна система.

Дерматологичните прояви, свързани с HES, обхващат спектър от състояния, като екзема, еритродермия, лихенификация, дермографизъм, уртикария и ангиоедем. Изразените кожни симптоми могат да насочват към L-HES, което налага и изключване потенциален кожен Т-клетъчен лимфом. Първоначалните признаци на HES могат да се проявят като кожни лезии по тялото и крайниците, представящи се като сърбящи еритематозни макули, папули, плаки, уртики и нодули. Макар и редки, по-тежките дерматологични прояви на HES, особено при варианта FIP1L1-PDGFRA, могат да включват мукозни язви по целия ГИТ. Освен това, в такива случаи могат да се наблюдават признаци насочващи към лимфоматоидна папулоза.

Белодробните прояви на HES включват подобни на астма симптоми, включително диспнея, кашлица и хрипове. При рентгенография на гръдния кош или компютърна томография (КТ) се наблюдават абнормни находки като петна тип матово стъкло, инфилтрати и консолидация в белодробния паренхим. Макар и по-рядко, могат да бъдат наблюдавани белодробни нодули. Други свързани със състоянието характеристики включват плеврален излив, интраторакална лимфаденопатия и белодробна емболия. Хистологичното изследване чрез белодробна биопсия обикновено разкрива еозинофилни инфилтрати.

Засягането на ГИТ може да включва колит или ентерит, еозинофилен гастрит, хроничен активен хепатит, фокални чернодробни лезии, еозинофилен холангит и синдром на Budd-Chiari. Те могат да се проявят като дисфагия, загуба на тегло, коремна болка, гадене, повръщане и диария.

Сърдечните прояви показват по-висока честота при FIP1L1-PDGFRA асоциирания HES. Засягането на сърцето е следствие от инфилтрацията на еозинофили в миокарда, което води до миокардна некроза поради освобождаване на токсичния ECP и засилено набиране и активиране на левкоцитите. Този процес може да прогресира до фатална ендомиокардна фиброза. Обикновено клиничната изява включва признаци на сърдечна недостатъчност, като диспнея, болка в гърдите, кашлица и сърцебиене. Освен това засягането на ССС, може да се прояви и с признаци и симптоми на перикардит, миокардна исхемия и интракардиална тромбоза.

Прогресията на еозинофил-медиираното сърдечно увреждане включва 3 основни етапа, които не винаги протичат последователно. Острият некротичен стадий, често без никаква клинична изява и нормален физикален преглед, включва миокардна инфилтрация с еозинофили и лимфоцити,

последвана от еозинофилна дегранулация, миокардна некроза и образуване на стерилни микроабсцеси.

В междинната фаза възниква образуването на тромби- еозинофилната пероксидаза, генерира киселинно съединение, наречено хипотиоцианова киселина, което дифузира в ендотелните клетки, предизвиквайки експресия на тъканен фактор. Тъканният фактор насърчава тромбогенезата и се прикрепя към увредения ендокард, което води до сериозни усложнения, като емболичен инсулт, исхемия на крайниците и други емболични събития.

Фиброзният стадий, известен като еозинофилна миокардна фиброза (EMF), може да засегне сърдечните камери, субвалвуларния апарат, митрална и трикуспидална клапа. ЕМП е причина за рестриктивна кардиомиопатия с лоша прогноза, както и за фатални камерни аритмии вследствие на промени в проводната система на сърцето.

Засягането на ЦНС при HES може да се прояви както с централни, така и с периферни симптоми. Централните симптоми включват енцефалопатия и органичен психосиндром. Периферните симптоми съставят над 50% от неврологичните прояви при HES и се представят като периферна невропатия, мултиплексна мононевропатия, автономна невропатия и полимиозит.

Диагноза и оценка

Оценката на пациент с еозинофилия трябва да започне с фокусирана анамнеза, която да може да идентифицира евентуални известни и лечими причини. Това включва скрининг за паразитни инфекции и отхвърляне на потенциални нежелани лекарствени реакции, включително такива, свързани с хранителни добавки. Следващите стъпки трябва да бъдат насочени към оценка на засягане на съответните органи. Изключително важно е да се запомни, че увреждането на органите може да се протича без прояви и не винаги корелира със степента на хипереозинофилия.

При пациенти, отговарящи на диагностичните критерии за HES без идентифицирана основна причина за еозинофилия, е необходимо по-нататъшно изследване за определяне на варианта на HES. Първоначалните лабораторни изследвания трябва да включват пълна кръвна картина с диференциално броене, биохимия включваща изследване на чернодробна и бъбречна функция, креатинкиназа и тропонин. Допълнителни диагностични изследвания, които следва да бъдат проведени, включват електрокардиограма, ехокардиография, спирометрия, рентгенография на гръдния кош, компютърна томография на гръдния кош и корем и тъканни биопсии, ако е необходимо.

Хематологичната оценка има за цел да изследва основната причина за HES и включва:

-Скрининг за FIP1L1-PDGFRA мутация в периферна кръв чрез флуоресцентна in situ хибридизация (FISH) или обратна транскриптазна полимеразна верижна реакция (RT-PCR)

-Поточна цитометрия, оцветяване и анализ на периферна кръв за откриване на специфични Т-лимфоцитни фенотипове, като CD3, CD4 и CD8

-Костно-мозъчна аспирация и биопсия с оглед оценка на броя на еозинофилите и еозинофилните прекурсори. Също така, следва да се имат предвид и степен на дисплазия и фиброза, експресията на CD34, брой мастоцити. В диагностичния алгоритъм може да се включи и кариотипизиране.

-Молекулярни изследвания за откриване на наличието на слети гени като FGFR1 и PDGFRB, както и други мутации, включително BCR-ABL1, JAK2 V617F, KIT D816V и клонални Т клетъчни рецепторни пренареждания

При съмнение за специфични варианти на HES, следните тестове могат да се имат предвид:

-Вариантите на M-HES се отличават с повишени серумни нива на витамин B12 поради повишеното производство на хаптокорини, които се свързват с витамин B12 в серума и различни тъкани. В случаите, когато скринингът за FIP1L1-PDGFRA не е възможен, изследването на серумна триптаза може да се използва като маркер за FIP1L1-PDGFRA-положителен HES, тъй като повишените й нива корелират с тази молекулярна аномалия (наблюдавана при 79% от пациенти в една серия) и другите варианти на M-HES. В допълнение, може да се установят анемия, тромбоцитопения и хепатоспленомегалия.

-При L-HES най-често има засягане на кожата, въпреки че и други органи мога да бъдат увредени. При молекулярно изследване може да се установят анормални Т-клетъчни маркери, включително CD3-CD4+, CD3+CD4-CD8- и CD4+CD7-. Уместно е и изследване за вируса на Epstein-Barr (EBV), тъй като хроничната инфекция с него може да инициира L-HES.

При L-HES могат да се установят и повишени стойности на IgE, IL-5 и TARC (тимус активиран, регулиран хемокин).

Диференциална диагноза

Диференциалната диагноза на HES варира в зависимост от степента на еозинофилия.

При леки до умерени случаи на еозинофилия, най-вече трябва да се изключи реактивна еозинофилия в следствие инфекциозни или паразитни заболявания. Приемът на някои лекарства и хранителни добавки, също може да доведе до завишаване на броя на еозинофилите.

В случаи на умерена до тежка еозинофилия, трябва да се имат предвид хематологични и други неопластични заболявания. Острата еозинофилна левкемия представлява повишен брой незрели еозинофили в периферната кръв, костния мозък или тъканите, придружени от повече от 20% миелобласти и ≥30% еозинофили в костния мозък, което я отличава от HES. Хроничната миелоидна левкемия е друго състояние, което следва да бъде разграничено от HES, тъй като обикновено не води до характерните клинични усложнения при хипереозинофилия и може да бъде идентифицирана чрез откриване на BCR:ABL слята иРНК.

Системната мастоцитоза с еозинофилия, характеризираща се наличието на D816V мутации в KIT гена, е друго състояние с, което е важно да се направи диференциална диагноза. Съотношението на абсолютния брой на еозинофилите (AEC) към серумната обща триптаза (AEC/триптаза) е <100 при системна мастоцитоза с еозинофилия срещу >100 при HES.

Еозинофилната грануломатоза с полиангиит (EGPA) също следва да бъде разграничена от HES. Ключовият отдиференциращ фактор между HES и EGPA е наличието на васкулит при последната.

Лечение

Основните терапевтични цели при лечението на HES включват намаляване на броя на еозинофилите, подобряване на симптомите на заболяването и предотвратяване на неговата прогресия. Стартирането на терапията зависи от тежестта на заболяването, включително степента на хипереозинофилия и въздействието на симптомите върху състоянието на пациента. За пациенти с оскъдна или липсваща симптоматика е достатъчно редовно проследяване на всеки 3 месеца за оценка на евентуално органно засягане.

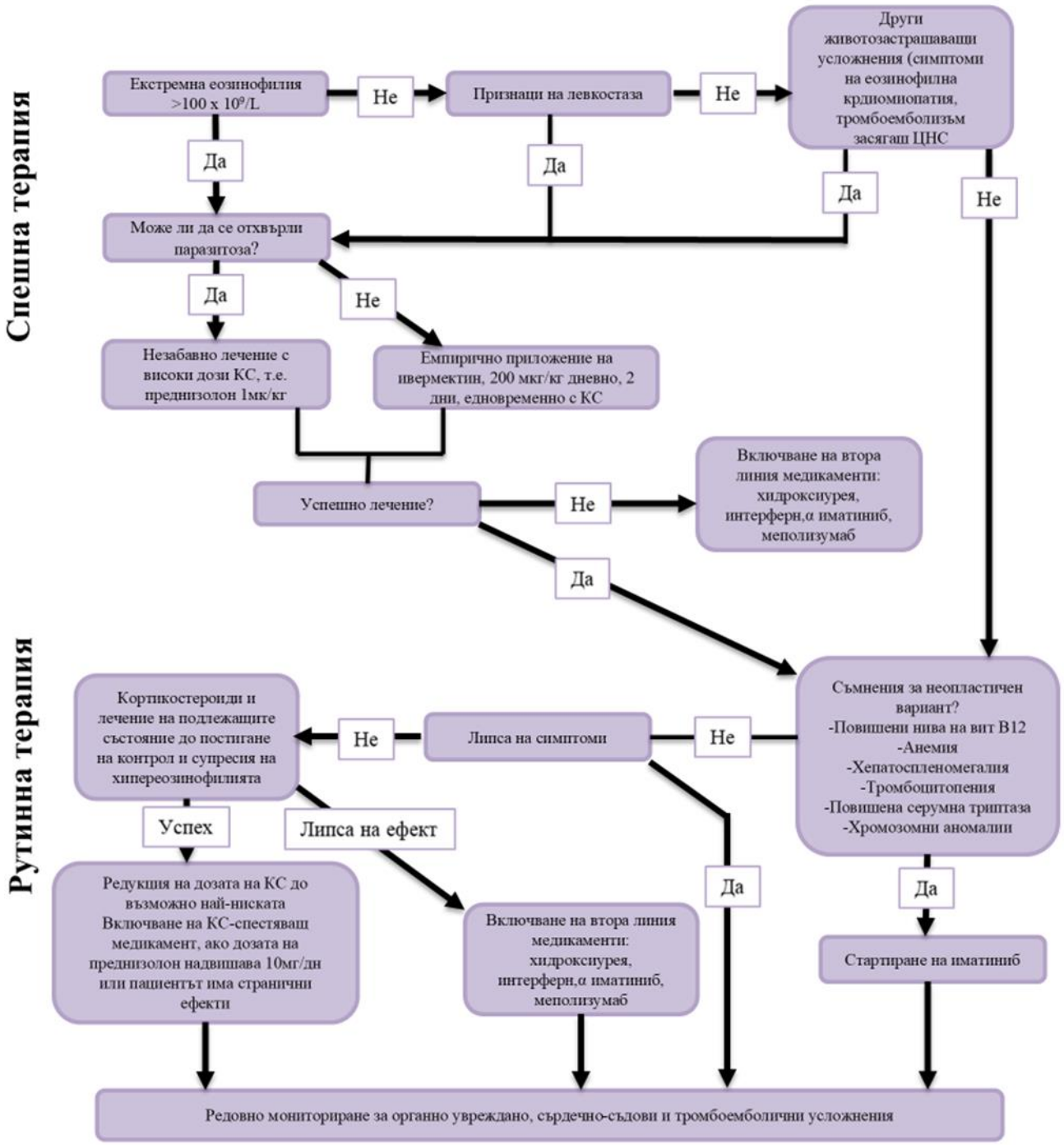
Тежкият HES се определя при наличие на абсолютен брой на еозинофилите 100 x 10^9/L (>100 000 клетки/мкл) и признаци на хиперлевкоцитоза, засягаща нервната и белодробната система. В случаи на тежък HES, лечението включва висока доза интравенозен преднизолон 1 mg/kg/ден или 1 g/ден метилпреднизолон. Пациентите трябва да бъдат изследвани серологично за стронгилоидоза преди стартиране на сисемната кортикостероидна терапия. При пациенти с потенциална експозиция на Strongyloides, се препоръчва профилактика с ивермектин в доза 200 mcg/kg/дневно в продължение на 2 дни. При отговор към терапията, броят на еозинофилите се редуцира с 50% в рамките на първите 24 часа. При липса на достатъчно подобрение на симптоматиката и хипереозинофилията в рамките на 2 дни, трябва да се добави терапия от втора линия в зависимост от варианта на HES до постигане на достатъчна редукция на броя на еозинофилите (напр. иматиниб, ако е M-HES).

В случаите на клинично стабилен или не толкова тежък HES, изборът на медикамент се ръководи от варианта на HES. Иматиниб (ATC code L01EA01) е тирозин киназен инхибитор и се счита за дефинитивна терапия при HES с PDGFRA/B мутации. Препоръчителната начална доза за пациенти положителни за FIP1L1:PDGFRA е 100 mg дневно. Кумулативните данни с дългосрочно проследяване показват, че тази доза е достатъчна, за да доведе до пълна и трайна хематологична и молекулярна ремисии. За пациенти с PDGFRB мутации, препоръчителната начална доза е 400 mg дневно, намалена до поддържаща доза от 100 mg. Системните глюкокортикостероиди служат като основна или първа линия на терапия за повечето варианти на HES. Данните от многоцентров ретроспективен анализ на 188 пациенти с HES показват, че 85% от тях постигат частична или пълна ремисия на симптомите в рамките на 1 месец, като средната максимална доза е била 40 мг/дн преднизолон (5-625 мг), а средната поддържаща доза- 10 мг/дн, като последната е била приемана до максимум 20 години. При постигане на контрол върху симптомите и намаляване на броя на еозинофилите под 1,5 10^9/L, дозата на кортикостероидите обикновено може да бъде редуцирана. При рецидив на симптомите, признаци на органно увреждане, и/или значително повишаване на броя на еозинофилите на фона преднизон >10 mg дневно е необходимо добавянето на други средства.

Хидроксиуреята (ATC code L01XX05) е втора линия терапия за лица, които не се повлияват от монотерапия с глюкокортикостероииди. Механизмът й на действие таргетира развитието на еозинофилите, което я прави по-малко подходяща, когато е необходимо бързо и значително намаляване на броя на еозинофилите. Хидроксиуреята може да се назначи като монотерапия или

в комбинация с преднизолон. Препоръчителната доза е 0,5 до 2 g дневно, в зависимост от поносимостта на пациента. Проучванията показват, че комбинираната терапия (2 g хидроксиурея с 1 mg/kg преднизон дневно) води до пълна ремисия при 60% от пациентите, в сравнение с 33% при монотерапия с хидроксиурея.

Интерферон-α (IFN-α) (ATC code L03AB01) може да доведе до хематологична и цитогенетична ремисии при пациенти, рефрактерни на други терапии включително преднизон и/или хидроксиурея, или може да се използва в комбинация с кортикостероиди като стероид-спестяващ агент при пациенти изискващи по-високи дози преднизолон. Оптималните начална и поддържаща доза на IFN-α не са добре дефинирани. Обикновено се стартира с 1 милион единици дневно, с постепенно увеличаване от 0,5 до 1 милион единици на апликация на всеки 2 седмици до достигане на желания ефект. Дозите могат да варират от 1 до 4 милиона единици на доза до 7 пъти седмично. Пегилираният IFN-2α (ATC code L03AB11), проявява ефикасност и профил на безопасност, подобни на IFN-α, но се прилага един път седмично, което го прави алтернативен и по-поносим вариант за пациентите. Предлаганата начална доза е 90 мкг седмично (1-1,5 мкг/кг).



Алгоритъм за лечение на HES

Биологичната терапия с моноклонални антитела таргетиращи IL-5 също са част от лечението на HES, имайки предвид ключовата на роля на този цитокин при диференциацията, активирането и оцеляването на еозинофилите. Към момента меполизумаб (ATC: R03DX09) е единственото одобрено моноклонално антитяло за приложение при пациенти с идиопатичен HES в доза 300 мг на всеки 4 седмици, като проучванията демонстрират неговата ефикасност при намаляване на риска от екзацербации и като стероид-редуцираща терапия. Други анти-IL-5/анти-IL5 рецептор и анти-CD52 антитела са в процес на проучвания

Трансплантация

Алогенната трансплантация на стволови клетки от костен мозък/периферна кръв е опитвана при пациенти с агресивно заболяване, като преживяемостта е варирала от 8 месеца до 5 години. Въпреки успеха при избрани случаи, ролята на трансплантацията при HES не е добре установена.

НАСЛЕДСТВЕН АНГИОЕДЕМ И РЕДКИ ФОРМИ НА АНГИОЕДЕМ

(МКБ: D84.1)

I. Определение

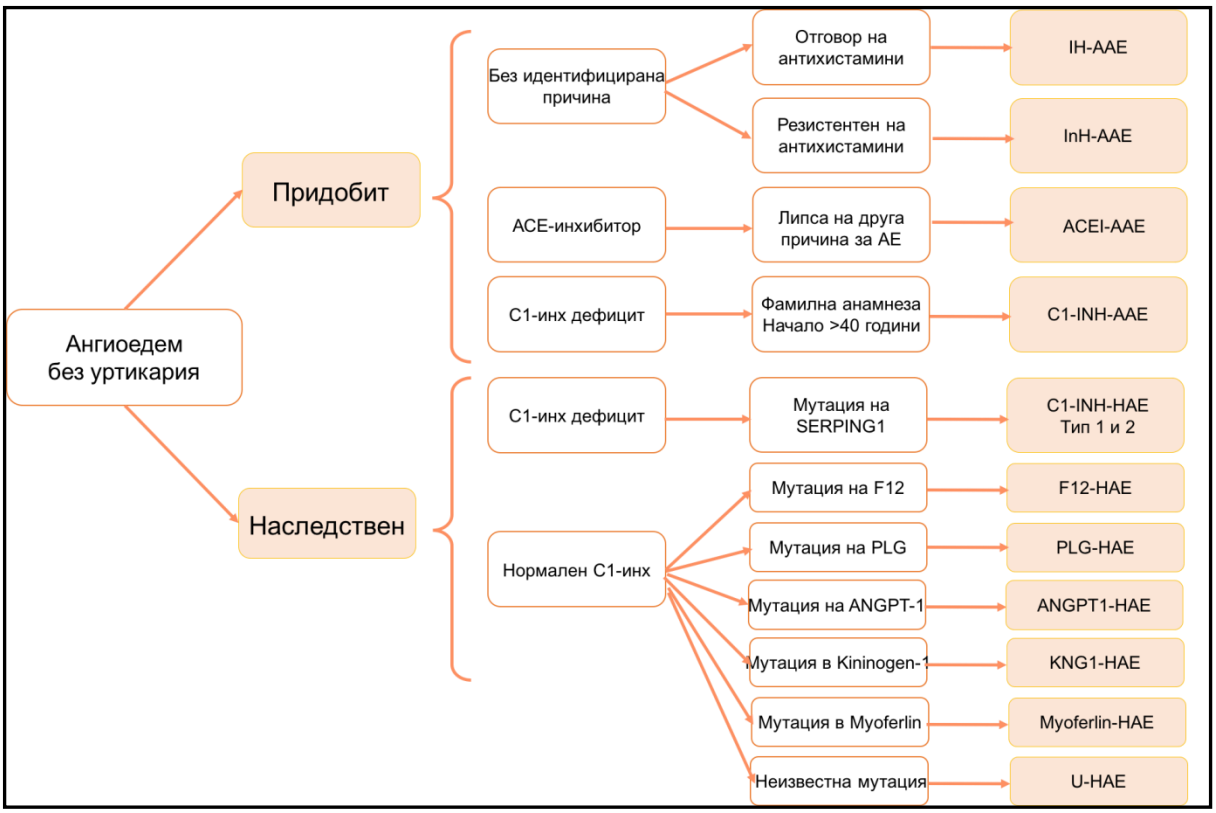
1. Определение и клинични форми.

Ангиоедемът е проява на остро настъпил оток на дълбоките слоеве на кожата или лигавиците в резултат на пароксизмално повишаване на пропускливостта на кръвоносните съдове. Ангиоедемът може да бъде наследствен или придобит и да бъде причинен от различни вазоактивни медиатори (напр. хистамин и брадикинин) (фиг.1). Съвременна класификация разграничава наследствени и придобити форми на ангиоедем, свързани или независими от дефицита на С1-инхибитора. Описват се и допълнителни, още по-редки форми на наследствен ангиоедем с нормален С1-инхибитор, асоциирани с новооткрити мутации в гените за фактор XII, плазминоген, ангиопоетин-1, кининоген 1 и миоферлин. Разпознават се и придобити форми на ангиоедем, например ангиоедем с придобит дефицит на С1-инхибитора, придобит ангиоедем, асоцииран с употребата на медикаменти, повлияващи ренин-ангиотензиновата система (напр. ангиоедем, асоцииран с употреба на инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, дипептидил пептидаза IV или неприлизин) и идиопатичен нехистаминергичен ангиоедем (InH-AAE).

2.НАСЛЕДСТВЕН АНГИОЕДЕМ (група заболявания)

Orpha code: ORPHA: 91378

Наследственият ангиоедем (НАЕ) е група заболявания, характеризиращи се с рецидивиращи епизоди на ангиоедем с подчертан фамилен характер. До 25% от случаите може да липсва положителна фамилна анамнеза, т.нар. “de novo” мутации при пациент - пробанд за фамилията. Към групата на НАЕ се причисляват формите на НАЕ с дефицит на С1-инхибитора и НАЕ с нормален С1-инхибитор.



2.1. НАСЛЕДСТВЕН АНГИОЕДЕМ С ДЕФИЦИТ НА C1-ИНХИБИТОРА

Orpha code: ORPHA: 528623

2.1.1. НАСЛЕДСТВЕН АНГИОЕДЕМ С КОЛИЧЕСТВЕН ДЕФИЦИТ НА C1-ИНХИБИТОРА (HAE Тип 1) Orpha code: ORPHA: 100050

2.1.2. НАСЛЕДСТВЕН АНГИОЕДЕМ С КАЧЕСТВЕН ФУНКЦИОНАЛЕН ДЕФИЦИТ НА C1-ИНХИБИТОРА (HAE Тип 2) Orpha code: ORPHA: 100051

HAE с дефицит на C1-инхибитора (C1-INH-HAE) е рядко автозомно доминантно заболяване, което води до повтарящи се атаки на потенциално живото-застрашаващи отоци, които се срещат в членове на едно и също семейство. Независимо от това, в някои от случаите, HAE се развива в резултат на de novo (нововъзникнали) мутации. При повечето пациенти с HAE се наблюдават мутации в гена SERPING1, отговорен за синтезата на плазмения протеин C1 инхибитор (C1-INH), което води до намален синтез на нормален C1-INH (C1-INH-HAE Тип 1) или експресия на дисфункционален C1-INH (C1- INH-HAE Тип 2).

2.2. НАСЛЕДСТВЕН АНГИОЕДЕМ С НОРМАЛЕН C1-ИНХИБИТОР

Orpha code: ORPHA: 528647

Към тази група могат да бъдат причислени следните форми на наследствен ангиоедем с нормален C1-инхибитор:

2.2.1. НАСЛЕДСТВЕН АНГИОЕДЕМ С МУТАЦИЯ В ГЕНА ЗА ФАКТОР 12 /Orpha code: ORPHA: 100054

2.2.2. НАСЛЕДСТВЕН АНГИОЕДЕМ С МУТАЦИЯ В ГЕНА ЗА ПЛАЗМИНОГЕН /Orpha code: ORPHA: 537072
2.2.3. НАСЛЕДСТВЕН АНГИОЕДЕМ С МУТАЦИЯ В ГЕНА ЗА АНГИОПОЕТИН-1 /Orpha code: ORPHA: 537891
2.2.4. НАСЛЕДСТВЕН АНГИОЕДЕМ С МУТАЦИЯ В ГЕНА ЗА КИНИНОГЕН-1 / Orpha code: ORPHA:
2.2.5. НАСЛЕДСТВЕН АНГИОЕДЕМ С МУТАЦИЯ В ГЕНА ЗА ХЕПАРАН СУЛФАТ-ГЛЮКОЗАМИН 3-О-СУЛФОТРАНСФЕРАЗА 6 /Orpha code: ORPHA:
2.2.6. НАСЛЕДСТВЕН АНГИОЕДЕМ С МУТАЦИЯ В ГЕНА ЗА МИОФЕРЛИН /Orpha code: ORPHA:
2.2.7. НАСЛЕДСТВЕН АНГИОЕДЕМ С НЕИЗВЕСТЕН ДЕФЕКТ /Orpha code: ORPHA: Формите, при които не може да се открие патогенен вариант в описаните гени се класифицират като неизвестен-HAE (unknown, U-HAE).

Понастоящем, експертната група за ангиоедем към ACARE международната мрежа съветва при нужда терапиите за HAE могат да бъдат опитани при тази група пациенти, макар и като off-label индикация поради липса на алтернативи и при липсата на възможност за провеждане на контролирани клинични изпитвания с оглед малкия брой пациенти, диагностицирани със състоянието.

3. ПРИДОБИТ АНГИОЕДЕМ /Orpha code: ORPHA: 91385

Придобитият ангиоедем (AAE) е група заболявания, характеризиращи се с рецидивиращи епизоди на ангиоедем без данни за положителна фамилна анамнеза, без данни за патогенен вариант в гените, отговорни за възникване на HAE. Към групата на AAE се причисляват формите с AAE с придобит дефицит на C1-инхибитора (C1-INH-AAE), AAE, асоцииран с употребата на медикаменти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. ACEI-AAE), идиопатичен нехистаминергичен ангиоедем (InH-AAE).

3.1. ПРИДОБИТ АНГИОЕДЕМ С ДЕФИЦИТ НА C1-ИНХИБИТОРА (C1-INH-AAE) /Orpha code: ORPHA: 528663

Началото на проявите при C1-INH-AAE обикновено е късно (> 40 години) и често е свързано с друго съпътстващо заболяване, например лимфопролиферативно заболяване, злокачествено заболяване, антитела срещу C1-INH (anti-C1-INH-Ab). Тази форма на ангиоедем не е свързана с мутации на SERPING1. Вместо това, C1-INH се секретира напълно нормално при тези пациенти, но се катаболизира значително по-бързо, отколкото може да се произведе. При част от пациентите с придобит дефицит на C1-INH, повишеният катаболизъм на C1-INH е в резултат от наличие на автоантитела срещу C1-INH, съпътстващо злокачествено заболяване или комбинация от двете.

3.2. ПРИДОБИТ АНГИОЕДЕМ, СВЪРЗАН С МЕДИКАМЕНТИ, ПОВЛИЯВАЩИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛДОСТЕРОНОВАТА СИСТЕМА /Orpha code: ORPHA: 100057

Придобитият ангиоедем, асоцииран с прием на инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (ACEI-AAE) най-добре дефинираната форма на ангиоедем в резултат на прием на

медикаменти, повлияващи РААС. ACEI-AAE има по-голяма честота сред жени, представители на негроидната раса и пушачи.

3.3. ПРИДОБИТ НЕХИСТАМИНЕРГИЧЕН АНГИОЕДЕМ /Orpha code: ORPHA: 658

Когато ангиоедемът се развива едновременно, или се редува с уртикария се касае за хронична уртикарията, индуцирана или спонтанна. Ангиоедем без уртикария, обаче се обособява като отделна нозологична единица (първичен ангиоедем). Придобитите форми на ангиоедем с неизвестни причини (идиопатичен ангиоедем) могат да бъдат разделени на два вида: хистаминергичен и нехистаминергичен, в зависимост от клиничния отговор на продължителна профилактична терапия с високи дози антихистамини. Понякога е трудно да се направи разграничение между тези два фенотипа ангиоедем, главно когато клиничните характеристики (време, отговор на лечението, честота на атаките) не са категорични за оценката на клиничния отговор към антихистамини. Идиопатичният хистаминергичен ангиоедем (IH-AAE) се проявява под действието на освободените от мастоцитите медиатори. Под термина хистаминергичен се има предвид ангиоедем, отговарящ на продължителна терапия с антихистамини. има пациенти обаче, при които симптомите много вероятно също са медиирани от мастоцитите, но отговарят единствено на терапия с кортикостероиди или омализумаб.
Идиопатичният нехистаминергичен придобит ангиоедем (InH-AAE) е група незадоволително проучени форми на ангиоедем, за които се знае, че липсва терапевтичен отговор при лечение с антихитамини, кортикостероиди и/или адреналин. Това налага предположението за брадикинин като водещ медиатор на проявите на ангиоедем при тези пациенти. Съществуват научни съобщения за добро терапевтично повлияване на InH-AAE след приложение на брадикинин-насочена терапия (брадикинин-рецепторен антагонист, C1-инхибторен концентрат). Понастоящем, експертната група за ангиоедем към ACARE международната мрежа съветва при нужда терапиите за HAE да бъдат използвани при тази група пациенти, макар и като off-label индикация поради липса на алтернативи и при липсата на възможност за провеждане на контролирани клинични изпитвания поради малкия брой пациенти, диагностицирани със състоянието.

II. Епидемиология.

Според международните данни за C1-INH-HAE, честотата на заболяването варира средно между 1 случай на 10 000, до 1 случай на 64 000 души, като се смята, че при задоволителна диагностика честотата не е под 1 на 50 000 души. Последните публикувани данни за българската популация съобщават честотата на C1-INH-HAE при 1 на 93 105 души. За придобития ангиоедем, асоцииран с прием на АСЕ-инхибитори се приема честота 1:250 сред пациентите, приемащи медикаменти от тази група.

III. Патофизиология.

Основното патофизиологично събитие за появата на ангиоедема е преходна, пароксизмална, повишена съдова пропускливост на съдовете в дълбоките слоеве на дермата или лигавиците, поради локалното освобождаване на вазоактивни медиатори. Брадикинин е най-добре проученият медиатор на редките форми на АЕ, като неговото освобождаване се инициира при незадоволителен контрол върху активацията на компонентите на контактната система на коагулацията при липса на техния основен контролиращ протеин – C1 естеразния инхибитор. В негово отсъствие, активираният фактор XIIa води до превръщане на прекаликреина в активен

плазмен каликреин, което от своя страна е причина за разцепването на високо-молекулния кининоген с отделяне на вазоактивен брадикинин. Брадикининът, от своя страна, се свързва с брадикининовия B2 рецептора върху ендотелните клетки. Следва каскада на фосфорилиране на междуклетъчните tight junctions, тяхното раздалечаване и като резултат – епизодично повишаване на съдовата пропускливост.

IV. Клинична картина.

Проявите на C1-INH-HAE, Тип 1 и Тип 2, обикновено започват в първото или второто десетилетие от живота. Отокът може да засегне кожата, стомашно-чревния тракт и лигавицата на горните дихателни пътища.
Пациентите с HAE могат да имат:
- периферни кожни пристъпи (ръце, крака, лице, устни, гениталии и др.)
или
- лигавични пристъпи (гастроинтестинален тракт, фаринкс, ларинкс)
или
- комбинирани пристъпи със засягане на повече от една локализация (по правило тези пристъпи протичат по-тежко)

Продроми.

C1-INH-HAE може да бъде предшестван от гадене, общо неразположение, умора, сънливост и/или специфичен несърбящ кожен обрив: еритема маргинатум. Развитието на отока обичайно е бавно (часове) и пълната спонтанна ремисия настъпва обикновено в рамките на 72-96 часа. При много пациенти, особено при децата, пристъпите могат да бъдат предшествани от минимална механична локална травма, спонтанна или свързана с медицински процедури. Пациентите също могат да проявяват значителна вариабилност в честотата и тежестта на пристъпите с течение на времето, както и при отделните индивиди. Често честотата или тежестта на атаките може да се преципитира от повишен психо-емоционален стрес, естрогенна контрацептивна терапия, естествени хормонални колебания, лечение с ACE-инхибитори и/или съпътстващи инфекции.
Обикновено проявите на ACEI-AAE засягат езика и могат да бъдат живото-застрашаващи. Латентната фаза между началото на терапията с ACEI и началото на отока е силно променлива: в 50% от случаите това се случва в рамките на първия месец от началото на лечението, но може да се прояви и >10 години след иницииране на терапията. Най-често преустановяването на приема на ACEI води до ремисия на симптомите, макар рецидивите да не са рядкост (до 6 месеца след преустановяване приема на ACEI). Клиничните характеристики на идиопатичния ангиоедем, индуциран от медиатори на мастоцитите, показват сходства с уртикарията, включително сърбеж, еритем, демаркация на локализацията, предилекционно анагжиране на клепачите и устни, и спонтанна обратна еволюция често в рамките на 24 часа.

V. Критерии за поставяне на диагноза.

Макар HAE и AAE да са предимно клинични диагнози, съществуват определени характерни биохимични, имунологични и генетични констелации, които са в основата на разграничаване на отделните фенотипове/генотипове на ангиоедема (табл. 1).

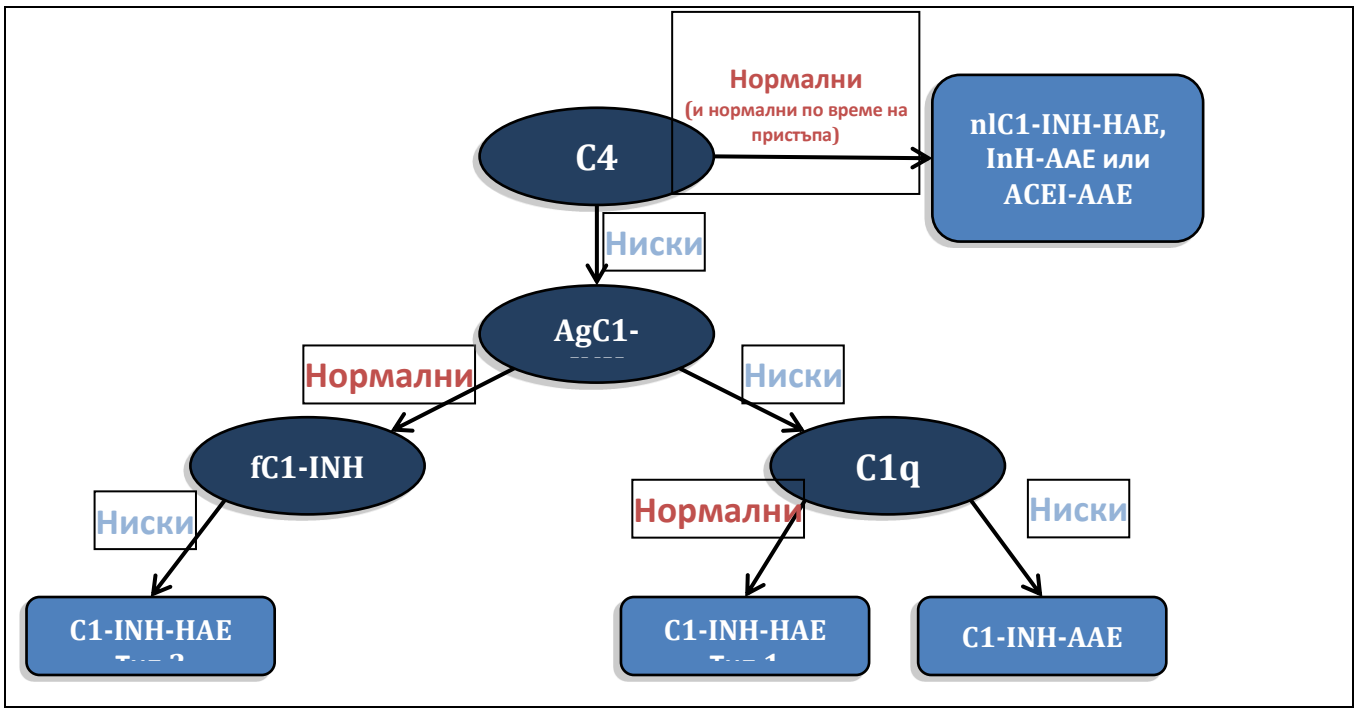
Тип		Биохимични изследвания				Генетични изследвания					
		Ниво на AgC1-INH	Ниво на fC1-INH	Ниво на C4	Ниво на C1q	Мутация на SERPING1	Мутация на FXII	Мутация на ANGPT1	Мутация на PLG	Мутация на KNG1	Мутация на Myoferlin
C1-INH-HAE	**Тип 1**	**Понижени <50%**	**Понижени <50%**	**Понижени**	Нормално	**Да**	Не	Не	Не	Не	Не
	Тип 2	Нормално или повишено	**Понижени <50%**	**Понижени**	Нормално	**Да**	Не	Не	Не	Не	Не
nlC1-INH-HAE	**F12-HAE**	Нормално	Нормално	Нормално	Нормално	Не	**Да**	Не	Не	Не	Не
	ANGPT1-HAE	Нормално	Нормално	Нормално	Нормално	Не	Не	**Да**	Не	Не	Не
	PLG-HAE	Нормално	Нормално	Нормално	Нормално	Не	Не	Не	**Да**	Не	Не
	KNG1-HAE	Нормално	Нормално	Нормално	Нормално	Не	Не	Не	Не	**Да**	Не
	Myoferlin-HAE	Нормално	Нормално	Нормално	Нормално	Не	Не	Не	Не	Не	**Да**
	Heparane sulfate 3-O-sulphotransferase 6 gene	Нормално	Нормално	Нормално	Нормално	Не	Не	Не	Не	Не	Не
	Unknown-HAE	Нормално	Нормално	Нормално	Нормално	Не	Не	Не	Не	Не	Не
C1-INH-AAE		**Понижени <50%**	**Понижени <50%**	**Понижени**	**Понижени**	Не	Не	Не	Не	Не	Не
ACEI-AAE		Нормално	Нормално	Нормално	Нормално	Не	Не	Не	Не	Не	Не
InH-AAE		Нормално	Нормално	Нормално	Нормално	Не	Не	Не	Не	Не	Не

Легенда:

HAE – наследствен ангиоедем;
AAE - придобит ангиоедем;
C1-INH - C1 естеразен инхибитор;
AgC1-INH - антигенен C1 естеразен инхибитор (количество);
fC1-INH - функционален C1 естеразен инхибитор (функция);
ANGPT1 - ангиопоетин-1;
FX12, фактор 12;
nlC1-INH-HAE - наследствен ангиоедем с нормални нива на C1 инхибитора;
PLG – плазминоген;
KNG1 – кининоген 1;
ACEI – инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим.

Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

Задължителни изследвания за поставяне на коректна диагноза в случаите на рецидивиращ ангиоедем е изследването на:
- комплемент C4,
- C1-инхибитор - количество и функция [AgC1-INH - антигенен C1 естеразен инхибитор (количество) и fC1-INH - функционален C1 естеразен инхибитор (функция)].
При съмнение за ангиоедем с придобит дефицит на C1-инхибитра е уместно да се изследва и C1q, който често се открива намален при тази форма на придобит ангиоедем.



Легенда:

HAE – наследствен ангиоедем;
AAE - придобит ангиоедем;

C1-INH - C1 естеразен инхибитор;
AgC1-INH - антигенен C1 естеразен инхибитор (количество);
fC1-INH - функционален C1 естеразен инхибитор (функция);
nlC1-INH-HAE - наследствен ангиоедем с нормални нива на C1 инхибитора;
ACEI – инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим; C4 – комплемент C4;
C1q – комплемент C1q;
InH-AAE – идиопатичен нехистаминергичен ангиоедем;
ACEI-AAE – придобит ангиоедем, асоцииран с употреба на ACE-инхибитори.

Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)
Очаква се нивата на комплемента C3 и CH50 да бъдат нормални при HAE и изследването им обикновено не е от полза за диагностичното уточняване. Секвенирането на гена SERPING1 може да бъде от полза при някои пациенти с HAE Тип 1/2 (включително пренатална диагностика). Въпреки това, биохимичното изследване на C1-INH (количество и функция) е най-ефективно и значително по-евтино от генетичното изследване.

VI. Диференциална диагноза
Диференциално-диагностичният план се изгражда основно за разграничаване на различните редки форми на ангиоедем, както са описани по-горе, включително и по-често срещаните форми на идиопатичен хистаминергичен ангиоедем (със или без уртикария). В някои случаи клиничните прояви трябва да се отграничат от други състояния, например прояви на анафилаксия, полен-храна синдром, синдром на Gleich, синдром на идиопатично капилярно изтичане (болест на Clarkson), подкожен емфизем и др.

VII. Поведение и алгоритъм на лечение.
Оценката и осигуряването на проходимост на горните дихателни пътища е първата и най-важна стъпка за пациента в случай на пристъп, ангажиращ която и да е част от дихателните пътища, тъй като може да се наложи животоспасяваща инвазивна медицинска процедура за осигуряване на дишането (спешна трахео- или коникотомия).
Лекарствата, ефективни за лечение при нужда, представляват основният инструмент за борба със смъртността, свързана с живото-застрашаващите пристъпи. Профилактичното лечение може да намали общата тежест на заболяването, намалявайки силата и продължителността на атаките, както и тяхната честота. Липсва пълно съгласие относно терапевтичната стратегия: терапия при нужда (on demand therapy, ODT), срещу профилактично лечение (prophylactic treatment, PT). Подходът при лечението на HAE трябва да бъде разглеждан от клинична гледна точка, взимайки предвид индивидуални и икономически съображения, както и съображения относно сигурността и безопасността на лечението. Терапията при нужда намалява тежестта и продължителността на атаките при повечето пациенти, като качеството на живот значително се подобрява от момента, когато такива лекарства стават достъпни за пациентите. Концентрат на C1-INH (добит от човешка плазма или рекомбинантен) или брадикинин-рецепторен антагонист (icatibant) са подходящи медикаменти за лечение на острите атаки.
Дългосрочната профилактична терапия се препоръчва при пациенти с чести или тежки HAE пристъпи, както и при пациенти със значително влошено качество на живот.

VIII. Оценка на ефект от терапия и проследяване

Посещението при специалист е уместно да се осъществява на всеки 6 - 12 месеца или при нужда от промяна в поведението, предстояща инвазивна интервенция, промяна в клиничния ход на болестта или при възникнали други въпроси, свързани със заболяването. Уместно е да се провеждат редовни срещи с цел обучение на пациентите за оптимално справяне с болестта и възможностите за оказване на самопомощ/самоприложение на медикаменти за лечение на НАЕ в случай на нужда. Уместно е осъществяване на дългосрочен мониторинг на ефикасността на медикаментите, наличието на нежелани ефекти или събития.

IX. Медикаментозно лечение

1. Медикаменти за лечение на остри прояви на НАЕ:

Концентрат на С1 инхибитор добит от човешка плазма (pdC1-INH) ATC code B06AC01. Прилага се бавно интравенозно. Показан е за лечение на възрастни, подрастващи и деца; Дозира се спрямо теглото на пациента: 20 IU/кг

Рекомбинантен човешки С1 инхибитор (rhC1-INH) ATC code B06AC04, Conestat alfa. Прилага се бавно интравенозно. Показан е за лечение на възрастни, подрастващи и деца; Дозира се спрямо теглото на пациента: 50 IU/кг до общо 4200 U (при $\geq$ 84 кг)

Icatibant ATC code B06AC02, селективен брадикинин B2 рецепторен антагонист, Готова доза за подкожно приложение (флакон) 30 mg / 3 ml. Показан е за лечение на възрастни, подрастващи и деца; При деца се дозира спрямо теглото на пациента.

Sebetralstat, орален каликреинов инхибитор за лечение на остри прояви на НАЕ. Понастоящем в процес на процедура за маркетинг авторизация.

Deucrictibant, орален селективен брадикинин B2 рецепторен антагонист за лечение на остри прояви на НАЕ. Понастоящем в процес на клинични изпитвания.

2. Медикаменти за дългосрочна профилактика на НАЕ:

Атенюирани андрогени

Danazol ATC code · G03XA01 . Препоръчва се приложение на най-ниската терапевтично ползотворна доза (50-200 мг/дневно, перорално) поради потенциалния риск от възникване на нежелани лекарствени реакции (непосредствени и дългосрочни рискове). Не са регистрирани за употреба при НАЕ, макар исторически да са били основно средство за профилактика на болестта при липса на алтернативи в миналото. Употребата им е противопоказана при деца, подрастващи, женски пол, бременност. Потенциална опасност: хепатотоксичност, вирилизация, хепатоцелуларен карцином, нарушения на липидния профил, покачване на тегло, промени в настроението. Да не се използва при пациенти със злокачествени заболявания (рак на простата или гърда).

Транексамова киселина, ATC code B02AA02, перорален антифибринолитик. Възрастни и подрастващи, доза 500-3000 мг/дн перорално. Липсват убедителни данни за ефикасност. Да се внимава за тромботични усложнения при предразположени пациенти. Не са регистрирани за употреба при НАЕ.

Концентрат на С1 инхибитор добит от човешка плазма (pdC1-INH) ATC code B06AC01. В доза **2000-3000 IU**, с намален обем (low volume pdC1-INH). Прилага се подкожно за профилактика на HAE. Показан е за профилактика на HAE при възрастни и подрастващи; 60 IU/kg, два пъти седмично, подкожно.

Lanadelumab, ATC code B06AC05**,** моноклонално антитяло, насочено срещу плазмения каликреин Прилага се подкожно за профилактика на HAE. Показан е за профилактика на HAE при възрастни и подрастващи; 300 mg, два пъти или веднъж в месеца, подкожно.

Berotralstat, ATC code B06AC06 капсули 150 мг, перорален инхибитор на плазмения каликреин Прилага се през устата за профилактика на HAE. Показан е за профилактика на HAE при възрастни и подрастващи.

Deucrictibant, орален селективен брадикинин B2 рецепторен антагонист за дългосрочна профилактика на HAE. Понастоящем в процес на клинични изпитвания.

Donidalorsen, антисенс олигонуклеотид, насочен срещу плазмения каликреин за дългосрочна профилактика на HAE. Понастоящем в процес на клинични изпитвания.

Garadacimab, моноклонално антитяло, насочено срещу коагулационния Фактор 12. Прилага се подкожно за профилактика на HAE веднъж месечно. Понастоящем в процес на процедура за маркетинг авторизация.

Messenger RNA, кодираща Cas9, Single guide RNA targeting the human KLKB1 gene, генна терапия, насочена срещу KLKB1 гена за дългосрочна профилактика на HAE. Понастоящем в процес на клинични изпитвания.

Navenibart (Star-0215), моноклонално антитяло, насочено срещу плазмения каликреин за дългосрочна профилактика на HAE. Субкутанно приложение, 1х на 3-6 месеца. Понастоящем в процес на клинични изпитвания.

ИМУНОДЕФИЦИТИ *(МКБ: D80. D81, D82, D84, D89)*

I. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛИНИЧНИ ФОРМИ

Първичните имунодефицити (primary immunodeficiency diseases, PIDs) включват група различни генетични нарушения, които засягат различни компоненти на вродения и адаптивния имунитет. Броят на отделните генетични PIDs се е увеличил експоненциално с усъвършенстваните лабораторни методи за диагностика. Пациентите с PIDs имат повишена чувствителност към инфекциозни заболявания и неинфекциозни усложнения, включително алергични, злокачествени и автоимунни заболявания, като последните са първата проява на PIDs в някои случаи.

Има два вида PIDs: моногенни имунодефицити, дължащи се на мутации в гени, участващи в имунологичния толеранс, които повишават предразположеността към развитие на автоимунитет, включително полиавтоимунитет, както и полигенни имунодефицити, характеризиращи се с хетерогенна клинична картина, която може да се обясни със сложна патофизиологична основа и която може да има многофакторна етиология. Високото разпространение на автоимунните заболявания в PIDs демонстрира сложните връзки между механизмите на тези две състояния.

Счита се, че дефектите в централния и периферния толеранс, включително мутации в AIRE и Т-регулаторните клетки съответно, са от решаващо значение за развитието на автоимунните заболявания при тези пациенти. Всъщност, патологията, която води до PID, често също влияе върху баланса Treg/Th17, което може да облекчи появата на провъзпалителна среда, увеличавайки шансовете за развитие на автоимунитет. Освен това се предполага, че влиянието на хроничните и повтарящи се инфекции чрез молекулярна мимикрия, активиране на клетки наблюдатели, както и активиране чрез суперантигени, е от основно значение за развитието на автоимунитет. Тези множество механизми са свързани с различни клинични субфенотипове, което пречи на точната диагноза в клинични условия и в някои случаи може да забави избора на подходяща фармакологична терапия.

Традиционно PIDs се описват като заболявания, причинени от един или повече дефекти на имунната система, водещи до повишена чувствителност към инфекции. Сега е известно, че PIDs са група от хетерогенни заболявания с аномалии на имунната система, характеризиращи се с различни комбинации от повтарящи се инфекции, автоимунитет, лимфопролиферативни нарушения, грануломатозни процеси, атопия и злокачествени заболявания.



Фигура 1. Съвкупност от характеристики на първичните имунодефицити.

II. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Разпространението на PID варира в зависимост от вида на имунодефицита. Докато селективният дефицит на IgA е често срещан (1 от 223 до 1 на 1000), други имунодефицити, като тежкия комбиниран имунен дефицит, за щастие са редки (SCID) (1 на 58 000). Тъй като много имунодефицити се откриват непрекъснато, точното им разпространение в обществото е неизвестно, но се оценява като ниска.

III. КЛАСИФИКАЦИЯ

Имунните дефицити могат да бъдат описани като първични или вторични. Докато първичните имунни дефицити се дължат на присъща дисфункция на имунната система и са главно генетични по етиология, вторичните имунни дефицити са следствие от други подлежащи причинни фактори.

Предложени са различни класификации за PID. През 2014 Международният съюз на обществото за имунодефицит (International Union of Immunodeficiency Society, IUIS) стратифицира PID в девет категории въз основа на вида на имунния дефект. По-специално, някои от PID отговарят на критериите за повече от една категория в тази схема. Международната консенсусна (ICON) класификация на PID признава нарушенията на имунната дисрегулация и автоимунното възпаление като отделни единици, тъй като техните имунни прояви могат да бъдат вторични спрямо дисрегулацията или автоимунитета.

1. ДЕФИЦИТ НА АНТИТЕЛА

Дефицитът на антитела обикновено се характеризира с предразположение към инфекциозни заболявания. Инфекциите са предимно с бактериален произход, но могат да бъдат и вирусни или протозойни. Тези дефицити варират от пълна липса на антитяло до различна степен на функционални аномалии на антителата (Таблица 1).

2. КОМБИНИРАНИ ИМУНОДЕФИЦИТИ

Тежкият комбиниран имунен дефицит (SCID) се свързва със значително намалени Т клетки и променливи количества В клетки. Той е фатален, ако не се лекува. Обикновено пациентите се появяват в началото на живота с неуспех, повтаряща се диария, обриви и сериозни бактериални, гъбични и вирусни инфекции. Анализ, разработен за откриване на кръгове за изрязване на Т клетъчни рецептори (TRECs), се използва за скрининг на новородени за SCID от 2009 г. В момента 26 щата в Съединените щати използват тази техника, което води до бързо разпознаване и успешно лечение.
Други комбинирани имунодефицити са свързани с по-леко засегнати подгрупи на Т и В клетките. Някои от тях се представят с различни свързани характеристики, водещи до синдром (Таблица 1).

3. ДЕФИЦИТИ НА ФАГОЦИТОЗАТА

Тази категория PID включва нарушения или недостатъчен брой фагоцитиращи клетки, или наличие на такива с дефектна функция. Пациентите с тези състояния често имат забавено зарастване на рани и инфекциозни грануломи с малко образуване на гной (Таблица 1).

4. ДЕФЕКТИ НА КОМПЛЕМЕНТА.

Дефектите на комплемента включват дефекти в класическия, алтернативния или лектиновия път. Пациентите с дефекти на класическия път често имат някои съпътстващи характеристики на автоимунитет в допълнение към имунодефицит, докато пациентите с аномалии на алтернативния или лектинния път обикновено се представят с тежки пиогенни инфекции (Таблица 1).

5. ДЕФЕКТИ НА ВРОДЕНИЯ ИМУНИТЕТ

Имунодефицитите на вродения имунитет включват дефекти на Toll-like рецепторите (TLR) и дефекти на естествените клетки убийци (NK-клетките), заедно с някои други нарушения с предразположение към вирусни/гъбични инфекции.

6. НАРУШЕНИЯ СЪС СИСТЕМНА ИМУННА ДИСРЕГУЛАЦИЯ

Тези нарушения са свързани с автоимунни прояви и лимфопролиферация. Дефектите на пътищата на цитокини/интерлевкини (IL) включват мутации, които могат да доведат до увеличаване или загуба на функция.

7. АВТОИНФЛАМАТОРНИ СИНДРОМИ

Синдром на периодична треска: тези нарушения се характеризират с периодична поява на фебрилитет. В зависимост от причинните гени, други прояви могат да включват артрит, коремна

болка, уртикариален или друг обрив. Криопирин-асоцииранатa периодична треска е причинена от мутации в NALP3 и се свързва с конюнктивит и амилоидоза и различни синдроми (напр. синдром на Muckle-Wells (OMIM# 191900), Фамилен студен автоинфламаторен синдром (OMIM# 120100), Неонатално мултисистемно автоинфламаторно заболяване (OMIM# 607115), NOMID)). Моногенни причини за периодична треска, причинени от мутации в MEFV ((OMIM# 249100), фамилна средиземноморска треска), MVK ((OMIM# 260920), Hyper IgD) и TRAPS (TNFRSF1, (OMIM# 142680)) се срещат при специфични етноси. Пиогенни инфекции, треска, афтозни язви, фарингит и аденопатия (PFAPA) е синдром на периодична треска с неизвестен генетичен дефект.
Възпалително заболяване на червата, хроничен остеомиелит, псориазис, паникулит и гангренозна пиодермия могат да бъдат прояви на различни автовъзпалителни заболявания.

8. ФЕНОКОПИЯ НА PIDs.

Тези разстройства се държат и се проявяват като PIDs, макар всъщност да са придобити в резултат на новопоявили се автоантитела или вторични соматични мутации.
8.1. Соматични мутации: ALPS-sFAS, RAS свързана автоимунна левкопролиферативна болест (RALD) (KRAS или NRAS).
8.2. Автоантитела: хронична лигавично-кожна кандидиаза (IL17, IL22), имунодефицит при възрастни с микобактериални и салмонелни инфекции (интерферон гама), повтарящи се кожни инфекции (IL6), белодробна алвеоларна протеиноза (гранулоцитен макрофаг-колония, стимулиращ фактор, GM-CSF) и придобит ангиоедем с дефицит на C1 инхибитора.

IV. ДИАГНОЗА

Диагнозата на PIDs е предизвикателство поради множество причини:
- Тъй като PIDs са редки, е необходим висок индекс на съмнение;
- Индивидите с една и съща PID могат да имат различни прояви и повечето PID нямат патогномонични характеристики;
- Индивидите с дефект в един и същи ген могат да имат различни прояви;
- Скрининговите тестове са неспецифични;
- Нормалните резултати от скрининг теста не изключват PID;
-Някои от диагностичните лабораторни тестове използват специализирани техники, които не са достъпни в повечето лаборатории.
Внимателната анамнеза и изчерпателният физически преглед са от решаващо значение за диагностициране на PID. Насоките за правилна диагноза могат да включват анамнеза за повтарящи се инфекции, наличие на засегнати членове на семейството, физикална находка, свързана с растежа и развитието, както и наличието или отсъствието на периферна лимфна тъкан. Десетте предупредителни знака, публикувани от фондация Jeffery Modell, помагат да алармират медицинските специалисти за насочен скрининг в ситуации, при които тези критерии са изпълнени.
Трябва да се изключат причините за вторични PIDs като лекарства, ХИВ, недохранване и състояния, асоцииране със загуба на протеин. При диференциалната диагноза трябва да се имат предвид и други състояния, предразполагащи към повтарящи се инфекции. Например, рецидивираща синопулмонална инфекция може да бъде характеристика на кистична фиброза, първична цилиарна дискинезия, бронхиектазии или алергични заболявания. По подобен начин повтарящите се кожни инфекции могат да бъдат вторични при съпътстващ атопичен дерматит.

Таблица 2 предоставя списък на инфекциозните агенти и свързаните с тях PID. Таблица 3 предоставя списък на клиничните характеристики и свързаните с PID. Тези списъци могат да служат като ръководство, но не са изчерпателни.

Типични инфекции при PIDs.

Инфекция / Инфекциозен агент	**Асоцииран първичен инунодефицит**
Рецидиви на Ебщайн Бар вирус (EBV)	XLP1, XIAP, CD27, ITK, MAGT1, Coronin1-A def, PI3K-delta, PRKCD
Херпес симплекс вирус (HSV) енцефалит	Дефекти в TLR3 сигнални пътища
Найсерия менингитидис	Дефекти в системата на комплемента (крайни)
Serratia marascens, Burkholderia cepacia, Staphylococcus aureus, Listeria monocytogenes, Granulibacter bethesdensis, Chromobacterium violaceum, Francisella philomiragia, Mycobacteria, Nocardia, Aspergillus, Candida albicans, Paecilomyces species	Хронична грануломатозна болест
Ентеровирусен енцефалит	Х-свързана агамаглобулинемия
Микобактерии	CGD, NEMO/ NFKB1 сигнални пътища, IL12 сигнален път, Tyk2, GATA2, IRF8, Macrophage gp91 phox, ISG15 дефицити
HSV, EBV, цитомегаловирус, Варицела	CNKD, FNKD, DOCK8 дефицит
Cryptococcus neoformans	Anti GMCSF Abs, IFN-gamma сигнални дефекти
Cryptosporidium parvum	Hyper-IgM синдром, IL21-R дефект
Staphylococcus aureus	Anti IL6 антитела, DOCK8 дефицит
Хронична мукокутанейна кандидиаза	IL17 дефект в сигнален път, STAT1, VODI, IRF8, APECED, Act1 дефицит
Инвазивна кандидиаза	CARD9
Salmonella sp	IL12 сигнални дефекти, IFN-gamma сигнални дефекти, STAT1, Tyk2, IRF8, ISG15 дефицити

Човешки папиломен вирус	DOCK8, EVER1, EVER2, GATA2, WHIM, RHOH, STK4 дефицити
Трипанозомиаза	APOL1
HSV	STAT1, CNKD, FNKD
Pneumocystis jiroveci	SCID, HyperIgM, VODI, CARD11, IL21-R
Histoplasma	GATA2 defiдефицитciency
Molluscum contagiosum	RHOH дефицит

Използвани съкращения:

NEMO, NF-kappa essential modulator; NFKB1-NF-kappa B1; STIM1, stromal interaction molecule 1; RAG1, recombination activating gene; FOXN1, forkhead box protein N1; PNP, purine nucleotide phosphorylase; CD40LG, CD40 ligand; TWEAK, TNF-like weak inducer of apoptosis; WAS, Wiskott Aldrich syndrome; XLA, X-linked agammaglobulinemia; STAT, signal transducer and activator of transcription; FILS syndrome, facial dysmorphism, immunodeficiency, livedo, and short stature syndrome; TTC7A, tetratricopeptide repeat domain-7A; ADA, adenosine deaminase; UNG, uracil DNA glycosylase; AID, activation-induced cytidine deaminase; DOCK8, dedicator of cytokinesis; MHC, major histocompatibility complex; NLRP3, Nod-like receptor PYD family; PLCG, phospholipase gamma; autoab to GM-CSF, autoantibodies to granulocyte macrophage colony stimulating factor; IL, interleukin; CGD, chronic granulomatous disease; IPEX, immunodeficiency polyendocrinopathy enteropathy X-linked; CVID, common variable immunodeficiency; FHL, familial hemophagocytic lymphohistiocytosis; XLP, X-linked lymphoproliferative syndrome; NOD2, nucleotide-binding oligomerization domain receptor; LRBA, lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein; APECED, autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy; LAD, leukocyte adhesion defect; CNKD, classical NK cell deficiency; MASP1, mannose associated serine protease-1; DITRA, deficiency of IL36 receptor antagonist; CARD, caspase recruitment domain; CAMPS, CARD14 mediated psoriasis; CANDLE, chronic atypical neutrophilic dermatitis with lipodystrophy.

V. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ PIDs. АЛГОРИТЪМ НА ЛЕЧЕНИЕ.

Терапевтичното поведение зависи от вида на имунодефицита.
При дефицита на антитела опциите варират от а) наблюдение (асимптоматичен SIgAD) б) профилактични антибиотици (симптоматичен SIgAD) до в) имуноглобулинова заместителна терапия (агамаглобулинемия, CVID и SAD). Дозата на имуноглобулиновата заместителната терапия трябва да се индивидуализира въз основа на клиничния отговор.
Имуносупресори (например: хидроксихлорохин, инфликсимаб и комбинация от азатиоприн и ритуксимаб) се използват за лечение на грануломатозна лимфоцитна интерстициална белодробна болест (GLILD), свързана с CVID. Наблюдава се висока смъртност в клиничните проучвания на пациенти с CVID, лекувани с трансплантация на хемопоетични стволови клетки (HSCT), въпреки че е отбелязана полза при оцелелите пациенти, което предполага необходимост

от допълнителни проучвания с цел оптимизиране на процедурите и успеваемостта на интервенцията
При тежък комбиниран имунодефицит (SCID), възможностите за лечение включват ензимно заместване (например PEG-ADA), генна терапия и HSCT. Генна терапия с ретровирусни вектори е опитвана в миналото, но се съобщава, че увеличава риска от развитие на лимфопролиферативни и миелодиспластични усложнения. Последните проучвания дават оптимистични заявки за успеваемостта на генната терапия с помощта на лентивирусни вектори. Резултатите от HSCT зависят от няколко фактора, като възрастта към момента на HSCT, активни инфекции, характеристиките на донора (съвпадащ/несъответстващ, свързан/несвързан, костен мозък/кръв от пъпна връв) и режима на кондициониране.
Фагоцитните дефекти се управляват с профилактични антимикробни средства и инфузии на гама-интерферон. Някои нарушения с неутропения могат да бъдат лекувани с гранулоцит-колония стимулиращ фактор (G-CSF).

Някои добре дефинирани синдроми като синдром на Wiskott Aldrich (WAS), хипер IgM синдром, причинен от CD40 и CD40L дефекти, DOCK8 дефект, IPEX, HLH, XLP и CGD също могат да бъдат лекувани с HSCT. Опитва се генна терапия за X-свързан SCID, дефицит на ADA, WAS и CGD.
Синдромът на делеция на хромозома 22q11.2 (OMIM# 188400), синдромът CHARGE (CHD7 (OMIM# 608892) и SEMA3E (OMIM# 214800)) с тежък Т-клетъчен имунодефицит се лекуват е съобщено от клинични изпитвания, че могат да се лекуват успешно чрез трансплантация на тимус.
Автоинфламаторните заболявания могат да бъдат лекувани в зависимост от тяхната етиопатогенеза. Кортикостероидите могат да се използват за някои синдроми на периодична треска. IL1 рецепторни антагонисти като анакинра могат да се използват при свързани с възпаление периодични трески. HSCT се използва за IL-10 дефекти, причиняващи възпалително заболяване на червата с ранно начало.

МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ

1. Tasonermin ATC code: L03AX

Tasonermin е лекарство, използвано за лечение на тежък комбиниран имунодефицит, дължащ се на дефицит на аденозин дезаминаза (ADA-SCID). ADA-SCID е рядко наследствено състояние, при което има промяна (мутация) в гена, необходим за производството на ензим, наречен аденозин дезаминаза (ADA). В резултат на това пациентите нямат ензима ADA. Тъй като ADA е от съществено значение за поддържането на здрави лимфоцити (бели кръвни клетки, които се борят с инфекциите), имунната система на пациентите с ADA-SCID не работи правилно и без ефективно лечение те рядко оцеляват повече от 2 години. Strimvelis се използва при пациенти с ADA-SCID, които не могат да бъдат лекувани чрез трансплантация на костен мозък, тъй като нямат подходящ, съответстващ, свързан донор. Strimvelis съдържа клетки, получени от собствения костен мозък на пациента.
Някои от клетките (наречени CD34+ клетки) са генетично модифицирани, за да съдържат работещ ген за ADA. Strimvelis е вид лекарство за модерна терапия, наречено „продукт за генна терапия“. Този вид лекарство действа чрез доставяне на гени в тялото. Тъй като броят на пациентите с ADA-SCID е малък, заболяването се счита за „рядко“ и Strimvelis е определен за „лекарство сирак“ (лекарство, използвано при редки заболявания) от 26 август 2005 г.

2. Човешки имуноглобулин ATC code J06BA
Човешкият имуноглобулин се използва за поддържане на имунната система (естествената защита на организма) при две основни групи пациенти: пациенти, изложени на риск от инфекция, защото нямат достатъчно антитела. Това могат да бъдат хора, които са родени с липса на антитела (първичен имунодефицит) или хора, които са развили вторична липса на антитела (синдром на вторичен имунодефицит, SID)

3. Anakinra ATC code L04AC03 представлява човешки интерлевкин 1 рецепторен антагонист (анти-IL1) и се използва за лечение на криопирин-асоциирани периодични синдроми (CAPS). CAPS са пример за група от повтарящи се възпалителни състояния, известни като синдроми на периодична треска. Пациентите с CAPS имат генетични дефекти, при който се произвежда свръхактивен протеин, наречен криопирин, което води до възпаление в различни части на тялото, както и симптоми като треска, обрив, болки в ставите и умора. При CAPS лекарството се използва при пациенти на възраст от 8 месеца и с тегло най-малко 10 kg.

4. Retroviral gamma c cDNA containing vector ATC code J05AR01
Ретровирусен вектор, съдържащ гама с cDNA, е синтетична вирусна частица (вектор), модифицирана да съдържа нормално копие (cDNA – копие ДНК) на дефектния гама с ген. По този начин лекарственият продукт може да модифицира клетките на пациентите, за да включи нормален гама с ген и по този начин да ги накара да произвеждат нормалния протеин. Тази терапия е предназначена за лечение на тежка комбинирана имунна недостатъчност (SCID)-Xl заболяване.