

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ в ПЕДИАТРИИ

№ 1 (48), март 2017 г.

Журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» — рецензируемое научно-практическое периодическое издание, предназначенное для педиатров, аллергологов-иммунологов, а также специалистов разного профиля, работа которых связана с областью педиатрической аллергологии и иммунологии. Журнал является официальным печатным органом Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР); издается при участии ведущих специалистов страны — педиатров, аллергологов, клинических иммунологов. На страницах издания — оригинальные статьи, образовательные программы для врачей, клинические наблюдения, дискуссии, информация о последних достижениях отечественной, зарубежной науки и практики. Все публикации журнала связаны с вопросами диагностики, лечения, профилактики аллергических и других иммуноопосредованных заболеваний у детей с акцентом на детскую аллергологию.

Официальный печатный орган Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР)

При поддержке

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»

Главный редактор Заместитель главного редактора

Ю.С. Смолкин

Н.А. Лян

Главный научный консультант

И.И. Балаболкин

Научный консультант

Р.Я. Мешкова

Редакционная коллегия

М.М. Абелевич — *Нижний Новгород*

О.В. Борисова — *Самара*

В.А. Булгакова — *Москва*

А.В. Жестков — *Самара*

О.В. Зайцева — *Москва*

А.Л. Заплатников — *Москва*

И.Н. Захарова — *Москва*

А.В. Караулов — *Москва*

И.В. Кондратенко — *Москва*

Н.Г. Короткий — *Москва*

И.М. Корсунская — *Москва*

А.В. Кудрявцева — *Москва*

Л.В. Лусс — *Москва*

Т.Г. Маланичева — *Казань*

Т.П. Маркова — *Москва*

Н.Б. Мигачёва — *Самара*

Д.Ю. Овсянников — *Москва*

А.Н. Пампура — *Москва*

Д.В. Печуров — *Самара*

В.А. Ревякина — *Москва*

Г.И. Смирнова — *Москва*

Р.Ф. Хакимова — *Казань*

М.А. Хан — *Москва*

А.А. Чебуркин — *Москва*



Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России (АДАИР)

Адрес в Интернете: www.adair.ru

E-mail: adair@adair.ru

Журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» зарегистрирован в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ. Регистрационный номер: ПИ №77-17742 от 9.03.2004 г. Тираж: 5000 экз. Номер подписан в печать: 25.03.2017 г. При перепечатке любых материалов разрешение и ссылка на журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» обязательны.

Подписку на журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» можно оформить в любом отделении связи на территории России. Подписной индекс издания 47432.

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY in PEDIATRICS

Volume 48 • Number 1 • March 2017

The aim of this journal is to promote and maintain professional contacts and interactions between basically and clinically oriented allergologists and immunologists. This journal is the official organ of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia (APAIR). «Allergology and Immunology in Pediatrics», founded in 2003, is devoted to the wide spectrum of interests of the pediatricians, allergists and immunologists in clinical practice and related research. As the journal intends promoting productive communication between scientists engaged in the basic research and clinicians working with children, both experimental and clinical research related findings are accepted for publication. The regular format of the Journal includes original articles, concise communications, case reports, discussions, comprehensive reviews, book reviews, correspondence, news, recent advances in clinical research, and selected APAIR proceedings. The Journal also presents Selected Abstracts from other periodicals in related disciplines. Areas of interest also includes but not limited to the evaluation, management and prevention of allergic and other immune-mediated diseases with a special attention to the pediatric allergy and asthma. Furthermore, new sections and activities focusing on the continuing medical education will be introduced shortly. «Allergology and Immunology in Pediatrics» is published quarterly (4 volumes per annum).

Official journal of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia (APAIR)

With support of	Kazan State Medical University Samara State Medical University Institute for Advanced Studies of Federal Medical-Biological Agency of Russia	
Editor-in-Chief	Smolkin Yuri S., <i>Moscow, Russia</i>	
Associate Editor	Lyan Natalya A., <i>Moscow, Russia</i>	
Chief Scientific Consultant	Balabolkin Ivan I., <i>Moscow, Russia</i>	
Scientific Consultant	Meshkova Raisa Y., <i>Smolensk, Russia</i>	
Editorial Board	Abelevich Maya M., <i>N-Novgorod, Russia</i> Borisova Olga V., <i>Samara, Russia</i> Bulgakova Vilya A., <i>Moscow, Russia</i> Cheburkin Andrei A., <i>Moscow, Russia</i> Karaulov Aleksander V., <i>Moscow, Russia</i> Khakimova Rezeda F., <i>Kazan, Russia</i> Khan Maya A., <i>Moscow, Russia</i> Kondratenko Irina V., <i>Moscow, Russia</i> Korotky Nikolai G., <i>Moscow, Russia</i> Korsunskaya Irina M., <i>Moscow, Russia</i> Kudryavtseva Asya V., <i>Moscow, Russia</i> Luss Ludmila V., <i>Moscow, Russia</i> Malanicheva Tatiana G., <i>Kazan, Russia</i> Markova Tatiana P., <i>Moscow, Russia</i> Migacheva Natalya B., <i>Samara, Russia</i> Ovsyannikov Dmitry U., <i>Moscow, Russia</i> Pampura Alexander N., <i>Moscow, Russia</i> Pechkurov Dmitry V., <i>Samara, Russia</i> Revyakina Vera A., <i>Moscow, Russia</i> Smirnova Galina I., <i>Moscow, Russia</i> Zakharova Irina N., <i>Moscow, Russia</i>	Zaplatnikov Andrei L., <i>Moscow, Russia</i> Zaytseva Olga V., <i>Moscow, Russia</i> Zhestkov Aleksander V., <i>Samara, Russia</i>

ОБЗОР

ТЕХНОЛОГИИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ <i>Н.А. Лян, М.А. Хан, Т.А. Филатова</i>	4
АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ У ДЕТЕЙ КАК МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ, ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ <i>Р.А. Мингалиев, А.В. Кудрявцева</i>	8

СЕМИНАР

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ АЛЛЕРГЕН-ИММУНОТЕРАПИИ <i>Е.А. Грищенко</i>	14
---	----

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ПОЛИПОЗНЫЙ РИНОСИСУИТ У ДЕТЕЙ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ВЕРОЯТНЫЕ ПРИЧИНЫ <i>М.П. Емельянова, Е.П. Карпова, Д.А. Тулунов</i>	28
ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИММУНОДИАГНОСТИКИ И ЕЁ МЕСТО В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЁЗА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ НА ФОНЕ РОСТА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ <i>Е.А. Бородулина, А.В. Калинин, Б.Е. Бородулин</i>	32

ШКОЛА ДЕТСКОГО АЛЛЕРГОЛОГА-ИММУНОЛОГА

БАЗОВЫЕ ПОНЯТИЯ АЛЛЕРГОЛОГИИ (<i>часть 2</i>) <i>Е.А. Грищенко</i>	36
---	----

REVIEW

TECHNOLOGIES OF MEDICAL REHABILITATION OF CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS <i>N.A. Lyan, M.A. Khan, T.A. Filatova</i>	4
ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN AS A MULTIFACTORIAL DISEASE, CAUSES AND TREATMENT CHARACTERISTICS <i>R.A. Mingaliev, A.V. Kudryavtseva</i>	8

SEMINAR

SAFETY OF ALLERGEN IMMUNOTHERAPY <i>E.A. Grishchenko</i>	14
---	----

ORIGINAL ARTICLE

POLYPOID RHINOSINUSITIS IN CHILDREN. EPIDEMIOLOGY AND POSSIBLE CAUSES <i>M.P. Emelyanova, E.P. Karпова, D.A. Tulupov</i>	28
IMMUNODIAGNOSTICS HISTORICAL ASPECTS AND ITS PLACE IN THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS IN MODERN CONDITIONS AGAINST THE BACKGROUND OF HIV INFECTION IN THE POPULATION <i>E.A. Borodulina, A.V. Kalinkin, B.E. Borodulin</i>	32

SCHOOL OF THE CHILDREN'S ALLERGIST-IMMUNOLOGIST

BASIC CONCEPTS OF ALLERGOLOGY (<i>part 2</i>) <i>E.A. Grishchenko</i>	36
--	----

ТЕХНОЛОГИИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Н.А. Лян^{1, 2}, М.А. Хан^{1, 2}, Т.А. Филатова³

¹ГАОУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы»

²ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

³ГБУЗ «ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы»

Немедикаментозным методам лечения атопического дерматита в последнее время придается большое значение вследствие высокой частоты нежелательных эффектов при использовании лекарственных препаратов. Основными задачами медицинской реабилитации при атопическом дерматите являются: нормализация состояния центральной и вегетативной нервной системы, гипосенсибилизация, оказание успокаивающего, антитоксического, противовоспалительного, рассасывающего, трофического, противозудного и общеукрепляющего действия.

Ключевые слова: дети, медицинская реабилитация, атопический дерматит, физиотерапия.

Technologies of medical rehabilitation of children with atopic dermatitis

N.A. Lyan^{1, 2}, M.A. Khan^{1, 2}, T.A. Filatova³

¹Federal state autonomous institution «Moscow Research Centre of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine», Moscow Health Department, Moscow, Russia

²State budgetary educational institution of higher professional education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University», Russian Ministry of Health, Moscow, Russian

³State-funded health institution of the city of Moscow City children's clinical hospital No. 13 of N. F. Filatov Department of health care of the city of Moscow, Russian

The great value owing to the high frequency of undesirable effects is attached to non-drug methods of treatment of atopic dermatitis when using medicines recently. The main objectives of medical rehabilitation at atopic dermatitis are: normalization of a condition of the central and vegetative nervous system, hyposensitization, rendering the calming action, anti-toxic, anti-inflammatory, dissolve, trophic, antipruriginous and all-strengthening.

Key words: children, medical rehabilitation, atopic dermatitis, physical therapy.

Одним из наиболее распространенных аллергических заболеваний кожи у детей является атопический дерматит (АД). Его распространенность в педиатрической популяции в зависимости от возраста составляет 5,5–21% [1, 2].

В последнее время большое значение при лечении АД придается немедикаментозным методам лечения, позволяющим снизить лекарственную нагрузку на организм ребенка, существенно сократить сроки лечения и продлить ремиссию заболевания [3].

Среди технологий медицинской реабилитации детей с АД широко применяются методы физиотерапии с целью нормализации состояния центральной и вегетативной нервной системы, достижения гипосенсибилизации, антитоксического, противовоспалительного, рассасывающего, трофического, противозудного и общеукрепляющего эффектов.

Предпочтение необходимо отдавать физическим факторам, влияние которых на организм ребенка наиболее изучено, а обоснованность их применения, эффективность и безвредность доказана клиническим опытом.

Выраженные седативное и противовоспалительное действия оказывает применение переменного магнитного поля низкой частоты на очаги поражения и сегментарно-рефлекторные зоны. Под влиянием переменного магнитного поля значительно уменьшаются кожный зуд, гиперемия, инфильтрация, что способствует более быстрому достижению ремиссии основного заболевания [4].

Для восстановления функциональных связей ствола, таламуса, лимбической системы и коры головного мозга с седативной целью, особенно при наличии невротических расстройств, воздей-

ствуют импульсными токами низкой частоты (электросон) [5].

Применение при атопическом дерматите крайне высокочастотной терапии, относящейся к методам информационного действия, когда малые дозы физического фактора могут вызвать реакцию триггерного типа, способствуют мобилизации защитных сил организма и формированию более совершенных механизмов саногенеза [6].

Сравнительно новым методом лечения АД в педиатрии являются токи надтональной частоты (ТНЧ), применяемые с рождения. При воздействии ТНЧ на небольшой глубине (в коже и подкожной клетчатке) образуется легкое тепло, способствующее выраженному противовоспалительному, антиспастическому и противоотечному действию фактора при отсутствии гипотензивного эффекта и раздражающего действия.

Мягкое седативное действие, вазоактивный эффект и улучшение обменно-трофических процессов позволяют использовать импульсное низкочастотное электромагнитное поле малой напряженности (инфита-терапия) при всех формах АД у детей с 3-летнего возраста.

Иммуностимулирующее, выраженное положительное влияние на трофику тканей низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного и красного диапазонов позволяет использовать его при лечении АД у детей. Воздействие на область проекции сосудов (в локтевом сгибе, подколенных ямках), печени, надпочечников и на точки акупунктуры способствует улучшению состояния кожи, у больных с дермато-респираторным синдромом одновременно уменьшаются клинические симптомы бронхиальной астмы [7, 8].

Учитывая положительное влияние ультразвука на функциональное состояние различных регулирующих систем организма и ферментативную активность, его рассасывающее и противовоспалительное действия, показано включение этого метода в комплексную терапию АД, особенно при

пролиферативной и смешанной формах заболевания [9].

Одним из немедикаментозных методов лечения различных дерматозов, в том числе АД, является светотерапия: общее или локальное ультрафиолетовое облучение кожи с помощью ртутно-кварцевых ламп, селективная фототерапия (СФТ), фотохимиотерапия. В детской практике наиболее широко применяют СФТ, терапевтический эффект которой связан с УФА- и УФВ-лучами (280–320 нм). Метод СФТ применяется у детей с 5-летнего возраста, повышает эффективность лечения и увеличивает продолжительность ремиссии больных АД, что существенно отражается на качестве их жизни [10, 11]. Использование светотерапии может уменьшить потребность в топических стероидах. Установлена высокая эффективность применения более щадящего, мягкого вида светотерапии – поляризованного света, при АД у детей. Применяемый с самого рождения, физический фактор способствует регрессу кожного воспалительного процесса, уменьшению отека, зуда, экскориаций, снижает уровень общего IgE и степень выраженности аллергического воспаления кожи, оказывает мембраностабилизирующее действие на клетки организма, повышает адаптационно-компенсаторные возможности за счет сбалансированности процессов перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов [12].

Проведенными исследованиями показана возможность применения селективной хромотерапии синего и зеленого спектров у детей с АД. При воздействии селективной хромотерапии синего спектра на проекцию очагов поражения кожи и зеленого – на рефлекторно-сегментарные зоны у детей с АД среднетяжелого и легкого течения в период хронической или подострой фазы, уменьшались выраженность объективных симптомов (отек, гиперемия, наличие папулезных высыпаний, корок), площадь поражения кожи, а также интенсивность зуда и нарушения сна [13].

Сведения об авторах:

Лян Наталья Анатольевна – доцент кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ст. науч. сотрудник отдела медицинской реабилитации детей и подростков ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ, к.м.н., 109316, г. Москва, Талалихина ул., 26А, e-mail: nlyan@yandex.ru.

Хан Майя Алексеевна – профессор кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель отдела медицинской реабилитации детей и подростков ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ, д.м.н., профессор, 119991, г. Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2.

Филатова Татьяна Алексеевна – зав. Аллерго-пульмонологическим центром ГБУЗ ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова ДЗМ, д.м.н., 103001, г. Москва, Садовая-Кудринская, 15.

Применение динамической электростимуляции способствует быстрому регрессу клинических проявлений АД у детей, особенно со среднетяжелым течением заболевания, и у пациентов с младенческой формой. Возникающая в ответ на ритмическую стимуляцию импульсными токами фибрилляция мышц кожи и гладких мышц артериол активизирует процессы разрушения в болевом очаге брадикинина, ацетилхолина, гистамина. В месте воздействия активируется клеточное дыхание, повышаются защитные свойства тканей. Усиление локального кровотока обеспечивает приток крови к ишемизированным тканям. Уменьшение перинеурального отека улучшает возбудимость и проводимость кожных афферентов [14].

На основании проведенных исследований доказана высокая эффективность массажа эластичным псевдокипящим слоем – при АД он оказывает благоприятное влияние на психоэмоциональное состояние детей, способствует уменьшению кожного воспалительного процесса и сопровождающего его зуда [3].

С противоотечной и противовоспалительной целью успешно используются ультравысокочастотная терапия, лечебные грязи, парафин и озокерит [15].

Использование для электрофореза антигистаминных препаратов или сернокислой магнезии оказывает гипосенсибилизирующее и противоотечное действия. При этом методе лечебный эффект формируется за счет сочетанного влияния электрического тока и лекарственного препарата, который вводится либо через слизистую носовых ходов, либо по общей методике.

Доказано положительное влияние сухого солевого аэрозоля на динамику клинических симптомов АД, что проявляется уменьшением зуда и сухости кожных покровов. Клинические наблюдения выявили выраженный терапевтический эффект галотерапии, характеризующийся противовоспалительным, гипосенсибилизирующим и иммунокорректирующим действиями [16–18].

В настоящее время в комплексном лечении АД широкое применение находят методы бальнеотерапии (сероводородные, йодобромные, хлоридные натриевые ванны и др.), имеющие свои особенности, обусловленные своеобразием возрастной реактивности детского организма [19].

Углекислые ванны давно и успешно используются при лечении заболеваний кожи. Наиболее характерными реакциями на депонированный в коже углекислый газ являются кратковременное возбуждение эфферентных нервных окончаний с последующим более длительным торможением, улучшение кровообращения кожи за счет раскрытия нефункционирующих капилляров, ускорение кровотока, снижение возбудимости нейро-рефлекторного аппарата кожи и др. Совокупность таких процессов обеспечивает улучшение иммунологических защитных реакций кожи и трофики, ускорение процессов репарации, что способствует регрессу патологических изменений кожи, снижению аллергических реакций на экзогенные и эндокринные аллергены [20]. Применение более щадящего метода – «сухих» углекислых ванн (СУВ), в которых отсутствует гидростатическое давление воды, оказывает влияние на центральную и вегетативную нервную систему, способствующее уравниванию процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе, повышению силы нервных процессов, перестройке вегетативной регуляции деятельности многих систем в сторону парасимпатикотонии. Совокупность местных процессов в коже в сочетании с перестройкой общей иммунологической системы организма обеспечивает важнейшие механизмы лечебного действия, патогенетически обоснованного противовоспалительным и гипосенсибилизирующим эффектами СУВ при АД, клиническим выражением которого являются регрессия воспаления, аллергических проявлений и зуда, а также седативное действие [21–23].

В стадии ранней и поздней ремиссии АД в качестве физического адаптогена применяется сауна. Воздействие на термо- и механорецепторы оказывает влияние прежде всего на кардиореспираторную и нейроэндокринную системы, изменяя психоэмоциональный тонус и обменные процессы у больного ребенка [24].

Лечебная физическая культура (ЛФК) оказывает общеукрепляющее и десенсибилизирующее действия, улучшает микроциркуляцию и лимфообращение, обмен веществ, регулирует функции центральной нервной системы. Массаж проводится в целях уменьшения зуда без применения наружных лекарственных средств, улучшения обмена веществ в коже и подлежащих тканях, а также активизации кровообращения и лимфотока

(классический, сегментарный, точечный). Дифференцированно разработанные комплексы ЛФК и лечебного массажа в зависимости от возраста ребенка и клинической формы АД, а также степени расстройств гемореологических параметров, позволяют корригировать сосудисто-трофические процессы, метаболизм клеток кожи, деятельность систем биологической регуляции в целом и в конечном итоге повышают компенсаторные возможности организма и предупреждают формирование тяжелых и хронических форм данного заболевания у детей [25].

В комплексной медицинской реабилитации детей с АД важное место принадлежит санаторно-курортному лечению. В период ремиссии детям с АД показано пребывание в санаторно-курортных организациях в климатической зоне пребывания ребенка, а также на климатических, бальнеологических и грязевых курортах, в том числе морских – Анапа, Сочи (Мацеста), Евпатория.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология и иммунология: Национальное руководство. Под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012:640.
2. Аллергия у детей: от теории к практике. Под ред. Намазовой-Барановой Л.С. М.: Союз педиатров России; 2010:668.
3. Хан М.А., Лян Н.А. Немедикаментозные методы лечения аллергических болезней у детей. В кн.: Клиническая аллергология детского возраста с неотложными состояниями. Под ред. Балаболкина И.И., Булгаковой В.А. М.: ООО «Изд-во «Медицинское информационное агентство»; 2011:238–259.
4. Способ лечения нейродермита у детей: пат. 1167791 СССР: А 61 N1/42 / Захидов Ю.В., Балаболкин И.И., Беспалько Н.Н., Карачевцева Т.В.; заявитель и патентообладатель ЦНИИ курортологии и физиотерапии и НИИ педиатрии АМН СССР. - № 3699057/28-13; заявл. 22.12.1983; опубл. 07.02.1986, Бюл. № 5. – 3 с.
5. Физиотерапия и курортология. Под ред. Боголюбова В.М. Книга III. М.: Изд-во БИНОМ; 2009:233.
6. Перминова Е.В., Гриднева Т.Д. КВЧ-терапия и инфракрасное излучение в комплексном лечении детей, страдающих atopическим дерматитом. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2005;(2):24–26.
7. Лазерная терапия и профилактика. Под ред. Картелишьева А.В., Румянцева А.Г., Евстигнеева А.Р., Гейница А.В., Усова С.В. М.: Практическая медицина; 2012:337.
8. Москвин С.В., Наседкин А.Н., Осин А.Я., Хан М.А. Лазерная терапия в педиатрии. М.–Тверь: ООО «Изда-во «Триада»; 2009:88–99.
9. Обросов А.Н., Карачевцева Т.В., Ясногородский В.Г., Таланова И.К., Лапина К.В. и др. Руководство по физиотерапии и физиопрофилактике детских заболеваний. Под ред. Обросова А.Н., Карачевцевой Т.В. М.: Медицина; 1987:384.
10. Проценко Т.В., Милус И.Е. Селективная фототерапия в этапном лечении больных с atopическим дерматитом. Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. 2006;(2): 18–20.
11. Прошутинская Д.В., Харитоновна Н.И., Волнухин В.А. Применение селективной фототерапии в лечении детей, больных витилиго. Вестник дерматологии и венерологии. 2004;(3): 47–49.
12. Власенко А.В., Лузгина Н.В., Мандзяк Т.В., Долгих В.В., Рычкова Л.В. Опыт применения хромотерапии у детей с atopическим дерматитом. В кн.: Психосоматические и соматоформные расстройства в клинической практике. Под ред. Белялова Ф.И., Собенникова В.С., Долгих В.В. Иркутск; 2013:4–6.
13. Хан М.А., Вахова Е.Л., Лян Н.А., Микитченко Н.А., Рожкова Е.А. Применение селективной хромотерапии в медицинской реабилитации часто болеющих детей. Доктор.ру. 2015; 13(114):75–80.
14. Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф., Дубровина Л.Н., Глухман П.А., Массерова В.В. Динамическая электронейростимуляция в терапии atopического дерматита у детей. Рефлексотерапия. 2006;(2):57–59.
15. Физическая и реабилитационная медицина. Под ред. Пономаренко Г.Н. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016:575–617.
16. Пономарева В.Н., Фролова М.М. Эффективность галотерапии в комплексе реабилитации при atopическом дерматите у детей. В кн.: Современные проблемы и перспективы развития региональной системы комплексной помощи

- реб нку. Под общ. ред. Грибанова А.В., Медниковой Л.С. Архангельск; 2000.
17. Хан М.А., Рассулова М.А., Червинская А.В., Микитченко М.А., Лян Н.А., Филатов Т.А., Ковальчук Л.В. Роль галотерапии в профилактике и медицинской реабилитации детей. *Вестник восстановительной медицины*. 2015; (6):36–42.
 18. Червинская А.В. Возможности галотерапии в санаторно-курортной дерматологии и косметологии. *Курортные ведомости*. 2006;3(36): 74–75.
 19. Ерохина Е.В. Использование магнитного поля и йодобромных ванн в комплексной терапии больных с atopическим дерматитом. *Вестник дерматовенерологии*. 1996;(2):38–40.
 20. Груздев К.Д. Электрофизиологическая характеристика действия углекислых и сероводородных вод на рецепторы сосудов кожи. *Вопросы курортологии и физиотерапии*. 1959:103–108.
 21. Казначеева Л.Ф., Массерова В.В., Казначеев К.С., Геращенко Н.В. Клинические особенности течения atopического дерматита у детей при применении «сухих» углекислых ванн. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2011;2(45):17–20.
 22. Хан М.А., Вахова Е.Л., Лян Н.А., Григорьева О.К. Сухие углекислые ванны в медицинской реабилитации детей. *Вестник восстановительной медицины*. 2015; 6:48–53.
 23. Массерова В.В., Казначеева Л.Ф. Особенности показателей вегетативной регуляции у больных atopическим дерматитом на фоне восстановительного лечения. *Сибирское медицинское обозрение*. 2010;(5):26–28.
 24. Огородова Л.М., Пашков В.К., Гонтарская В.М., Пашкова Е.Н. Сауна в лечении детей, больных atopическим дерматитом. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2000;(4):37–39.
 25. Огородова Л.М., Пашков В.К., Пашкова Е.Н., Нагаева Т.А. и др. Влияние лечебной физкультуры на состояние микрогемодиализации у детей, больных atopическим дерматитом. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2002;(6): 42–43. ■

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ У ДЕТЕЙ КАК МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ, ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Р.А. Мингалиев, А.В. Кудрявцева

ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Атопический дерматит – хроническое воспалительное заболевание кожи, периоды ремиссии которого сменяются периодами обострения. Атопический дерматит влияет на качество жизни ребенка и всей его семьи. Топические кортикостероиды являются золотым стандартом лечения заболевания. Топические ингибиторы кальциневрина назначаются с двухлетнего возраста как вторая линия терапии. В случаях тяжелого, резистентного к традиционной терапии течения болезни используют циклоспорин А и крайне редко оральные глюкокортикостероид содержащие препараты. Биологическая терапия – один из современных вариантов лечения, вероятно, приходящий на смену иммуносупрессивному и гормональному лечению atopического дерматита при прогрессирующем течении болезни.

Ключевые слова: atopический дерматит, тяжелое течение, дети, лечение, глюкокортикостероиды, циклоспорин А, наружная терапия, антигистаминные препараты, психосоматические заболевания.

Atopic dermatitis in children as a multifactorial disease, causes and treatment characteristics

R.A. Mingaliev, A.V. Kudryavtseva

State budgetary educational institution of higher professional education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University», Russian Ministry of Health, Moscow, Russian

Atopic dermatitis is a common inflammatory skin condition in children. It is a chronic disease with periods of remission and flare-ups. Atopic dermatitis influences the quality of life of pediatric patients and their families.

Topical corticosteroids are still the mainstay of treatment in acute phase as well as the standard AD therapy. Topical calcineurin inhibitors are not indicated for use in patients younger than two years or in those who are immunosuppressed, and should be regarded as second-line therapy in other patients. Rarely, systemic agents (e.g., cyclosporine A, oral corticosteroids) may be considered in severe atopic dermatitis cases when external treatment has no effects. Biological therapy – one of the modern treatment options are likely coming to replace the immunosuppressive and hormonal treatment of atopic dermatitis in the progressive course of the disease.

Keywords: atopic dermatitis, heavy current, children, treatment, glucocorticosteroids, cyclosporine A, external therapy, antihistaminic medicines, psychosomatic diseases.

Атопический дерматит остаётся актуальной проблемой педиатрии ввиду раннего дебюта, увеличения числа резистентных форм с высокой распространённостью среди детских дерматозов [1]. Заболевание часто сочетается или предшествует развитию бронхиальной астмы, поллиноза [2]. Симптомы АтД не позволяют ребёнку социально адаптироваться и иметь высокое качество личной жизни, хроническое рецидивирующее течение приводит к увеличению затрат на лечение и реабилитацию [3].

АтД – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, формирующееся в результате реализации генетических факторов в условиях определенной внешней среды. Несмотря на развитие науки, появление новых диагностических моделей, развитие молекулярной аллергологии, АтД остаётся таинственным недугом, так как до настоящего времени причины прогрессирования заболевания остаются до конца не выясненными.

Патогенез АтД рассматривают как два взаимосвязанных звена: дефект кожного барьера и возникающего вследствие этого иммунного воспаления, определяющего типичные симптомы АтД: зуд, отек, красноту и сухость кожных покровов [4]. В результате нарушения процессов кератинизации, повышенной трансэпидермальной потери жидкости, повреждения структурных белков (филаггрина, инволюкрина, лорикрина, клаудинов), и изменения состава липидов (церамидов), защитные свойства кожи снижаются [5]. Через кожный барьер проникают чужеродные вещества и бактерии, запускающие каскад иммунологических реакций. Происходит дисрегуляция гуморального звена иммунитета, активация Th2-лимфоцитов, синтезирующих IL-4, IL-13, IL-5, IL-31 и IL-10.

Провоспалительные цитокины угнетают дифференцировку эпидермиса, ингибируют выработку антимикробных пептидов, индуцируют гиперплазию и апоптоз кератиноцитов, в свою очередь, снижая и еще больше нарушая барьерную функцию кожи [6]. Эти два компонента воспаления образуют «порочный круг», поддерживая активность патологических процессов.

В настоящее время найдены причины нарушения барьерной функции кожи, играющие важную роль в патогенезе АтД. Наряду с повышенной сухостью кожных покровов, возникающей вследствие трансэпидермальной потери воды и нарушения потоотделения, имеется высокая чувствительность рецепторов кожи к метахолину, отсутствует натуральная защитная гидролипидная пленка, препятствующая прямому контакту антигенов окружающей среды с роговым слоем. Важную роль сегодня отводят ключевому белку – филаггину, участвующему в дифференцировке клеток эпидермиса с формированием барьера кожи [7–9]. Соединяя кератин и стимулируя апоптоз кератиноцитов в корнеальной зоне, филаггрин препятствует трансэпидермальной потере жидкости. Обнаружение мутации гена, кодирующего филаггрин (FLG), позволило, по существу, расшифровать один из генетических маркеров предрасположенности к развитию АтД [5].

На то, какой механизм запускает воспаление, существуют разные точки зрения, но Th2-зависимое воспаление присутствует всегда, а иммуномодуляция при АтД носит системный характер [10–12].

Дебют и обострения могут возникнуть при стрессах различного генеза, при условии избыточной силы и продолжительности для адаптивной

Сведения об авторах:

Мингалиев Рафаэль Альбертович – аспирант кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 119992, г. Москва, Б. Пироговская ул., д.19, стр. 1, e-mail: raff5@yandex.ua.

Кудряцева Ася Валерьевна – профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н., 119992, г. Москва, Б. Пироговская ул., д.19, стр. 1.

системы организма. Факторы риска АтД условно классифицируются на: внутренние – неуправляемые, внешние – управляемые, и условно управляемые. Внешние факторы могут выступать триггерами АтД. Наибольшее клиническое значение имеют биологические и социальные факторы. Биологические факторы формирования АтД – это экзоаллергены. В этой группе выделяют: неинфекционные (бытовые, эпидермальные, пылевые, пищевые, промышленные) и инфекционные (бактериальные, грибковые и вирусные). В зависимости от путей попадания в организм: пищевые, аэроаллергены, инъекционные или контактные.

При взаимодействии внутренних условий – наследственной предрасположенности к аллергическим реакциям, и внешних условий – длительной экспозиции и чрезмерной антигенной нагрузки, возникает сенсибилизация организма с формированием аллергического воспаления.

Другое сочетание – низкой наследственной психологической стрессоустойчивости и внешнего психологического стресса – формирует нейрогенное воспаление, приводя к характерным для данного заболевания изменениям в коже [13–15]. Проведенные исследования показывают положительную корреляцию стресса с уровнем эозинофилов и IgE в сыворотке крови и значительно увеличенную частоту депрессии или тревоги у пациентов с АтД по сравнению со здоровыми пациентами из контрольных групп [16, 17]. Хронический стресс вызывает дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (иммунносупрессивный эффект), подавляет клеточное звено и смещает иммунный ответ в сторону Th2 [18, 19]. Разнообразные комбинации внешних факторов определяют тяжесть и частоту обострений при АтД.

В последнее время широко обсуждается роль пищевой аллергии в дебюте атопического дерматита. Если в раннем детском возрасте она действительно играет ключевую роль (примерно 30–40% детей со среднетяжелым и тяжелым течением АтД имеют доказанную сенсибилизацию к пищевым аллергенам), то в старшем возрасте, у подростков, не прослеживается связь обострения заболевания с употреблением в пищу даже облигатных аллергенов. Необоснованное ограничение детей в питании может приводить в этих случаях к нарушению качества их жизни и обострению дерматита вслед-

ствие формирующегося у ребенка хронического стресса.

Лечение детей с прогрессирующими формами АтД представляет собой сложную задачу. Связано это не только с клиническим полиморфизмом заболевания и вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, но и с ранним дебютом АтД (в первые месяцы жизни), когда выбор врача ограничен определенным количеством применяемых в этом возрасте лекарственных средств, способных купировать симптомы заболевания, а также опасностью развития системных побочных эффектов при неконтролируемом использовании гормональных противовоспалительных наружных препаратов.

Терапия АтД строится по определенному плану и включает в себя: диетотерапию, системную фармакотерапию (антигистаминные препараты, энтеросорбенты), наружную терапию (антисептические наружные средства, ГКС-препараты, нестероидные препараты), в редких случаях иммуносупрессивную терапию (циклоsporин А). После достижения ремиссии заболевания используют противорецидивное лечение мембраностабилизаторами (кетотифен детям до 6-летнего возраста), постоянно наносят на кожу косметические средства для смягчения кожных покровов.

Лечебное питание детей с АтД строят по индивидуальному плану исходя из возраста, клинических проявлений аллергии, спектра выявленной сенсибилизации, нутритивного статуса пациента и функционального состояния органов пищеварения. Основным принципом диетотерапии в период выраженных клинических проявлений заболевания являются элиминационные диеты. Одновременно с элиминационными мероприятиями чрезвычайно важным моментом является адекватная замена элиминированных продуктов на натуральные или специализированные, поскольку независимо от периода болезни диета должна обеспечивать физиологические потребности ребенка в энергии, основных пищевых веществах и микронутриентах [20, 21].

В тех случаях, когда ребенок находится на естественном или смешанном вскармливании, грудное молоко сохраняют в максимальном объеме, а кормящей матери назначают гипоаллергенную диету. При недостатке или отсутствии грудного молока важное значение имеет правильный подбор молоч-

ной смеси. Согласно современным рекомендациям, в период выраженных клинических проявлений аллергии (острый период АтД, гастроинтестинальные проявления – кровь и слизь в стуле, боли в животе, срыгивание) при подтвержденной аллергии к белкам коровьего молока целесообразно назначение лечебных смесей на основе высокогидролизованного молочного белка, практически лишенного антигенных свойств, или аминокислотных смесей [20, 21].

Наружная терапия является золотым стандартом лечения АтД. Поиск причин обострения АтД иногда задерживает назначение наружного лечения. Без него воспалительный процесс прогрессирует, кожу колонизируют штаммы золотистого стафилококка, обладающие токсинпродуцирующими свойствами, что может привести к различным тяжелым последствиям. Наружное лечение хронического воспаления кожи представляет собой сложную задачу. Больным назначают на непродолжительный период времени фторированные ГКС, содержащие препараты с антибиотиком для купирования воспаления и снижения степени колонизации пораженной кожи стафилококком. Через 10–14 дней лечение прекращают, используя в дальнейшем препараты среднего класса биологической активности.

В случаях тяжело протекающего заболевания при тяжелых обострениях болезни прибегают к системной терапии ГКС-препаратами. Чаще всего вопрос об их назначении встает тогда, когда индекс SCORAD, характеризующий выраженность обострения АтД, превышает 60. Лечение системными ГКС детей и подростков с тяжелым течением АтД проводят в дозе, не превышающей 1,5 мг на 1 кг веса тела ребенка один раз в день в течение 3–5 дней, путем парентерального (внутримышечного) введения.

В редких случаях системные ГКС назначают перорально, обычно решение использовать такой метод лечения принимает консилиум специалистов [22, 23]. В таких случаях доза преднизолона составляет 1 мг/кг/сут, что позволяет добиться максимального противовоспалительного эффекта. С одной стороны необходимо достаточно быстро достигнуть ремиссии АтД, с другой – исключить риск возникновения серьезных побочных эффектов как в период проведения лечения, так и после его прекращения.

Назначение антигистаминных препаратов в период обострения АтД патогенетически обосновано. За продолжительный период существования этих лекарственных средств на фармацевтическом рынке (с середины прошлого века) накоплен богатый положительный опыт. В практике используются препараты первого и второго поколения. Препараты первого поколения, наряду с антигистаминной, обладают антисеротониновой активностью, анаболическим действием и разрешены детям начиная с первого месяца жизни. Обычно рекомендуют непродолжительные курсы лечения (до 14 дней) в период обострения АтД [24]. Антигистаминные препараты назначают детям раннего возраста, больные подростки часто обращают внимание врача на то, что им эта группа препаратов не помогает. Связанно это с тем, что в развитии зуда у детей старшего возраста принимает участие не гистаминолиберация тучных клеток, а нейрогенное воспаление. Назначение анксиолитиков в тяжелых случаях помогает ребенку избежать бессонных ночей и повысить качество жизни.

Основу наружного лечения составляют противовоспалительные препараты, содержащие ГКС и наружные ингибиторы калциневрина: пимекролимус и такролимус.

Наружное лечение ГКС проводят поэтапно, применяя кортикостероиды с высокой биологической активностью при нарастании тяжести клинического течения заболевания в остром периоде заболевания с последующим использованием препаратов с более низкой активностью при стихании воспалительного процесса [25].

Механизм действия препаратов иммуносупрессивного действия связан с подавлением кальциневрина – молекулы, необходимой для запуска транскрипции генов провоспалительных цитокинов. В США, Европе и России топические ингибиторы кальциневрина широко используют в детской практике; за рубежом накоплен большой опыт их применения.

В России пимекролимус крем 1% разрешен к использованию у детей с трехмесячного возраста (в США и Европе – с двух лет). Крем применяют только при среднетяжелом течении АтД и только как вторую линию терапии при неэффективности лечения ГКС. Такролимус мазь 0,03% успешно внедрен в схему лечения АтД в разных странах (в

России он появился в апреле 2011 года) и, подобно ГКС, его используют как при среднетяжелом, так и тяжелом течении заболевания, поскольку он обладает большим противовоспалительным эффектом, чем пимекролимус [26]. Рекомендован 6-недельный курс лечения в остром периоде с последующим назначением его в период ремиссии 2 раза в неделю.

Системную антибактериальную терапию проводят только при осложненном течении АтД, при инфицированности *St. aureus*. К препаратам выбора относят препараты группы макролидов, кларитромицин по 250 мг 2 раза в день. Обычно курс лечения составляет 7–10 дней.

Плазмаферез и системную иммуносупрессивную терапию проводят редко и только больным с тяжелыми формами АтД при отсутствии положительного эффекта традиционной терапии.

При плазмаферезе рекомендуют удалять за сеанс 30–40% объема циркулирующей плазмы; проводят 3 сеанса, 1 раз в 4 дня; замещают плазму белковыми растворами [27].

Системную иммуносупрессивную терапию проводят циклоспорином А, относящимся к группе лекарственных веществ, для которых критически значимым является правильный выбор дозы препарата из-за опасности развития тяжелых побочных эффектов при превышении терапевтической дозы, и низкой эффективности терапии при недостаточной дозе циклоспоринона А. Обычно назначают от 2,5 до 5 мг/кг/сут в два приема. Минимальный курс лечения 6 недель, максимальный 12 месяцев. Обычный курс лечения – 12 недель. Во время лечения контролируется уровень креатинина, печеночных ферментов, электролитов, а также ежедневно измеряется артериальное давление [28–30].

В последнее время появились данные о проведении III фазы клинических исследований препарата биологической терапии – дупилумаба, показавшего свою высокую эффективность при лечении среднетяжелых и тяжелых форм АтД у взрослых. Dupilumab является биологическим препаратом на основе моноклональных антител, направленных против рецептора альфа-субъединицы интерлейкина-4 (IL-4RA). Через этот эффект он блокирует выработку Th2-лимфоцитами (Th2) IL-4 и IL-13, играющих ключевую роль в патогенезе атопического дерматита [31].

Создаются новые наружные препараты. Так, поступил в продажу новый нестероидный препарат, представляющий собой 2% мазь крисаборола для наружного применения. Активный компонент является ингибитором фосфодиэстеразы-4 в коже. Его высокая стоимость пока что ограничивает его широкое использование. Группа ученых из Эдинбургского университета изучает человеческий бета-дефензин 2 (hBD2) для создания наружного препарата, компенсирующего недостаток этого белка в роговом слое кожи.

Таким образом, лечение детей с тяжелыми формами АтД должно быть подобрано индивидуально для каждого больного. Назначать патогенетически обоснованное лечение возможно только после оценки эффективности ранее проведенной терапии. Правильная оценка факторов риска прогрессирования заболевания, правильно разработанный алгоритм индивидуального лечения позволяет контролировать состояние кожных покровов, восстанавливать нарушенные кожные барьеры, предотвращать рецидивы АтД и улучшать качество жизни больного ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сароян А.С., Силина Л.В. [Электронный ресурс] Клинико-иммунологические особенности атопического дерматита у детей раннего возраста / Курский государственный медицинский университет // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2011. № 1. URL www.kursk-vestnik.ru (дата обращения 16.02.2017).
2. Ревякина В.А., Филатова Т.А. [Электронный ресурс] От атопического дерматита до бронхиальной астмы у детей / Ревякина В. А., Филатова Т. А. // Медицинский научно-практический журнал «Лечащий врач». 2006. № 1. URL www.lvrach.ru (дата обращения 16.02.2017).
3. Николаева Т.В. Медико-социальные аспекты инвалидности детей с патологией кожи и подкожной клетчатки: Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2006. 24с.
4. Boguniewicz M., Leung D.Y. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation // *Immunological reviews*. 2011. Vol. 242, № 1. P. 233–246.
5. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin

- skin expression / M.D.Howell, B.E.Kim, P. Gao et al. // *J. Allergy Clin.Immunol.* 2007. № 5.URL www.ncbi.nlm.nih (дата обращения 16.02.2017).
6. [Электронный ресурс] *Molecular Mechanisms of Cutaneous Inflammatory Disorder: Atopic Dermatitis* / J.E. Kim, J.S. Kim, D.H. Cho et al. // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. № 8.URL www.ncbi.nlm.nih (дата обращения 16.02.2017).
 7. *IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models* / C.Cornelissen, Y. Marquardt, K. Czaja et al. // *J. Allergy Clin.Immunol.* 2012.Vol. 129. P. 426–433.
 8. *Mechanisms of IFN-induced apoptosis of human skin keratinocytes in patients with atopic dermatitis* / A. Rebane, M. Zimmermann, A. Aab et al. // *J. Allergy Clin.Immunol.* 2012. Vol. 129. P. 1297–1306.
 9. *Th2 cytokines act on S100/A11 to downregulate keratinocyte differentiation* / M.D. Howell, H.R. Fairchild, B.E. Kim et al. // *J. Invest. Dermatol.* 2008. Vol. 128. P. 2248–2258.
 10. *IL-22 increases the innate immunity of tissues* / K. Wolk, S. Kunz, E. Witte et al. // *Immunity.* 2004. Vol. 21. P. 241–254.
 11. *IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis* / K. Wolk, E. Witte, E. Wallace. et al. // *Eur.J.Immunol.* 2006. Vol. 36. P. 1309–1323.
 12. *Mechanisms of IFN-induced apoptosis of human skin keratinocytes in patients with atopic dermatitis* / A. Rebane, M. Zimmermann, A. Aabet al. // *J Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 129. P. 1297– 1306.
 13. Barnes K.C. *An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009* // *The journal of allergy and clinical immunology.* 2010. Vol. 125. Issue 1. P. 16–29.
 14. Yaghmaie P., Koudelka C.W., Simpson E.L. *Mental Health Comorbidity in Atopic Dermatitis* // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2013. Vol. 131, №2.P. 428–433. <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.041>
 15. *Key Role of CRF in the Skin Stress Response System* / A.T. Slominski, M.A. Zmijewski, B. Zbytek et al. // *Endocrine Reviews,* 2013. Vol. 34, № 6.P. 827–884. <http://doi.org/10.1210/er.2012-1092>
 16. Uehara M., Izukura R., Sawai T. *Blood eosinophilia in atopic dermatitis* // *Clin. Exp.Dermatol.* 1990. Vol. 15. P. 264–266. [PubMed].
 17. Smith S.M., Vale W.W. *The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress* // *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2006. Vol. 8, № 4. P. 383–395.
 18. Chrousos G.P. *Stress and disorders of the stress system* // *Nat. Rev.Endocrinol.* 2009. Vol. 5. P. 374–438[PubMed].
 19. Lee S., Shin A. *Association of atopic dermatitis with depressive symptoms and suicidal behaviors among adolescents in Korea: the 2013 Korean Youth Risk Behavior Survey* // *BMC Psychiatry.* 2017. Vol. 17, № 3. <http://doi.org/10.1186/s12888-016-1160-7>
 20. Кудрявцева А.В., Боровик Т.Э., Макарова С.Г. *Сочетанные кожные и респираторные проявления пищевой аллергии у детей: этиология, клиника, комплексная терапия* // *Вопросы современной педиатрии.* 2010. Т. 9, № 2. С. 74–81.
 21. *Клиническая диетология детского возраста/ под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 606 с.*
 22. *Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с atopическим дерматитом. 2015/ под ред. акад. А.А. Баранова*
 23. Nathaniel A. Slater, Dean S. Morrell. *Systemic therapy of childhood atopic dermatitis* // *Clinicsin Dermatology.* 2011.Vol. 33, № 3. P. 289–299.
 24. Мурзина Э.А. *Аллергодерматозы под контролем современных антигистаминных препаратов* // *Сучасніпрепарати та технології.* 2010. Vol. 2, № 68. P. 70–72.
 25. *Disease management of atopic dermatitis : An updated practice parameter* / D.Y. Leung, R.A. Nicklas, J.T. Li et al. // *Ann. All. Asthma and Immun.* 2004. Vol. 93, № 3. Suppl.2. P. 1–9.
 26. *Consensus Conference on Clinical Management of pediatric Atopic Dermatitis* / E. Galli, I. Neri, G. Ricci et al. // *Italian Journal of Pediatrics.* 2016. Vol.42,26. <http://doi.org/10.1186/s13052-016-0229-8>
 27. Кудрявцева А.В. [Электронный ресурс] *Системная фармакотерапия тяжелых форм atopического дерматита у детей и подростков* // *Лечащий врач.* 2011. Т. 4, № 11. URL <https://www.lvrach.ru/2011/04/15435163/> (дата обращения 02.02.2017).

28. Кудрявцева А.В., Балаболкин И.И. Циклоспорин в терапии тяжелых форм атопического дерматита у детей // *Вопр. практ. педиатрии*. 2009. Т. 4, № 5. С. 18–21.
29. *Drugs*. 2009. Vol. 69. P. 297. / G. Ricci, A. Dondi, A. Patrizietal. doi:10.2165/00003495-200969030-00005
30. NICE [Электронный ресурс] *The National Institute for Health and Care Excellence*. 12.2007. URL <http://www.nice.org.uk/guidance/cg57/resources/atopic-eczema-in-under-12s-diagnosis-and-management-975512529349>. (дата обращения 24.02.2017).
31. *Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis in a dequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial* / D. Thaci, E.L. Simpson, L.A. Beck et al. // *Lancet*. 2016. Jan. 2. Vol. 387, № 10013. P. 40–52. ■

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ АЛЛЕРГЕН-ИММУНОТЕРАПИИ

Е.А. Грищенко

ООО «Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии», Москва

В данной статье рассматриваются распространенность связанных с аллерген-иммунотерапией (АИТ) побочных реакций (включая тяжелые системные реакции), факторы риска системных реакций, противопоказания к проведению АИТ и некоторые пути повышения безопасности данного метода лечения аллергических заболеваний.

Ключевые слова: аллерген-иммунотерапия, побочные реакции, противопоказания к аллерген-иммунотерапии.

Safety of allergen immunotherapy

Е.А. Grishchenko

Scientific and clinical advisory center of an allergology and immunology, Moscow, Russia

This article examines the rate of associated with allergen immunotherapy (AIT) adverse reactions (including severe systemic reactions), risk factors for systemic reactions, contraindications to AIT and some ways to improve the safety of this method of treatment of allergic diseases.

Key words: allergen immunotherapy, adverse reactions, contraindications to allergen immunotherapy

На протяжении уже более 100 лет аллерген-иммунотерапия (АИТ) является частью противоаллергических стратегий. Но безопасность АИТ по-прежнему является одним из «слабых» мест, а в некоторых гайдлайнах рассматривается как серьезный, ограничивающий ее применение фактор [1]. Одним из главных недостатков АИТ считается способность индуцировать тяжелые побочные реакции – особенно обострение астмы или анафилаксию [2].

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ АИТ И ИХ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Побочные реакции АИТ могут быть как местными, так и системными. Местные реакции встре-

чаются довольно часто как при подкожной иммунотерапии (ПКИТ) (эритема, зуд, уплотнение и отек в месте инъекции), так и при сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) (орофарингеальный зуд и/или отек), и отмечаются у 82% пациентов, получающих ПКИТ, и у 75% – СЛИТ [3].

При оценке побочных реакций АИТ необходимо разделять системные реакции, влияющие на безопасность лечения, и местные реакции, которые могут влиять на переносимость терапии [4].

В мета-анализ Kristiansen и соавт. были включены 32 исследования, найденные в 9 международных медико-биологических базах данных. В общей сложности 7 исследований – 6 СЛИТ (5 рандомизированных и 1 контролируемое «до-после») и

Таблица 1. *Классификация системных побочных реакций при ПКИТ (по данным WAO, 2010 г.) и СЛИТ (по данным WAO, 2013 г.) [8]*

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4	Степень 5
<p>Наличие симптомов со стороны одной системы органов</p> <p>Кожа: Генерализованный зуд, крапивница, гиперемия или ощущение жара <i>или</i> Ангионевротический отек (но не гортани, языка или язычка) <i>или</i></p> <p>Верхние дыхательные пути: Ринит (чихание, ринорея, зуд и/или заложенность носа) <i>или</i> Першение в горле <i>или</i> Кашель, связанный с поражением верхних дыхательных путей, но не легких, гортани или трахеи <i>или</i></p> <p>Конъюнктивы: Гиперемия, зуд или слезотечение <i>или</i></p> <p>Другое: Тошнота, металлический привкус во рту, головная боль</p>	<p>Наличие симптомов со стороны более одной системы органов <i>или</i></p> <p>Нижние дыхательные пути: Астма: кашель, свистящее дыхание, одышка (снижение ПСВ меньше чем на 40% или снижение ОФВ1, обратимые на фоне применения ингаляционных бронходилататоров) <i>или</i></p> <p>Желудочно-кишечный тракт: Боли в животе, рвота или диарея <i>или</i></p> <p>Другое: Спазмы в области матки</p>	<p>Нижние дыхательные пути: Астма (снижение ПСВ или ОФВ1, не поддающиеся лечению ингаляционными бронходилататорами) <i>или</i></p> <p>Верхние дыхательные пути: Отеки гортани, язычка или языка со стридором или без</p>	<p>Нижние или верхние дыхательные пути: Дыхательная недостаточность с потерей сознания или без <i>или</i></p> <p>Сердечно-сосудистая система: Гипотония с потерей сознания или без</p>	<p>Смерть</p>

одно рандомизированное ПКИТ сообщили о неблагоприятных реакциях. В рандомизированных исследованиях СЛИТ сообщается об отсутствии различий между числом или типом побочных реакций между группой пациентов с аллергией и контрольной группой. Развитие генерализованного зуда сообщалось в трех исследованиях СЛИТ. Одно из рандомизированных исследований показало, что у 4 из 271 детей (1,5%), получавших СЛИТ, развился единичный эпизод генерализованного зуда, не потребовавший терапевтического вмешательства.

Другое рандомизированное исследование сообщило о единичном эпизоде системного зуда в ходе СЛИТ среди 144 детей группы СЛИТ. В контролируемом «до–после» исследовании показано, что 5 из 57 взрослых пациентов, получавших СЛИТ, испытывали транзиторный оральный зуд. Рандомизированное исследование ПКИТ, оценивающее безопасность у детей в возрасте 6–14 лет, не сообщило о каких-либо серьезных местных или системных реакциях на протяжении 3-летнего периода лечения 15 пациентов группы ПКИТ [5].

Сведения об авторе:

Грищенко Елена Андреевна — врач аллерголог-иммунолог ООО «Научно-клинического консультативного центра аллергологии и иммунологии», Москва, 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 6, e-mail: lenysionok@mail.ru.

В исследовании ПКИТ, включавшем 360 пациентов, в общей сложности получивших 9678 инъекций, частота побочных реакций среди всех инъекций составила 16,3%. Частота слабых местных реакций составила 15,9%, тогда как выраженные местные реакции встречались в 0,4% случаев. В одном из опросов 249 пациентов, получавших ПКИТ, только 4% опрошенных прекратили лечение по причине развития местных реакций [4].

В обзоре Vadlamudi и Shaker сообщается, что ПКИТ имеет превосходный профиль безопасности. Однако, несмотря на низкую частоту системных реакций, частота летальных исходов составляет около одного случая на 2 миллиона пациентов и 5,4 случаев – на миллион инъекций [6].

В недавнем исследовании системных реакций при ПКИТ Epstein и соавт. показали, что в то время как до 2002 года зафиксировано около 3,4 летальных случаев в год на фоне ПКИТ, за период с 2008 по 2012 год был подтвержден только один летальный случай. В этом же исследовании показано, что частота нефатальных системных аллергических реакций оставалась стабильной, и коррекция дозы во время сезона пыления, вероятно, приводила к уменьшению риска развития тяжелых системных реакций. На основании этого Epstein и соавт. пришли к выводу, что частота смертельных реакций при ПКИТ с внедрением и соблюдением гайдлайнов снизилась, но частота системных аллергических реакций осталась стабильной [6].

В обзоре, оценивающем безопасность ПКИТ за 4-летний период, включавший 23,3 миллиона визитов с целью проведения инъекций, системные реакции составили 0,1% от всех визитов, 97% из них были квалифицированы как легкие или умеренной тяжести. Зарегистрирован приблизительно 1 случай тяжелой системной реакции на 1 миллион инъекций, что коррелирует с данными предыдущих обзоров [3].

В крупномасштабных исследованиях Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology – AAAAI) с 1990 по 2001 год фатальные исходы при ПКИТ фиксировались с частотой 1 на 2–2,5 миллиона инъекций. Эти данные были подтверждены в исследовании североамериканских аллергологов (2008): на 10000 инъекций приходилось 10,2 системных реакций, 3% из которых были классифицированы как «жизнеугрожающие

анафилаксии с тяжелой степенью непроходимости дыхательных путей или обструкцией верхних дыхательных путей со стридором или гипотонией с потерей сознания или без» [7].

В 2010 году была сформулирована 5-ступенчатая классификация ассоциированных с АИТ (как с ПКИТ, так и СЛИТ) системных реакций, основанная на степени тяжести и вовлеченности различных органов и систем (таблица 1) [3].

Данные ряда мета-анализов и крупных исследований показывают, что СЛИТ обладает лучшим профилем безопасности, чем ПКИТ. На стадии набора дозы частота системных реакций при ПКИТ составляет примерно 0,1–0,2% от всех инъекций и 2–5% от общего числа пациентов, в то время как при СЛИТ – 0,056% от всех доз [2].

На сегодняшний день подтвержденных сообщений об ассоциированных со СЛИТ летальных осложнениях нет [3].

С целью улучшения и совершенствования контроля и предоставления отчетов по безопасности СЛИТ рабочая группа Всемирной организации по аллергии (World Allergy Organization – WAO) разработала трехступенчатую классификацию местных побочных реакций, основанную на субъективных симптомах пациентов (таблица 2). Прекращение терапии вследствие местных реакций (степень 3) – один из факторов, определяющих степень тяжести в данной классификации [3].

Большинство СЛИТ-ассоциированных местных реакций наблюдаются в течение короткого периода в начале лечения и прекращаются в течение нескольких дней или недель самостоятельно без какого-либо медикаментозного вмешательства [3].

В Кокрановском обзоре (2011), демонстрирующем клиническую эффективность СЛИТ у пациентов с аллергическим ринитом (с или без сопутствующей астмы и конъюнктивита), сообщений о системных реакциях, анафилаксии, использовании эпинефрина и летальных исходах нет [6].

Подробный обзор СЛИТ идентифицировал 66 опубликованных исследований (4378 пациентов и около 1181000 доз), в которых содержалась информация о безопасности [7].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Сох и соавт. в США, включавшее 473 взрослых пациента, получавших СЛИТ пылью пяти злаковых трав в виде

Таблица 2. Классификация местных побочных реакций при СЛИТ (по данным WAO) [8].

Симптомы	Степень 1 (легкая)	Степень 2 (умеренная)	Степень 3 (тяжелая)	Неизвестная степень тяжести
Зуд/отек ротовой полости, языка или губ; першение в горле, тошнота, боли в животе, рвота, диарея, изжога или отек язычка	Симптомы не беспокоят пациента, не требуют симптоматического лечения и прекращения СЛИТ	Симптомы причиняют беспокойство, требуют симптоматического лечения, но не требуют прекращения СЛИТ	Симптомы причиняют беспокойство, требуют симптоматического лечения и прекращения СЛИТ	Лечение прекращено, но нет описания степени тяжести симптомов пациентом/врачом

таблеток, показало, что никаких анафилактических реакций не наблюдалось, и наиболее частыми побочными реакциями были оральный зуд, зуд горла и назофарингит [6].

Большое исследование, включавшее 1501 детей и взрослых с аллергией на пыльцу злаковых трав, получавших СЛИТ в виде таблеток, содержащих пыльцу злаковых трав, было проведено в США в 2014 году. Помимо эффективности, оно показало безопасность СЛИТ, поскольку большинство побочных реакций были местными, и никаких серьезных побочных реакций не отмечалось. Следует отметить, что у пациентов с аллергическим ринитом/конъюнктивитом и хорошо контролируемой легкой астмой СЛИТ не приводила к увеличению частоты связанных с лечением неблагоприятных реакций в сравнении с пациентами без астмы [6].

Недавнее канадское исследование данных трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с участием 2284 пациентов, получавших СЛИТ пыльцой злаковых трав в виде таблеток, показало, что около 90% связанных с лечением неблагоприятных реакций имели легкую или умеренную степень тяжести, у двух участников возникли умеренно-тяжелые и тяжелые системные реакции, которые разрешились в течение часа без медицинского вмешательства или лечения [6].

Результаты недавнего 3-летнего клинического исследования таблеток пыльцы злаковых трав позволяют предположить, что профиль безопасности СЛИТ улучшается из года в год с уменьшением частоты локальных реакций и степени их тяжести [7].

Эффективность и безопасность СЛИТ была показана при аллергии на пыльцу амброзии и клещей домашней пыли [6].

В обзоре Calderon (2012) были рассмотрены 11 опубликованных в индексируемых рецензируемых журналах случаев анафилаксии (все нелетальные), диагностированных в соответствии с критериями WAO и возникших примерно на 1 миллиард доз СЛИТ во всем мире с 2000 года [7].

Среди этих 11 случаев преобладали кожные и респираторные симптомы, что характерно для анафилаксии в целом. У 6 из 11 пациентов, вероятно, развились гипотония и шок. У двух пациентов отмечались боли в животе, часто забываемые как возможные симптомы анафилаксии. Два других пациента отмечали боль в груди (другой часто упускаемый симптом анафилаксии). Лихорадка у одного из пациентов сама по себе не являлась симптомом анафилаксии, хотя могла выступать в качестве усиливающего ее фактора. Важно отметить, что данные изолированные клинические случаи не отражают обычную практику при СЛИТ. Скорее, они возникли на фоне применения нестандартизированных экстрактов, смесей аллергенов, использования ускоренных протоколов, при передозировке и проведении СЛИТ пациентам, у которых ранее, по причине серьезных неблагоприятных реакций, пришлось прекратить ПКИТ [7].

По данным Федеральных клинических рекомендаций по аллергологии (2014), за весь период наблюдения при проведении АСИТ сублингвальными аллергенами в России случаев анафилактического шока не зарегистрировано [9].

Не стоит забывать, что СЛИТ пыльцевыми аллергенами может быть ассоциирована с развитием эозинофильного эзофагита. Также триггером данной патологии может быть проведение оральной иммунотерапии при пищевой аллергии. Что же касается применения АИТ при пищевой аллергии, то, вследствие риска развития побочных реакций, включая анафилаксию, согласительный доку-

мент Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI) не рекомендует АИТ пищевыми аллергенами в рутинной клинической практике. АИТ при пищевой аллергии должна проводиться только в высокоспециализированных центрах с квалифицированным персоналом и необходимым для оказания неотложной помощи оборудованием в соответствии с клиническим протоколом, одобренным местным этическим комитетом [3].

Хотя частота случаев анафилаксии при СЛИТ, вероятно, занижена, данную тенденцию следует принимать во внимание и при ПКИТ [7].

Отсутствие в большинстве стран, широко использующих АИТ, систематических баз отчетности, документирующих серьезные нежелательные явления, опасные для жизни или приводящие к летальному исходу, представляет существенную проблему [10].

Высказано предположение, что случаи анафилаксии при СЛИТ (которые обычно возникают за пределами медицинских учреждений) сообщаются с большей вероятностью, чем при ПКИТ (которые чаще возникают в медицинских учреждениях) [7].

Фармакологический надзор и анализ причинно-следственных связей между приемом аллергенов и развитием серьезных побочных реакций также осложняется применением нестандартизированных и незарегистрированных препаратов [7].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ АИТ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Международный консенсус по АИТ (2015) сообщает, что СЛИТ продемонстрировала эффективность и безопасность даже у детей 3-летнего возраста. Однако от Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency – ЕМА) требуются дальнейшие новые исследования эффективности и безопасности АИТ в педиатрии [3].

В 2012 году EAACI опубликовала документ, в котором сообщила, что профиль безопасности ПКИТ и СЛИТ в педиатрической популяции тщательно оценен в большинстве клинических исследований. Показано, что ПКИТ безопасна у детей с аллергическим ринитом и легкой и умеренной астмой. Летальные и жизнеугрожающие реакции

вследствие ПКИТ у детей возникают очень редко. Большинство побочных реакций при СЛИТ локализуются в слизистой полости рта, сообщений о тяжелых системных реакциях очень мало. Зарегистрировано несколько случаев анафилаксии у детей при СЛИТ. Несмотря на зарегистрированные случаи анафилаксии, считается, что СЛИТ имеет лучший профиль безопасности, чем ПКИТ. Летальных случаев вследствие СЛИТ не зарегистрировано [11].

Тем не менее данных о безопасности АИТ у детей и подростков в «реальной жизни» недостаточно, и, как правило, они экстраполированы из исследований у взрослых [1].

В этой связи Rodriguez и соавт. проспективно оценили профиль безопасности АИТ аэроаллергенами у пациентов в возрасте до 18 лет в Европейском исследовании системных реакций при аллерген-иммунотерапии (European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy – EASSI), проведенном EAACI. В исследование были включены 1563 пациента, средний возраст которых составил $11,7 \pm 3,9$ лет. 93,7% пациентов страдали ринитом, 61,5% – астмой, полисенсibilизация отмечалась у 62,5%. Были оценены 1578 курсов АИТ. В 89,5% случаев ($n=1412$) АИТ проводилась одиночными аллергенами: у 49% пациентов – клещами домашней пыли, 25,8% – пылью злаковых трав, 8,7% – пылью деревьев, 4,6% – *Alternaria*, 0,8% – перхотью животных, 0,6% – пылью сорных трав. Это, по всей видимости, отражает европейскую концепцию – проводить АИТ только наиболее клинически значимыми аллергенами в отличие от американского подхода, при котором пациентам с полисенсibilизацией назначаются мультиаллергенные смеси [1].

1127 пациентов (71,4%) получали ПКИТ, из них 574 (50,9%) – натуральными экстрактами. Остальным пациентам ($n=451$) проводилась СЛИТ: 73,8% – каплями, 26,2% – таблетками. Период наблюдения составил $12,9 \pm 3,3$ месяцев. Общее число доз, введенных при ПКИТ, составило 19669, при СЛИТ – 131550 [1].

У 24 пациентов (1,53%) отмечались 29 системных реакций. Среди них наиболее часто встречались респираторные (55,7%) и кожные (37,9%) проявления. Три системных реакции (10,3%) были расценены как анафилаксия. Только одна из них

(4,3%) имела тяжелую степень, и в двух случаях вводился эпинефрин. Все три случая анафилаксии, установленные в данном исследовании, возникли на фоне ПКИТ [1].

Частота и тяжесть системных реакций в группах детей и подростков были схожи [1].

В исследовании Rodriguez и соавт. показан хороший профиль безопасности СЛИТ. 66,6% ассоциированных со СЛИТ системных реакций разрешились самостоятельно, без применения противоаллергических лекарственных препаратов. Тяжелых системных реакций или анафилаксии у пациентов, получавших СЛИТ, зафиксировано не было. Частота системных реакций на фоне применения капель и таблеток (при СЛИТ) была сопоставима [1].

Несмотря на то, что традиционно СЛИТ считается безопаснее ПКИТ, исследователи не обнаружили статистически достоверных отличий в частоте системных реакций в зависимости от пути введения аллергенов. Тем не менее наблюдалась явная тенденция в пользу более высокой реактивности при ПКИТ, чем при СЛИТ (79,3% против 20,7%). Кроме того, при СЛИТ системные реакции протекали легче, чем при ПКИТ [1].

Тревожным является факт, что 72,4% системных реакций были отсроченными и возникали спустя 30 минут после введения аллергенов. Тяжесть симптомов не была связана со временем их начала. Все эпизоды анафилаксии произошли спустя более двух часов после введения аллергена. Полученные данные подчеркивают дилемму в отношении существующих гайдлайнов, которые рекомендуют 30-минутный период наблюдения после приема аллергена, и обуславливают необходимость адекватного обучения пациентов [1].

ДОЗОЗАВИСИМЫЙ ЭФФЕКТ И БЕЗОПАСНОСТЬ АИТ

В 2011 году целевой группой ЕААСІ по иммунотерапии был подготовлен отчет, оценивающий имеющиеся данные о дозозависимом эффекте при АИТ. 15 исследований соответствовали критериям включения, 12 исследований показали дозозависимые эффекты. Никаких сравнений между исследованиями провести нельзя из-за их гетерогенности. В исследованиях СЛИТ усиление дозозависимого эффекта не было ассоциировано с увеличением числа нежелательных явлений. В отличие от этого,

в исследованиях ПКИТ сообщается об увеличении числа нежелательных явлений при применении более высоких доз аллергенов [12].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Didier и соавт. 628 взрослых с риноконъюнктивитом на пыльцу злаковых трав получали таблетированный препарат, содержащий экстракт пыльцы пяти трав в различных дозах (выраженных в индексах реактивности). За 4 месяца до сезона пыления и в течение всего сезона пыления пациенты принимали таблетки дозой 100, 300 или 500 ИР. Доза 100 ИР оказалась не более эффективной, чем плацебо. Дозы 300 и 500 ИР показали свою эффективность. Однако доза 500 ИР оказалась не более эффективной, чем 300 ИР, несмотря на немного большую частоту побочных эффектов. В результате был сделан вывод, что по соотношению «риск–польза» оптимальным является использование таблеток дозой 300 ИР [6].

ОСОБЕННОСТИ СЛИТ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЕ ВЫСОКИЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Сублингвальный захват и процессинг аллергенов имеет ряд специфических особенностей. В большинстве протоколов СЛИТ аллергенный препарат держится под языком в течение нескольких минут, а затем проглатывается или (в небольшом числе протоколов) выплевывается. Исследования на мышах и людях показывают, что в течение этого времени аллергены связываются эпителиальными клетками, а затем (в течение последующих 15–30 минут) проникают через слизистую оболочку, где захватываются и процессируются с помощью антигенпрезентирующих клеток (АПК) [7].

В здоровых, невоспаленных тканях ротовой полости человека основными АПК являются клетки Лангерганса (располагаются в слизистой) и миелоидные дендритные клетки (ДК) (располагаются в пределах собственной пластинки слизистой). В тканях ротовой полости у мышей также обнаружено небольшое число плазмоцитоидных ДК (в основном в пределах подслизистого слоя). Эти различные субпопуляции ДК являются толерогенными. Мигрируя в дренирующие шейные лимфатические узлы, они поддерживают индукцию интерферон-гамма и интерлейкин 10-продуцирующих Th1-клеток и регуляторных CD4+ T-

клеток. Из-за специфических биологических особенностей локальных ДК иммунная система ротовой полости «запрограммирована» на толерантность, а не анафилаксию или другие системные аллергические реакции [7].

Ткани ротовой полости мышей и человека содержат небольшое число провоспалительных тучных клеток и эозинофилов. Относительное количество тучных клеток варьирует в зависимости от рассматриваемой анатомической области (преддверие рта, язык, сублингвальная область, гингивальные ткани или небо). Тучные клетки располагаются ближе к слизистой оболочке тканей языка, чем к другим тканям ротовой полости. Этим можно объяснить, почему частой неблагоприятной реакцией СЛИТ является отек языка. Тем не менее физиология иммунных ответов ротовой полости подразумевает, что большая часть аллергена при контакте с верхними слоями слизистой ротовой полости захватывается и процессируется толерогенными ДК (в течение 30–60 минут), прежде чем достигнет провоспалительных тучных клеток или эозинофилов. В отличие от этого, подкожный путь введения связан с большим риском непосредственного контакта аллергена с циркулирующими провоспалительными базофилами и Th2-лимфоцитами [7].

ФАКТОРЫ РИСКА АНАФИЛАКСИИ И ДРУГИХ СИСТЕМНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ АИТ

S2k-гайдлайн по АИТ, принятый профессиональными аллергологическими ассоциациями Германии, Австрии и Швейцарии, выделяет следующие факторы риска развития системных реакций при АИТ: симптомы аллергии в момент проведения лечения и потенциальная экспозиция аллергенов; инфекции в активной стадии; мастоцитоз; гипертиреоз; высокая степень сенсibilизации; неадекватное увеличение дозы препарата в начальной фазе лечения; прием отдельных лекарственных препаратов (β -блокаторов, ингибиторов АПФ); неадекватный циркуляторный стресс, чрезмерное употребление алкоголя, чрезмерные физические нагрузки, посещение сауны; нарушение техники инъекции; передозировка аллергена; несоблюдение рекомендаций производителя по снижению дозы препарата при переходе на новую партию [8].

Большинство специалистов признают, что астма (особенно тяжелая или плохо контролируемая), заболевания сердечно-сосудистой системы и мастоцитоз являются важными факторами риска развития жизнеугрожающих анафилаксий [7].

В международном консенсусе по АИТ (2015) сообщается, что к факторам риска ассоциированных с ПКИТ системных реакций относятся астма и высокий уровень реактивности по результатам кожных тестов. Другими потенциальными факторами риска являются: проведение лечения на пике сезона пыления, протоколы с введением высоких доз аллергена, однако ни один из этих факторов не был четко подтвержден [3].

Среди 2319 пациентов, в общей сложности получивших 14600 инъекций при ПКИТ, в качестве факторов риска Lopez и соавт. выявили высокую чувствительность к аллергену, наличие в анамнезе системных реакций и ошибки в дозировании/изготовлении препаратов. Другим потенциальным фактором риска побочных реакций при ПКИТ является высокая естественная экспозиция аллергена на пике сезона пыления, высокие дозы аллергенов в смесях, одновременный прием β -блокаторов или ингибиторов АПФ, ускоренные протоколы лечения, высокая степень реактивности при каждом тестировании и, возможно, предшествующие тяжелые местные реакции [7].

Данных о специфичных для СЛИТ факторах риска немного [7]. Четких предикторов развития ассоциированных со СЛИТ системных реакций установлено не было. Случаи развития системных реакций при СЛИТ, по-видимому, не связаны с режимом введения аллергенов, их дозой, симптомами астмы или выраженностью сенсibilизации [3]. Так, Malling и соавт. сообщили о том, что эффективность и безопасность экстрактов пыльцы трав в виде таблеток дозой 300 ИР в большом многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 628 взрослых не имели никакой взаимосвязи со статусом сенсibilизации, степенью тяжести или астматическим статусом [7].

WAO опубликовала предположение, что орофарингеальные инфекции и поражения (язвы, гингивит, периодонтит и т.д.) могут быть потенциальными факторами риска при СЛИТ и заслуживают изучения в клинических исследованиях наряду с другими параметрами [7].

Значение выраженных местных реакций для прогнозирования развития системных реакций спорно. Роу и соавт. наблюдали значительное увеличение числа выраженных местных реакций у пациентов, развивающих системные реакции [4]. Однако большинство исследований свидетельствуют о том, что местные реакции не являются предикторами системных реакций, какой бы метод АИТ ни проводился [3].

Полагают, что предшествующие системные реакции при АИТ представляют фактор риска для развития системных реакций при последующих инъекциях [4].

Ускоренные протоколы АИТ даже при проведении премедикации (профилактическое назначение антигистаминных препаратов и других противоаллергических средств) иногда все же ассоциированы с увеличением частоты системных реакций [3].

Предполагается, что повышенный уровень сывороточной триптазы также увеличивает риск системных реакций. Поэтому у пациентов с тяжелыми системными реакциями рекомендуется оценивать данный показатель [4].

Человеческие ошибки, к сожалению, не редкость при АИТ и могут заключаться в введении экстракта аллергена не тому пациенту или в неправильной дозе. Большинство из них приводят к местным реакциям, однако были зарегистрированы и тяжелые системные реакции [4].

В ряде документов сообщается, что пациенты, испытавшие серьезные побочные реакции при ПКИТ, потенциально могут быть переведены на СЛИТ [7]. Однако несколько случаев анафилаксии при СЛИТ развились у пациентов, в анамнезе которых отмечались системные реакции при ПКИТ, причем в двух случаях системные реакции возникли при применении первой дозы СЛИТ [3].

В исследовании Rodriguez и соавт. было замечено, что риск системных реакций при АИТ был ниже у пациентов с сенсibilизацией к клещам домашней пыли и повышался при пылевой полисенсibilизации (более трех аллергенов), назначении экстрактов пыльцы злаковых трав и натуральных экстрактов (по сравнению с алергоидами) [1].

Полученные результаты в некоторой мере противоречат литературным данным, по которым более высокий риск характерен для АИТ круглого-

дичными аллергенами. Могено и соавт. проспективно наблюдали 428 пациентов и обнаружили, что АИТ клещами домашней пыли была ассоциирована с большей частотой системных реакций, чем АИТ пылью (0,40% против 0,15%, соответственно, $p < 0,01$). Однако более низкая частота системных реакций у пациентов, получающих АИТ аллергенами клещей домашней пыли, может быть связана с более ранним сроком начала лечения от момента дебюта заболевания и, таким образом, более легким его течением (о чем сообщается в литературе). Так, хороший профиль безопасности в детской популяции должен способствовать проведению АИТ клещами домашней пыли в раннем возрасте с учетом того, что сенсibilизация к данным аллергенам ассоциирована со снижением функции легких и развитием бронхообструкции [1].

В одном испанском исследовании изучалась взаимосвязь неблагоприятных реакций на фоне АИТ экстрактом пыльцы злаковых трав у пациентов с различными формами сенсibilизации. В общей сложности 192 пациента с ринитом и/или астмой и сенсibilизацией к пыльце злаковых трав на стадии набора дозы в течение 4 недель получили пять инъекций аллергенов. У 133 пациентов (69%) были зарегистрированы 432 нежелательных реакции, из них 64% были локальными, 31% – системными. Отмечалась существенная взаимосвязь между числом аллергенов злаковых трав, к которым были сенсibilизированы пациенты, и общим числом нежелательных реакций ($p = 0,004$) – (локальных, $p = 0,003$ и системных, $p = 0,01$). Сенсibilизация к Phl p1 + Phl p5 или Phl p1 + Phl p5 + Phl p12 была в значительной степени ассоциирована с более высокой частотой локальных или системных реакций ($p = 0,001$). Таким образом, различные модели сенсibilизации к аллергенам злаковых трав потенциально могут быть рассмотрены в качестве маркеров риска развития нежелательных реакций при АИТ [13].

В будущем необходимо получить больше информации о роли факторов, потенциально усиливающих частоту побочных реакций при АИТ [7].

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ АИТ

Безопасность АИТ напрямую связана с адекватным отбором пациентов для лечения с учетом противопоказаний.

Клиническими противопоказаниями для АИТ являются состояния, при которых пациент не должен получать аллерген из соображений безопасности (например, по причине наличия сопутствующих заболеваний или лечения другими лекарственными препаратами). Клинические противопоказания к АИТ могут быть абсолютными или относительными. Проведение АИТ пациенту с относительным противопоказанием оправдано, если ожидаемая польза от лечения превышает любой возможный риск ухудшения состояния здоровья пациента. Клинические противопоказания для АИТ всегда следует рассматривать с позиций соотношения «риск–польза» [14].

В 2015 году ЕААСИ опубликовала позиционное письмо, в котором представила основные противопоказания для АИТ [14].

Астма

Безопасность является важным аспектом для рассмотрения АИТ при астме. Летальные случаи, связанные с АИТ при астме, встречались редко: за последние три десятилетия в Европе не было зарегистрировано ни одного летального случая, а в США – за последние четыре года [15]. Тем не менее пациенты, страдающие тяжелой или медикаментозно неконтролируемой астмой, подвержены повышенному риску развития более частых и более тяжелых системных реакций при АИТ аэроаллергенами (в основном при ПКИТ). Европейское исследование 1738 пациентов, получавших ПКИТ, показало, что у пациентов, страдающих астмой, системные реакции наблюдались чаще по сравнению с пациентами без астмы (4,1% против 1,1%, соответственно). Исследования в США показали, что летальные исходы при проведении ПКИТ чаще возникали у пациентов, страдающих симптоматической и/или лабильной астмой [14].

В проспективном исследовании ПКИТ стандартизированным экстрактом клещей домашней пыли 125 пациентов, страдающих астмой, обострение заболевания произошло у 73,3% пациентов с $ОФВ_1 < 80\%$ по сравнению с 12,6% пациентов с $ОФВ_1 > 80\%$ ($p < 0,0001$) [14].

Поэтому при проведении АИТ пациентам с астмой перед каждой инъекцией необходимо надлежащим образом оценить уровень текущего контроля заболевания путем измерения пиковой скоро-

сти выдоха. В том случае, если функция легких уменьшилась более чем на 20% от лучшего индивидуального значения, инъекцию необходимо отложить [14].

Никаких доказательств того, что АИТ может усилить степень тяжести астмы или индуцировать астму, нет [15].

Заключение: частично контролируемая и неконтролируемая астма являются абсолютными (но, возможно, временными) противопоказаниями для АИТ. Частично контролируемая астма является относительным противопоказанием для АИТ. Хорошо контролируемая астма (независимо от степени тяжести) не является противопоказанием для АИТ [14].

Аутоиммунные заболевания

В настоящее время в некоторых гайдлайнах наличие аутоиммунного заболевания считается относительным противопоказанием для АИТ, в других – абсолютным [14].

Описаны несколько случаев, связывающих развитие аутоиммунных заболеваний с АИТ препаратами, содержащими алюминий. В соответствующих докладах представлены данные о развитии синдрома Шегрена, рассеянного склероза, перикардита, васкулита, ревматоидного артрита и склеродермии в течение первого года АИТ у пациентов, не имеющих признаков аутоиммунного заболевания до начала АИТ [14].

Ghoreschi и соавт. сообщили о случае манифестации ревматоидного артрита у 56-летней женщины без проявлений артрита в анамнезе и отрицательным ревматоидным фактором на фоне АИТ пчелиным ядом. Авторы считают, что тщательно собранный анамнез и определение аутоантител до начала ПКИТ могут оказаться полезными для ряда пациентов с целью выявления возможных факторов риска развития аутоиммунных заболеваний при ПКИТ [16].

Наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием, ассоциированным с АИТ, по данным описанных клинических случаев в период с 1980 по 1993 год, является васкулит при ПКИТ смесями аллергенов. Есть сообщение о развитии лейкоцитокластического васкулита во время поддерживающей терапии экстрактом аллергена пыльцы *Cupressus arizonica* (кипарис аризонский) [14].

Ряд данных свидетельствует об отсутствии влияния АИТ на уже существующие аутоиммунные заболевания. Описан случай, когда пациент, страдающий системной красной волчанкой, получал иммунотерапию микстом аллергенов яда насекомых. На фоне АИТ заболевание не обострялось как минимум в течение года [14].

В контролируемых исследованиях повышения риска манифестации аутоиммунных заболеваний на фоне АИТ у пациентов с аллергией выявлено не было [14].

При сравнении заболеваемости аутоиммунными заболеваниями и ишемической болезнью сердца среди пациентов, получающих ПКИТ, и пациентов, получающих обычную фармакотерапию в течение 12 лет, отмечен более низкий риск в группе АИТ [14].

В одном из исследований никаких различий в уровнях иммунологических маркеров крови, коррелирующих с аутоиммунными заболеваниями, среди трех групп детей с атопической астмой (первая группа не получала АИТ, второй группе проводилась ПКИТ в течение 3 лет, третьей группе – в течение 4–5 лет) найдено не было [14].

Никаких контролируемых исследований по изучению влияния аутоиммунных заболеваний на эффективность АИТ, а также данных о том, что аутоиммунные заболевания являются predisposing фактором для развития тяжелых побочных реакций при АИТ, найдено не было. Тем не менее гайдлайны приходят к единому мнению, что в случае развития аутоиммунного заболевания АИТ следует прекратить, и что АИТ противопоказана пациентам с аутоиммунными заболеваниями в активной стадии [14].

Заключение: следует соблюдать осторожность при назначении АИТ пациентам с аутоиммунными заболеваниями. Из-за отсутствия соответствующих данных, наличие аутоиммунного заболевания является относительным противопоказанием для АИТ в период ремиссии и абсолютным противопоказанием в активной стадии [14].

Злокачественные новообразования

Некоторые гайдлайны рассматривают злокачественные новообразования в активной стадии в качестве абсолютных противопоказаний для АИТ аэроаллергенами, в то время как в ряде стран такого упоминания нет. Контролируемые исследова-

ния, касающиеся эффективности и рисков АИТ у таких пациентов, отсутствуют [14].

Повышенный риск обострения злокачественных опухолевых заболеваний вследствие АИТ является теоретическим. Данное противопоказание введено для обеспечения безопасности и по этическим соображениям, поскольку нельзя исключить возможное иммунологическое взаимодействие между раком и АИТ [14].

Вывод: злокачественные новообразования считаются абсолютными противопоказаниями для АИТ. Но у пациентов с аллергией на яд насекомых из группы высокого риска АИТ может быть оправдана даже при наличии злокачественных новообразований [14].

Возраст младше 5 лет

В ряде гайдлайнов по АИТ 5-летний возраст определяется как нижний предел, что, по большей части, основано на практических соображениях, а не на имеющихся доказательствах. У детей в возрасте до 5 лет существуют определенные сложности в отношении комплаентности [14].

Ограничение способностей детей раннего возраста сообщать о ранних признаках и симптомах серьезных аллергических побочных реакций рассматривается как вопрос безопасности. Тем не менее доказательств, что оральные протоколы десенсибилизации у детей раннего возраста с пищевой аллергией представляют проблему, не получено [14].

В мексиканском исследовании, которое включало детей в возрасте 2–5 лет с аллергией на клещей домашней пыли, получавших СЛИТ, сообщалось только о местных побочных реакциях от легкой до умеренной степени тяжести. Никакой разницы в профиле безопасности СЛИТ у детей в возрасте младше 5 лет и у детей старшего возраста установлено не было [14].

Побочные реакции при АИТ мономерными алергоидами в группе детей со средним возрастом от 3 лет, страдающих аллергическим риноконъюнктивитом и/или астмой, возникали с частотой 0,071 на 1000 доз. У двух пациентов отмечались боли в животе, которые у одного ребенка купировались спонтанно, а у другого – после временной коррекции дозы [14].

Схожие результаты были получены в постмаркетинговом исследовании, включавшем детей

младше 5 лет, в котором 5,6% пациентов сообщили о желудочно-кишечных побочных реакциях и оральном зуде (0,2 побочных эффектов на 1000 доз) [14].

В ретроспективном исследовании ПКИТ у 239 детей в возрасте до 5 лет (8–59 месяцев), при котором в общей сложности было проведено 6689 инъекций, сообщалась одна системная реакция у 3-летнего мальчика спустя 90 минут после инъекции [14].

Также ПКИТ применялась для лечения 22 детей с аллергической астмой, вызванной клещами домашней пыли (четыре пациента были младше 3 лет); у 7 из 22 пациентов в качестве побочного эффекта отмечался легкий бронхоспазм, но ПКИТ была продолжена [14].

Есть сообщения о проведении АИТ ядом насекомых у пациентов в 2-летнем возрасте, но подробные данные отсутствуют [14].

У детей старше 5 лет показания и противопоказания к проведению АИТ такие же, как и у взрослых. Ни одна другая возрастная группа сама по себе не является противопоказанием для АИТ [14].

Заключение: АИТ не является вариантом лечения детей в возрасте от 0 до 2 лет. Возраст от 2 до 5 лет является относительным противопоказанием для АИТ, и, следовательно, в ограниченных случаях АИТ может быть рассмотрена. Специфических проблем в отношении других возрастных групп нет [14].

Приобретенные иммунодефициты

Существует обеспокоенность, можно ли проводить АИТ ВИЧ-позитивным пациентам с аллергией. Теоретически иммуномодуляция при АИТ может повлиять на активацию инфицированных CD4+ клеток. Тем не менее было высказано предположение, что АИТ может быть проведена пациентам с аллергией на пыльцу или клещей домашней пыли на «ранней и средней стадии» ВИЧ-инфекции (но не на стадии СПИД) при числе CD4+ клеток 400 клеток/мкл и неопределяемой вирусной нагрузке [14].

Никаких контролируемых исследований АИТ у ВИЧ-инфицированных пациентов обнаружено не было [14].

Заключение: ВИЧ-инфекция является относительным противопоказанием для АИТ. АИТ может

быть проведена у таких пациентов на индивидуальной основе. Все текущие опубликованные случаи АИТ у ВИЧ-инфицированных пациентов включают пациентов, получавших высокоактивную антиретровирусную терапию. Не существует доказательств того, что АИТ безопасна у нелеченых ВИЧ-инфицированных пациентов, поэтому в данных случаях АИТ проводить не следует. Любые заболевания стадии С (по CDC-классификации 1993) считаются абсолютными противопоказаниями для АИТ [14].

Применение β -блокаторов, ингибиторов АПФ и ингибиторов моноаминооксидазы

Противопоказаний к применению β -блокаторов при АИТ ядами насекомых не существует. Применение β -блокаторов считается относительным противопоказанием для АИТ ингаляционными аллергенами. По возможности у пациентов, получающих АИТ, β -блокаторы должны быть заменены альтернативными препаратами. Если β -блокаторы необходимы и эффективная замена невозможна, пациенты должны быть тщательно оценены с позиций индивидуального соотношения «риск–польза» [14].

Никаких противопоказаний к применению ингибиторов АПФ при АИТ ингаляционными аллергенами не существует. Ингибиторы АПФ следует заменить альтернативными препаратами у пациентов с аллергией на яды перепончатокрылых насекомых, если это возможно [14].

Особую осторожность рекомендуется соблюдать при использовании эпинефрина у пациентов, принимающих ингибиторы моноаминооксидазы [14].

Важно, чтобы врачи регулярно уточняли текущие изменения сопутствующего лечения у пациентов, проходящих АИТ [4].

Сердечно-сосудистые заболевания

Сердечно-сосудистые заболевания сами по себе не являются противопоказаниями для АИТ ядами насекомых, но являются относительными противопоказаниями для АИТ ингаляционными аллергенами. Перед началом АИТ следует тщательно оценить (желательно совместно с кардиологом) статус сердечно-сосудистых заболеваний, их терапию и риск развития анафилаксии (требующей применения эпинефрина) [14].

Беременность

Начало АИТ во время беременности является абсолютным противопоказанием.

Если пациентка уже получает и хорошо переносит АИТ, данный вид терапии возможно продолжить и во время беременности (соблюдая все меры осторожности) [14].

Другие хронические заболевания и комплаентность

Некоторые сопутствующие заболевания вызывают опасения при рассмотрении возможности АИТ из-за отсутствия каких-либо конкретных данных. Помимо прочих, к ним относятся психиатрические и/или психические расстройства, затрудняющие сотрудничество врача и пациента, являющиеся ключевым моментом эффективной и безопасной АИТ. Приверженность пациентов к лечению совершенно необходимо не только для того, чтобы гарантировать максимальную эффективность, но и избежать связанных с АИТ побочных эффектов. Невыполнение данного правила может быть причиной прекращения АИТ (даже ядами насекомых) [14].

Причинами низкой комплаентности при АИТ, по данным S2k-гайдлайна, являются: информированность пациента (недостаточная информированность/мотивация пациента, отсутствие понимания первичных и вторичных профилактических эффектов АИТ); особенности лечения (нежелательные явления, отсутствие положительной динамики от лечения или проведение самолечения, неправильный выбор пациента); клиническое/практическое управление (большие временные затраты, в частности при ПКИТ), недостаточная интеграция лечения в повседневную жизнь; недостаточное взаимодействие/консультирование пациента, в частности за счет ограничения финансовых ресурсов [8].

В целом приверженность к лечению среди пациентов, получающих АИТ, ниже, чем предполагается врачами, вне зависимости от способа введения аллергена [8].

Пациенты, умственно или физически не способные к общению, не подходят для ПКИТ или АИТ ядами насекомых, поскольку они не смогут сообщить о ранних симптомах системных реакций. СЛИТ может быть предложена пациентам с психическими заболеваниями только в том случае,

если будет проводиться под контролем опекуна и т.п. [14].

Такие хронические инфекции, как гепатит В или С, в качестве противопоказаний для АИТ в литературе не описаны [14].

Проведение ПКИТ и АИТ ядами насекомых у пациентов с системным воспалительным заболеванием саркоидозом в редких случаях может вызывать образование подкожных узелков, поэтому подкожный путь введения аллергенов таким пациентам противопоказан. В данном случае хорошую альтернативу может представлять СЛИТ [14].

Во многих гайдлайнах первичные иммунодефициты представлены как противопоказания для АИТ ингаляционными аллергенами, но не для АИТ ядами насекомых. Однако каждый иммунодефицит имеет отдельный патологический механизм, и при рассмотрении вопроса, следует ли пациенту с первичным иммунодефицитом проводить АИТ, существенным параметром является оценка потенциальной эффективности [14].

Сопутствующее лечение пациентов иммунодепрессантами в некоторых гайдлайнах указывается как противопоказание к АИТ, поскольку данные препараты могут оказать существенное негативное влияние на эффективность терапии [14].

Заключение: АИТ следует назначать в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов, рассматривая вышеуказанные состояния как относительные противопоказания [14].

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ АИТ

АИТ должна осуществляться врачами, имеющими опыт проведения данного вида терапии и способными оказывать экстренную помощь в случае развития аллергических реакций [8]. Тщательная оценка каждого случая тяжелой реакции и анафилаксии при АИТ по-прежнему наводит на мысль, что даже среди опытных специалистов анафилаксия кажется «недолеченной»: использование автоинъекторов с эпинефрином, очевидно, ограничивается лишь небольшим числом жизнеугрожающих случаев [10].

Кабинеты аллергологов должны быть оснащены всем необходимым для оказания экстренной помощи в случае развития побочных реакций при АИТ. Итальянский опрос показал, что только 7 из 10 аллергологов имели в своем распоряжении эпи-

нефрин и 6 из 10 – приток кислорода в клинику [4].

Пациенты должны быть полностью информированы о данном виде лечения и риске возможных побочных реакций, что необходимо детально фиксировать документально [8]. В одном из исследований в США было показано, что 37% пациентов ожидали от АИТ полного выздоровления от аллергии, а 18% были убеждены, что улучшение возникнет в течение нескольких дней от начала лечения. Следует отметить, что только 32% пациентов, получавших АИТ, были осведомлены о рисках, связанных с данным видом лечения. Кроме того, осведомленность пациентов, опрошенных в течение первых шести месяцев терапии, была выше, чем пациентов, получавших лечение более длительно [4].

Рекомендуемое в США и в большинстве стран Европы время наблюдения после каждого введения экстракта аллергена составляет 30 минут. Однако отсроченные системные реакции составляют до 50% всех системных реакций, возникая без каких-либо предшествующих симптомов либо являясь частью двухфазной реакции. Поэтому пациенты должны быть осведомлены о возможности развития отсроченных реакций и о плане действий в таких случаях [4].

Проводить ПКИТ и СЛИТ рекомендуется только теми препаратами, для которых в клинических исследованиях получено достаточно доказательств эффективности, четко следуя при этом инструкции производителя [8].

Стандартизация аллергенов является необходимым условием для создания препаратов для АИТ атопических заболеваний. Недавно ЕМА был создан гайдлайн по производству и качеству аллергенной продукции (http://www.gmp-compliance.org/guidemgr/files/GUIDELINE_ON_ALLERGEN_PRODUCTS_PRODUCTION_AND_QUALITY_ISSUES.PDF) [17].

Только в последние два-три десятилетия национальные и европейские руководящие органы потребовали тщательной документации эффективности и безопасности АИТ с помощью развития клинических планов исследований, что в настоящее время считается необходимым требованием для аллергенных экстрактов. Специфический педиатрический план исследований (pediatric investigational plan–PIP) является обязательным усло-

вием при регистрации препаратов, используемых для АИТ [10].

В связи с этим для проведения не только эффективной, но и безопасной АИТ при выборе препаратов необходимо руководствоваться вышеуказанными требованиями.

В тех случаях, когда АИТ продолжается другим врачом, необходимо тесное сотрудничество со специалистом, начавшим терапию, для обеспечения преемственности лечения при условии низкого риска развития побочных реакций [8].

Последние достижения в области иммунологии и биотехнологии позволяют модифицировать АИТ [17].

Наиболее перспективными подходами для повышения эффективности и безопасности препаратов для АИТ являются «обходные» IgE-связывания, ориентирование на взаимодействие аллерген-специфических Т- и В-клеток с гипоаллергенными рекомбинантными аллергенными производными и иммуногенными пептидами, новыми адъювантами и стимуляторами врожденного иммунного ответа, совершенствование аллергенов с помощью иммунных модификаторов и белков-пептидных носителей и создание новых путей введения вакцин. Клонирование аллергенных белков и генная инженерия позволяют производить вакцины, имеющие четко определенные молекулярные, иммунологические и биологические характеристики, а также модифицированную молекулярную структуру (фрагменты аллергенов, гибриды и химеры). Данные подходы открывают возможности для усиления толерогенного Т-клеточно-зависимого ответа с введением высоких доз препарата при низком риске анафилаксии [17]. Однако все это – желаемые цели. Большинство из перечисленных подходов находятся на ранних фазах клинических исследований, а оценка их экономической эффективности пока затруднена, главным образом из-за сложностей при оценке клинической эффективности [3].

Аллергоиды, созданные с помощью химической модификации аллергенных белков с использованием формальдегида либо глутарового альдегида, показали меньшую «аллергенность» в плане нежелательных побочных реакций при условии высокой иммуногенности [18].

Поначалу экстракты аллергенов в основном применялись в виде водных растворов, но позже

стало понятным, что для уменьшения числа инъекций необходимо применение депо-препаратов. По аналогии с классической вакцинацией, в качестве адъюванта в большинстве препаратов аллергенов стали использовать гидроокись алюминия. В последние десятилетия в качестве адъювантов были рассмотрены и другие вещества (тирозин, фосфат кальция, монофосфориллипид) [18]. Используя новые или оптимизируя уже существующие адъюванты, можно добиться более сильной стимуляции иммунной системы при применении тех же доз аллергенов или более высоких доз без повышения риска побочных реакций [8].

Изучается сочетание традиционной АИТ с анти-IgE антителом (препарат омализумаб). Так, применение омализумаба позволяет проводить АИТ пациентам с умеренной и тяжелой бронхиальной астмой или аллергией на яд перепончатокрылых насекомых, для которых ранее АИТ была недоступна из-за аллергических побочных реакций [8]. Интересно отметить, что комбинированная терапия приводит к дополнительному уменьшению симптомов аллергии у пациентов без увеличения риска серьезных побочных реакций [18].

Введение аллергена с помощью накожного воздействия весьма привлекательно для АИТ, поскольку эпидермис содержит большое число АПК, что может позволить уменьшить число введений. Кроме того, эпидермис не васкуляризован, благодаря чему можно снизить риск системных аллергических побочных реакций, связанных с непреднамеренным попаданием аллергенов в кровь. В одноцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 98 пациентов с риноконъюнктивитом на пыльцу злаковых трав, было показано, что местные побочные эффекты определялись длительностью воздействия патча, в то время как риск системных побочных реакций был связан со степенью повреждения рогового слоя эпидермиса [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из имеющихся данных, можно утверждать, что на современном этапе АИТ (как ПКИТ, так и СЛИТ) является безопасным методом лечения ряда аллергических заболеваний у взрослых и детей. Тем не менее не стоит забывать о существующих рисках развития ассоциированных с АИТ серьезных побочных реакций, которые могут

представлять угрозу для жизни и приводить к летальному исходу. основополагающим при принятии решения, проводить ли данному пациенту АИТ, является индивидуальная оценка соотношения «риск–польза». Для повышения безопасности АИТ необходимо тесное взаимодействие между врачами, пациентами, фармацевтическими компаниями, руководящими органами, а также проведение дальнейших качественных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): A paediatric assessment / Pablo Rodriguez del Rio, Carmen Vidal, Jocelyne Just et al. // Pediatr. Allergy Immunol. 2017. Vol. 28. P. 60–70.*
2. *V. Cardona, O. Luengo, M. Labrador-Horrillo. Immunotherapy in allergic rhinitis and lower airway outcomes // Allergy. 2017. Vol. 72. P. 35–42.*
3. *International consensus on allergy immunotherapy / M. Jutel, I. Agache, S. Bonini et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2015. Vol. 136, № 3. P. 556–68.*
4. *Subcutaneous allergen specific immunotherapy: best clinical practice as cornerstone for future development / G.E. Senna, M. Makatsori, M. Schiappoliet al. // Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 43, № 5. P. 135–140.*
5. *Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis / M. Kristiansen, S. Dhami, G. Netuveli et al // Pediatr. Allergy Immunol. 2017. Vol. 28. P. 18–29.*
6. *Vadlamudi A., Shaker M. New developments in allergen immunotherapy // Curr. Opin. Pediatr. 2015. Vol. 27.:000-000 DOI:10.1097/MOP.000000000000267.*
7. *Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile / M.A. Calderon, F.E.R. Simons, H.-J. Malling et al. // Allergy. 2012. Vol. 67. P. 302–311.*
8. *Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases / O. Pfaar, C. Bachert, A. Bufe et al. // Allergo. J. Int. 2014. Vol. 23, № 8. P. 282–319.*
9. *Аллергология. Федеральные клинические рекомендации: под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ФармарусПринтМедиа, 2014. С. 106–119.*
10. *Wahn U., Valovirta E. Real-life safety of allergen immunotherapy in children and adolescents // Pediatr. Allergy Immunol. 2017. Vol. 28. P. 71.*

11. *Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: An EAACI position statement* / M.A. Calderon, R. Gerth van Wijk, I. Eichler et al. // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2012. Vol. 23. P. 300–306.
12. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report on 'dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy'* / M.A. Calderon, D. Larenas, J. Kleine-Tebbe et al. // *Allergy.* 2011. Vol. 66. P. 1345–1359.
13. *Adverse reactions to immunotherapy are associated with different patterns of sensitization to grass allergens* / J. Sastre, F. Rodriguez, P. Campo et al. // *Allergy.* 2015. Vol. 70. P. 598–600.
14. *Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper* / C. Pitsios, P. Demoly, M.B. Bilm et al. // *Allergy.* 2015. Vol. 70. P. 897–909.
15. *Allergen immunotherapy in asthma; what is new?* / G. Passalacqua, A. Rogkakou, M. Mincarini et al. // *Asthma Research and Practice.* 2015. Vol. 1, № 6. DOI:10.1186/s40733-015-0006-2.
16. *Ghoreschi K., Fischer J., Biedermann T. Manifestation of rheumatoid arthritis during subcutaneous allergen-specific immunotherapy with bee venom* // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012. Vol. 130, № 6. P. 1438.
17. *International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics* / M. Jutel, I. Agache, S. Bonini et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 137. P. 358–68.
18. *Ring J., Gutermuth J. 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT)* // *Allergy.* 2011. Vol. 66. P. 713–724.
19. *Determinants of efficacy and safety in epicutaneous allergen immunotherapy: summary of three clinical trials* / G. Senti, S. von Moos, F. Tay et al. // *Allergy.* 2015. Vol. 70. P. 707–710. ■

ПОЛИПОЗНЫЙ РИНОСИНУСИТ У ДЕТЕЙ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ВЕРОЯТНЫЕ ПРИЧИНЫ

М.П. Емельянова, Е.П. Карпова, Д.А. Тулупов

Кафедра детской оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва

Статья посвящена проблеме полипозного риносинусита (ПРС) у детей. Современные взгляды на эпидемиологию, этиопатогенез и лечение полипозного риносинусита. Данные последних клинических исследований позволяют утверждать, что, несмотря на достижения современной ринохирургии и медикаментозной терапии, ПРС остаётся нерешённой проблемой как у взрослых, так и у детей. У детей к заболеваниям, являющимся наиболее вероятной причиной роста назальных полипов, относят аллергию и муковисцидоз. Наиболее перспективным в терапии ПРС у детей видится использование современных ИнГКС, особенно назального спрея мометазона фууроата. Однако практически нет клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность данного лечения у детей, что обуславливает высокую необходимость клинических исследований в данном направлении.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, дети, интраназальные глюкокортикостероиды.

Polypoid rhinosinusitis in children. Epidemiology and possible causes.

M.P. Emelyanova, E.P. Karpova, D.A. Tulupov

Department of Pediatric Otolaryngology «Russian Medical Academy of Postgraduate Education», Moscow, Russia

The article deals with the problem of nasal polyposis in children. Modern views on the epidemiology, etiopathogenesis and treatment of nasal polyposis. The recent clinical studies suggest that despite the advances in modern rhinosurgery and drug therapy, nasal polyposis remains a challenge in both adults and children. Children disease, is the most like lyreason for the growth of nasal polyps include allergies and cystic fibrosis. The most promising therapy nasal polyposis in children is seen using topical corticosteroid, especially nasal spray mometasone furoate. However, almost no clinical studies that confirm the efficacy and safety of this treatment in children that causes high need for clinical trials in this area.

Key words: nasal polyposis, children, corticosteroids.

Полипозный риносинусит (ПРС) – широко распространённое хроническое полиэтиологическое заболевание, склонное к прогрессивному течению. Основная трудность в ведении пациентов с ПРС заключается в том, что существующие подходы комплексного лечения не позволяют добиться приемлемой частоты рецидивов данного заболевания [1–4]. При этом вопрос изучения распространённости ПРС остаётся актуальным и по сегодняшний день. Так, распространённость назальных полипов в общей популяции взрослого населения, по данным зарубежных исследований, составляет от 0,2 до 4,3% [4]. По данным отечественных исследований, при обследовании взрослого населения, основанном на диспансерном наблюдении 50000 жителей Москвы с использованием передней и задней риноскопии, было установлено, что полипы в полости носа выявляются у 1,02% обследованных [3]. Также, согласно имеющимся данным, пик первичной диагностики ПРС приходится на людей в возрасте 50–59 лет [1].

Данных по эпидемиологии ПРС у детей крайне мало. По данным французских оториноларингологов, доля ПРС у детей составляет лишь 0,1% случаев от всех эпизодов диагностированного ПРС [5]. Проведенное в Санкт-Петербурге выборочное исследование, основанное на обращаемости, показало, что и дети, и подростки составляют не более 2% от всех зарегистрированных эпизодов ПРС [6].

Этиология и патогенез назальных полипов, несмотря на интенсивные исследования, проводимые как в нашей стране, так и за рубежом, также остаются недостаточно изученными. Согласно последним данным, основное значение придается аллергической природе заболевания, нарушению метаболизма арахидоновой кислоты, персистенции на слизистой оболочке полости носа бактериальных и грибковых супер-антигенов, у детей – наследственным патологиям [3, 4].

Большое число работ посвящено влиянию аллергии на рост назальных полипов. Однако существенная диссоциация результатов данных исследований затрудняет оценку вероятной роли аллергии в этиологии и патогенезе ПРС. Так, по различным данным, встречаемость аллергии в группе пациентов с ПРС составляет от 10 до 64%. Изучение обратной зависимости – встречаемости ПРС в группе пациентов с аллергическим ринитом также имеет достаточно широкий разброс значений: от 0,5 до 25,6% [4, 7]. Ни в отечественной, ни в зарубежной литературе практически нет данных о взаимосвязи аллергии и ПРС у детей. В единственном найденном нами исследовании говорится о 32% пациентов с атопией в группе обследованных пациентов с ПРС [8].

Наряду с аллергическим ринитом, муковисцидоз (кистозный фиброз) считается одним из основных заболеваний, приводящих к росту назальных полипов в детском возрасте. Согласно данным зарубежной литературы, около 37% взрослых пациентов с муковисцидозом имеют назальные полипы [9]. Есть единичные данные по педиатрической популяции пациентов с муковисцидозом, согласно которым частота встречаемости назальных полипов составила 39,1% [10]. При этом отечественные исследования дают значительно большие цифры – 84,6% детей со смешанной или респираторной формой заболевания имеют назальные полипы [11]. Среди всех детей с ПРС пациенты с муковисцидозом составляют 15–20% [8, 12].

В связи с недостаточной изученностью проблемы ПРС у детей нами было проведено исследование, целью которого явилось изучение сопутствующей патологии у детей с ПРС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведён анализ годовых отчётов по работе оториноларингологического кабинета консультативно-диагностического центра при ГБУЗ «Детская городская клиническая больница

Сведения об авторах:

Емельянова Мария Павловна – старший лаборант кафедры детской оториноларингологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, e-mail: mariabz@mail.ru.

Карпова Елена Петровна – зав. кафедрой детской оториноларингологии Российской медицинской академии последипломного образования, д.м.н., профессор, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

Тулупов Денис Андреевич – доцент кафедры детской оториноларингологии Российской медицинской академии последипломного образования, к.м.н., 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, e-mail: tulupov-ttaro@yandex.ru.

№13 им. Н.Ф. Филатова ДЗ г. Москвы» за последние 5 лет. Было установлено, что доля детей с назальными полипами (от общего числа проконсультированных пациентов) составляет от 0,5 до 1,2% при среднем числе проконсультированных пациентов 1468 человек в год.

Далее, для выполнения поставленной цели нами проведено обследование, лечение и катамнестическое наблюдение за 106 детей в возрасте от 2 до 15 лет с диагнозом полип(ы) полости носа. Исходя из данных риноэндоскопического исследования и компьютерной томографии полости носа и ОНП было установлено, что у 77 (72,6%) детей был солитарный (чаще антрохоанальный) полип, у 29 (27,4%) – тотальный полипоз. Распределение в возрастных группах указывает на преобладание полипоза у детей дошкольного возраста, тогда как солитарные полипы более характерны для детей младшего школьного возраста и подростков. При этом не было установлено каких-либо гендерных различий.

При оценке сопутствующей патологии, которая могла бы служить причиной формирования назальных полипов, было установлено, что у 83 (78,3%) пациентов диагностирован (в том числе в ходе наблюдения за пациентами) аллергический ринит, у 22 (20,8%) – муковисцидоз, у 4 (3,8%) – синдромы цилиарной дискинезии (в том числе синдром Картагенера). У 34 (32,1%) детей была выявлена атопическая бронхиальная астма. При этом бронхиальная астма у всех данных пациентов была ассоциирована с аллергическим ринитом. У многих пациентов отмечали наличие

мом цилиарной дискинезии аллергический ринит был диагностирован у 2 детей. Из 106 детей непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов была установлена у 6 (5,7%) пациентов. Однако ни у одного из данных 6 детей не была диагностирована бронхиальная астма, и все пациенты имели солитарные полипы, что не дало оснований говорить о наличии у них классической триады Семтера. У 7 (6,6%) пациентов с солитарными полипами в ходе обследования не было установлено каких-либо системных заболеваний. Однако при эндоскопическом обследовании или при последующей эндоскопической полипотомии у всех данных пациентов было обнаружено дополнительное соустье верхнечелюстной пазухи, из которой исходил полип.

Анализируя особенности сопутствующей патологии, мы установили, что все дети с ПРС и муковисцидозом имели смешанную форму заболевания, и при генетическом анализе во всех случаях была выявлена мутация в гене F508. Изучая особенности аллергического ринита у детей, находившихся под нашим наблюдением, было установлено, что 67 детей из 83 имели поливалентную сенсibilизацию к аэроаллергенам. В структуре аллергенов наиболее часто отмечали сенсibilизацию к клещам бытовой пыли, пыльце деревьев и пыльце сорных трав (см. таблицу). В градации по тяжести течения аллергического ринита преобладали пациенты со среднетяжёлым, несколько реже – с тяжёлым течением заболевания.

Таблица. Структура причинно-значимых аллергенов

Аллергены	Число пациентов (N=83)	
	Абсолютное	%
Клещи домашней пыли	61	73,5
Плесневые грибы	14	16,8
Пыльца деревьев	47	56,6
Пыльца злаковых трав	18	21,7
Пыльца сорных трав	51	61,4
Эпидермальные аллергены животных	9	10,8

нескольких фоновых заболеваний. Так, из 22 детей с муковисцидозом, находившихся под нашим наблюдением, у 8 был диагностирован аллергический ринит. Из 4 пациентов с синдро-

С учётом имеющихся данных о высокой эффективности интраназальных глюкокортикостероидов в лечении ПРС [3, 4], в ходе нашего наблюдения детям, у которых в качестве сопут-

ствующей патологии был только аллергический ринит, по согласованию с врачом-аллергологом в качестве терапии данного заболевания в обязательном порядке рекомендовали применение назального спрея мометазона фууроата (препарат Назонекс, производство Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия). Назальный спрей мометазона фууроата назначали в дозировке 100 мкг в сутки детям до 12 лет и 200 мкг в сутки (по 100 мкг 2 раза в день) детям 12 лет и старше. Как результат, через 3 месяца терапии с использованием назального спрея мометазона фууроата 68,4% пациентов отмечали положительный результат лечения, проявляющийся в первую очередь уменьшением затруднения носового дыхания. У данных детей по совместному решению было принято решение на данном этапе лечения отказаться от проведения полипотомии, продолжив терапию назальным спреем мометазона фууроата под динамическим наблюдением оториноларинголога и аллерголога. Пациентам, посчитавшим эффект от применения назального спрея мометазона фууроата недостаточным, в плановом порядке была выполнена полипотомия.

ВЫВОДЫ

Таким образом, результат нашего исследования показал, что ПРС у детей не является частой патологией. Как и у взрослых, у детей течение ПРС чаще всего обусловлено наличием какой-либо системной патологии, главным образом аллергического ринита, несколько реже муковисцидоза. В отличие от взрослых пациентов, у наблюдаемых нами детей не было выявлено патологии, связанной с нарушением метаболизма арахидоновой кислоты. С учетом частой ассоциации, у детей с ПРС с аллергическим ринитом хорошие перспективы имеет терапия интраназальными стероидами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Larsen P.L., Tos M. Origin of nasal polyps // *The Laryngoscope*. 1991. Vol. 101, № 3. P. 305–312.
2. Prevalence and risk factors of chronic sinusitis in Korea: results of a nationwide survey/ Min Y.G., Jung H.W., Kim H.S. et al. // *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery*. 1996. Vol. 253, № 7. P. 435–439.
3. Лопатин А.С. Медикаментозное лечение полипозного риносинусита // *Consilium medicum*. 2002. № 9. P. 461–468.
4. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 (EP3OS) // *Rhinology*. 2012. Vol. 50, №23. P. 1–299. doi: 10.4193/Rhino50E2.
5. Settignano G.A. Epidemiology of nasal polyps // *Allergy Asthma Proc*. 1996. Vol. 17, № 5. P. 231–236.
6. Ланцов А.А., Рязанцев С.В., Цецарский Б.М. Эпидемиология полипозных риносинуситов. СПб. РИА-АМИ. 1999. 96 с.
7. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen) // *Allergy*. 2008. Vol. 63, № 86. P. 8–160.
8. Nasal polyposis in children / D.Caimmi, E.Matti, G. Pelizzo et al. // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2012. Vol. 26(1 Suppl). S. 77–83.
9. Hadfield P.J., Rowe-Jones J.M., Mackay I.S. The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis // *Clin. Otolaryngol. Allied. Sci*. 2000. Vol. 25, №1. P. 19–22.
10. Weber S.A., Ferrari G.F. Incidence and evolution of nasal polyps in children and adolescents with cystic fibrosis // *Braz. J. Otorhinolaryngol*. 2008. Vol. 74, № 1. P. 16–20.
11. Мартынова И.В., Карпова Е.П., Капранов Н.И. Особенности поражения ЛОР-органов у детей с МВ // *Вопросы современной педиатрии*. 2011. Т. 10, № 5. С. 49–53.
12. Chmielik L.P., Raczowska-Labuda K., Zawadzka-Glos L. Macroscopic findings during endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis in children // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2015. Vol. 79, № 9. P. 1561–1565. doi: 10.1016/j.ijporl. ■

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИММУНОДИАГНОСТИКИ И ЕЁ МЕСТО В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЁЗА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ НА ФОНЕ РОСТА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ

Е.А.Бородулина, А.В.Калинкин, Б.Е.Бородулин

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, г. Самара, Россия

Цель. Оценить возможности иммунодиагностики с помощью кожных проб Манту, «прик-тест», Диаскинтест® для применения их в диагностике туберкулёза лёгких у больных ВИЧ-инфекцией.

Методы. Сформировано 2 группы впервые выявленных больных туберкулезом: 134 пациента с ВИЧ-инфекцией – основная группа (ТБ/ВИЧ) и 100 пациентов без ВИЧ-инфекции – группа сравнения (ТБ). Иммунодиагностика включала пробы Манту с 2 ТЕ, прик-тест со 100% раствором PPD-L и Диаскинтест®.

Результаты: в группе ТБ/ВИЧ положительная реакция на пробу Манту с 2 ТЕ была значительно реже (56,0%) чем в группе ТБ (89,0%), ОШ=6,4; $p<0,001$, диагностическая ценность уменьшалась с понижением уровня CD4+ лимфоцитов. «Прик-тест» имел полную корреляционную связь с результатами пробы Манту, имея преимущества в методике и качестве постановки проб. Чувствительность пробы Диаскинтест® в группе ТБ/ВИЧ составила 48,3%, в группе ТБ – 84,6%, при этом чувствительность Диаскинтеста® при выраженном иммунодефиците снизилась с 80% до 17%.

Выводы: иммунодиагностика у больных ВИЧ-инфекцией информативна при уровне CD4+ лимфоцитов 300 кл/мкл и более; для формирования групп риска с последующим обследованием на туберкулез возможно использование методики «прик-тест».

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, иммунодиагностика, проба Манту, прик-тест, Диаскинтест.

Immunodiagnosics historical aspects and its place in the diagnosis of tuberculosis in modern conditions against the background of HIV infection in the population

Е.А. Borodulina, A.V. Kalinkin, B.E. Borodulin

Samara State Medical University, Department of Tuberculosis and Pulmonology, Samara, Russia

Goal. Rate possibility of immunodiagnosics using the Mantoux skin test, "prick test", Diaskintest for their use in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with HIV infection.

Methods. Formed two groups of newly diagnosed TB patients: 134 patients with HIV infection - the main group (TB/HIV) and 100 patients without HIV infection - the comparison group (TB). Immunodiagnosics included Mantoux test with 2 TE, skin «prick test» with a 100% solution of PPD-L, Diaskintest.

Results. In the group of TB/HIV positive reaction to the Mantoux test with 2 TE was significantly less (56.0%) than in the TB group (89.0%), OR=6.4; $p<0,001$, the diagnostic value decreased with decreasing levels of CD4 + lymphocytes. «Prick test» had a full correlation with the results of Mantoux test, having advantages in the methods and quality of productions samples. Sensitivity tests Diaskintest in TB/HIV group was 48.3%, in the TB group – 84.6%, while the sensitivity expressed Diaskintest immunodeficiency dropped from 80% to 17%.

Conclusions: immunodiagnosics in patients with HIV-infection informative at the level of CD4+ lymphocytes 300 cells/mm or more; for the formation of high-risk groups, followed by testing for tuberculosis may be used technique prick test.

Keywords: tuberculosis, HIV-infection, immunodiagnosics, Mantoux test, skin prick test, Diaskintest.

Туберкулин впервые приготовил и применил на практике немецкий ученый Роберт Кох в 1890–1891 годах. Этот препарат получил название

«альтгтуберкулин Коха» (АТК). История развития методов туберкулинодиагностики начинается с 1907 года, когда Пирке предложил применять

туберкулин путем скарификации поверхностного слоя эпидермиса специальным бориком. Е. Моро (1909) рекомендовал применять наочно туберкулиновую мазь. Ф. Петрушка (1913) видоизменил пробу Пирке – скарификацию кожи стали производить оспопрививательным ланцетом. Для изучения туберкулиновой чувствительности использовались пробы Трамбусты, марочный тест (Patch-test), тест множественных уколов – тест Гиффа, в 1935 году была предложена градуированная скарификационная проба в модификации Н. Шмелева, с 1965 года используется единая внутрикожная туберкулиновая проба Манту с двумя туберкулиновыми единицами (2 ТЕ) очищенного туберкулина (ППД-Л) в стандартном разведении для внутрикожного применения [1].

С 2010 года в России применяется препарат Диаскинтест® (Diaskintest (DST), (аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении). В результате в настоящее время термин «туберкулинодиагностика» заменен на «иммунодиагностика» [2]. Применялись скарификационные пробы Пирке, Гринчар-Карпиловского для индивидуальной туберкулинодиагностики в специализированном противотуберкулезном диспансере; в настоящее время, после появления Диаскинтеста и прекращения использования сухого туберкулина в практике, данные пробы не используются [3].

Развитие в последнее десятилетие новых методов диагностики T-spot TB, QuantiFERON-TB Gold с измерением количества интерферона гамма в плазме крови после инкубации со специфическими антигенами ESAT-6 и CFP-10 не привело к принципиальным изменениям в алгоритме диагностики инфицирования МБТ, по-прежнему для скрининга используются кожные диагностические пробы [1].

Туберкулиновые пробы относятся к иммунологическим реакциям повышенной чувствительности замедленного типа (ПЧЗТ). Положительный результат туберкулиновых проб обусловлен воз-

никновением Т-клеточной иммунной реакции у инфицированных МБТ лиц [1].

В последние десятилетия, на фоне роста ВИЧ-инфекции в России, отмечается увеличение сочетанных форм ВИЧ-инфекции с туберкулезом [4, 5]. Большинство авторов отмечают сложность диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [5, 6]. Симптомы туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, неспецифичны [7, 8]. В настоящее время необходима разработка методик раннего выявления туберкулеза и формирования групп высокого риска на доклинической стадии у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулиновые пробы при ВИЧ-инфекции не имеют однозначной оценки, и ряд вопросов по выбору вида пробы и дозировке туберкулина остаются малоизученными [1].

В Самарской области основной формой туберкулеза органов дыхания как среди контингентов без ВИЧ-инфекции, так и среди больных ВИЧ-инфекцией является инфильтративный туберкулез (76 и 71% соответственно) [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить возможности иммунодиагностики с помощью кожных проб Манту, «прик-тест», Диаскинтест® для применения их в диагностике туберкулеза лёгких у больных ВИЧ-инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее в исследование включены 234 человека, больных инфильтративным туберкулезом лёгких. Они были разделены на 2 группы: 134 пациента с инфильтративным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией – 1-я группа (ТБ/ВИЧ) и 100 пациентов с инфильтративным туберкулезом без ВИЧ-инфекции – 2-я группа сравнения (ТБ). В группах обследования были лица 17–18 лет. Преобладали мужчины: в группе 1 – 71,6% (96), в группе 2 – 76% (76 пациентов). Достоверных различий по полу и возрасту среди групп исследования не выявлено ($p > 0,1$), группы репрезентативны для проведения нашего исследования. Диагноз

Сведения об авторах:

Бородулина Елена Александровна – заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор; 443099, г. Самара, ул. Пионерская, 48, e-mail: borodulinbe@yandex.ru.

Калинкин Андрей Викторович – ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, к.м.н., 443099, г. Самара, ул. Пионерская, 48.

Бородулин Борис Евгеньевич – профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор, 443099, г. Самара, ул. Пионерская, 48.

ВИЧ-инфекции подтверждали индикацией в крови специфических антител методом твердофазного ИФА, при получении первичного положительного результата проводилась референс-диагностика с помощью иммуоблота. Для определения стадии ВИЧ-инфекции проводилось определение вирусной нагрузки и уровня CD4+лимфоцитов.

Клинические стадии ВИЧ-инфекции определяли по классификации В.И. Покровского, утвержденной приказом МЗ РФ № 166 от 17.03.2006 и рекомендованной для применения в России.

Туберкулинодиагностика включала: внутрикожную пробу Манту с 2 ТЕ, проведенную на правом предплечье; кожную пробу «прик-тест» со 100% раствором PPD-L [9] и внутрикожную пробу Диаскинтест®, проведенную на левом предплечье. Оценка результатов проводилась в соответствии с инструкцией к препаратам.

МЕТОДИКА ПОСТАНОВКИ ПРОБЫ «ПРИК-ТЕСТ»

При постановке пробы «прик-тест» на кожу внутренней поверхности предплечья руки, после обработки кожи 70% спиртом, маркированной пипеткой наносится капля раствора сухого очищенного туберкулина PPD-L (в ампулу сухого туберкулина PPD-L добавляется 1 мл прилагаемого растворителя карболизированного раствора натрия хлорида), через которую проводится укол кожи индивидуальным скарификатором «прик» (прик-тест по методике Бородулиной Е.А.) [9]. Результаты реакций на туберкулин оцениваются через 72 часа. Отрицательный результат – отсутствие инфильтрата (папулы), только уколочная реакция. Сомнительный результат – гиперемия, папула 1–2 мм. Положительный – папула 3–9 мм. Гиперэргический – папула 10 мм и более.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке внутрикожной пробы Манту с 2 ТЕ выявлено, что в группе 1 (ТБ/ВИЧ) положительная реакция на пробу Манту с 2 ТЕ была значительно реже (56,0%) чем в группе 2 (ТБ) (89,0%), ОШ=6,4; $p<0,001$. При этом положительные реакции в группе 1 были нормергическими (62,7%) и выраженными (25,3%) реакциями, гиперергические реакции наблюдались реже, чаще выявлялись отрицательные результаты – 43,3% ($p<0,001$). У

больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией без учёта уровня CD4+ лимфоцитов отмечается более низкая чувствительность к туберкулину по сравнению с группой ТБ ($p<0,001$). В группе 1 выявлена чёткая зависимость числа положительных проб Манту с 2 ТЕ от уровня CD4+ лимфоцитов. При уровне CD4+ лимфоцитов 300 кл/мкл и более применение пробы Манту с 2 ТЕ в группе ТБ/ВИЧ эффективно, как и в группе 2: число положительных проб в группе ТБ/ВИЧ составило 86,1%, в группе ТБ – 93,0% ($p>0,05$). Это свидетельствует о диагностической значимости применения пробы Манту с 2 ТЕ для пациентов с коинфекцией при уровне CD4 300 кл/мкл и более. Коэффициент корреляции результатов пробы Манту с 2 ТЕ и уровня CD4+ лимфоцитов в группе ТБ/ВИЧ составил $r=0,73$, диагностическая ценность пробы Манту с 2 ТЕ в группе ТБ/ВИЧ увеличивается с повышением уровня CD4+ лимфоцитов (таблица 1).

При оценке результатов пробы с препаратом Диаскинтест®, выявлено, что положительные пробы чаще встречались в группе 2 (ТБ) 84,6% (33), в группе 1 (ТБ/ВИЧ) 48,3 % (29) (ОШ=5,9; $p<0,05$). Среди положительных проб умеренно выраженные чаще встречались в группе 1, а гиперергические пробы – в группе 2 ($p<0,05$). Отрицательные результаты чаще в группе 1, ОШ=9,4; $p<0,05$. Чувствительность пробы в группе 1 составила 48,3%, в группе 2 – 84,6%. Таким образом, без учёта уровня CD4+ лимфоцитов, проба Диаскинтест® в группе 1 (ТБ/ВИЧ) менее чувствительна по сравнению с группой 2 (ТБ).

Выявлена зависимость результатов пробы с препаратом Диаскинтест® от уровня CD4+ лимфоцитов: при количестве CD4<100 кл/мкл число отрицательных проб составило 94,7 %; при CD4 от 100 до 199 кл/мкл – 63,6 %; при CD4 от 200 до 500 кл/мкл – 0 %. Чувствительность Диаскинтеста® при CD4 200 кл/мкл и более составляет 80,0%, при CD4 менее 200 кл/мкл – 16,6% (таблица 2).

При оценке пробы «прик-тест» получена прямая корреляционная связь с результатами пробы Манту 2 ТЕ, что при отрицательном результате пробы Манту с 2 ТЕ результат прик-теста также был отрицательным. При сомнительных пробах Манту (папула 3–5 мм) размер папулы пробы «прик-тест» 1–2 мм; при положительных пробах

Таблица 1. Число положительных результатов пробы Манту с 2 ТЕ в группе ТБ/ВИЧ в зависимости от уровня CD4+ лимфоцитов по сравнению с группой ТБ

Число CD4+ лимфоцитов	ТБ/ВИЧ, %	ТБ, %	ОШ	95% ДИ	р
CD4 > 0	56,7	93,0	10,1	4,4 – 23,5	< 0,001
CD4 > 100	71,0		5,4	2,2 – 13,2	< 0,01
CD4 > 200	82,0		2,9	1,1 – 8,0	< 0,03
CD4 > 300	86,4		2,1	0,7 – 6,7	> 0,05
CD4 > 400	87,0		2,0	0,5 – 8,4	> 0,05
CD4 > 500	93,3		1,0	0,1 – 8,3	> 0,1

Таблица 2. Положительные результаты Диаскинтеста® в группе ТБ/ВИЧ в зависимости от уровня CD4+ лимфоцитов – по сравнению с группой ТБ

Число CD4+ лимфоцитов	ТБ/ВИЧ, %	ТБ, %	ОШ	95% ДИ	р
CD4 > 0	48,3	84,6	5,9	2,1-16,1	<0,01
CD4 > 100	68,3		2,6	0,9-7,6	<0,05
CD4 > 200	80,0		1,4	0,4-4,8	>0,05
CD4 > 300	70,0		2,4	0,6-8,6	>0,05

Манту (папула 5–17 мм) – прик-тест папула 3–9 мм; при гиперергических пробах Манту (папула более 17 мм) – прик-тест папула от 10 до 13 мм. При такой оценке проб количественная оценка результатов проб Манту и «прик-тест» также совпадает. Проба «прик-тест» информативна в той же степени, как и проба Манту.

Учитывая, что для постановки проб используются разные методики – шприц и прик-ланцет, нами изучены технические параметры постановки проб. Дефекты постановки пробы шприцом были в 18,4%: при использовании шприца (проба Манту с 2 ТЕ, Диаскинтест®) имело место подкожное введение туберкулина – 6,4% (15), введение неполной дозы – 9,4% (22), соскок иглы – 2,6% (6), что оценивалось как дефект постановки. При постановке пробы «прик-тест» дефекты встречались в 0,8% (2) – (ОШ=26, р<0,01). Кожная проба «прик-тест» имеет преимущества в простоте технического исполнения по сравнению с использованием шприца. Обследуемые, по субъективным ощущениям, положительно оценивали пробу «прик-тест» как психологически комфортную.

Одним из факторов объективной оценки туберкулиновых проб является характер папулы. У пациентов обеих групп с положительными результатами проб (169 человек) получено, что папула чаще имела четко округлую форму, без перифо-

кальной гиперемии при пробе «прик-тест» в 97,6% (165), ОШ>100, р<0,001.

Медицинские сестры, ставившие пробы, отзывались о методе не только как о самом технически простом в исполнении и требующем меньших усилий для постановки, но и как о самом безопасном. Чистое время, затраченное на постановку одной пробы: Манту 2 ТЕ=48±6 секунд; «прик-тест» = 11±4 секунд. Проба «прик-тест» в среднем делается быстрее пробы шприцем в 4 раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией при уровне CD4+ лимфоцитов 300 кл/мкл и более число положительных реакций на пробу Манту с 2 ТЕ (86,1%) достоверно не отличается от числа положительных реакций на пробу Манту с 2 ТЕ (93%) у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции.

Чувствительность Диаскинтеста® при уровне CD4 менее 200 кл/мкл снижалась с 80 до 17%, при 100% специфичности.

Проба «прик-тест» по результатам реакций достоверно не отличается от пробы Манту с 2 ТЕ, что позволяет рассматривать данную методику как скрининговый метод выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, как удобный, безопасный и информативный. Положительный результат пробы «прик-тест» позволит формировать группы риска по туберкулезу, среди которых проводить

обследование на туберкулёз и профилактические мероприятия. Данный подход позволит сэкономить материальные средства и создать систему по раннему выявлению туберкулезной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Амосова Е.А. Сравнительная оценка кожных туберкулиновых проб // *Туберкулез и болезни легких*. 2010. № 8. С. 18–22.
2. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP / В.И. Киселев, П.М. Барановский, С.А. Путьшев и др. // *Молекулярная медицина*. 2008. № 4. С. 4–6.
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 951 от 29.12.2014 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
4. Цыганков И.Л. Актуальные вопросы по распространенности туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных в г.о. Тольятти (Россия, Самарская область) // *Аспирантский вестник Поволжья*. 2012. № 5–6. С. 263–266.
5. Lawn S.D., Churchyard G. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2009. № 4. P. 325–333.
6. Социально экономические аспекты туберкулеза / О.Б. Нечаева, М.Г. Шестаков, Е.И. Скачкова и др. // *Проблемы управления здравоохранением*. 2010. Том 55. №6. С. 16–22
7. Diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in patients with HIV / K.D. Pandey, G. Roy, G. Kumar et al. // *The Lancet infectious Diseases*. 2012. Vol. 12, № 4. P. 267.
8. Цыбикова Э.Б. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией в начале 21 века // *Социальные аспекты здоровья населения*. 2015. Т. 43, № 3. С. 14.
9. Амосова Е.А., Бородулина Е.А., Балтер И.А. Устройство для постановки кожных туберкулиновых проб // *Патент на полезную модель № 83186*. 2009. Бюл. №15. ■

БАЗОВЫЕ ПОНЯТИЯ АЛЛЕРГОЛОГИИ (Часть 2)

Е.А. Грищенко

ООО «Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии», Москва

В статье приведена информация, отражающая ключевые понятия аллергологии, молекулярной аллергологии, характеризующая основные семейства белков, группы аллергенов и аллергенные молекулы, представленная в опубликованных Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) документах «Global Atlas of Allergy» и «Molecular Allergology Users Guide».

Ключевые слова: аллерген, молекула аллергена, семейство белков, механизмы аллергенности, перекрестная реактивность.

Basic concepts of allergology (Part 2)

Е.А. Grishchenko

Scientific and clinical advisory center of an allergology and immunology, Moscow, Russia

This article provides information that reflect key concepts of allergology, molecular allergology, describing the basic protein families, groups of allergens and allergen molecules presented in the published European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) documents «Global Atlas of Allergy» and «Molecular Allergology Users Guide».

Keywords: allergen, allergen molecule, protein family, mechanisms of allergenicity, cross-reactivity.

ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ АЛЛЕРГЕНОВ

Аллергены клещей домашней пыли

Клещи домашней пыли являются наиболее распространенным источником домашних (indoor)

аллергенов, вызывающих аллергию, в высокой степени ассоциированную с астмой. Клещи домашней пыли имеют первостепенное повсеместное значение за исключением небольшого числа регионов на

земном шаре, где они не выживают из-за засухи, экстремально низких температур или высокогорья.

Основными видами клещей, вызывающими аллергическую сенсibilизацию, являются *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*. Наиболее распространенным и, по существу, единственным видом, обитающим в Австралии и Соединенном Королевстве, является *D. pteronyssinus*; в остальных регионах в основном встречаются оба вида, за исключением регионов центральной и северной Кореи и северной Италии, «богатых» *D. farinae*, и области высоких широт восточной части США, где распространенность клещей низкая. Аллергены данных видов клещей отличаются высокой перекрестной реактивностью.

Исследования по изучению связывания IgE установили, что в то время как продукция антител может быть индуцирована широким диапазоном клещевых белков, большинство же из них индуцирует синтез низких или спорадически обнаруживаемых титров IgE-антител. На примере *D. pteronyssinus* показано, что у большинства людей только 3 аллергена индуцируют синтез IgE в высоком титре: Der p 1, 2 и Der p 23. Аллергены Der p 4, 5, 7 и 21 вызывают синтез IgE-антител у 30–50% субъектов с клещевой аллергией и индуцируют повышение суммарного титра антител, что считается важным для индукции заболевания. Группы аллергенов 1 и 2 можно легко обнаружить в пыли и экстрактах клещей домашней пыли, изготовленных из клещей, культивированных в оптимизированных аллерген-продуцирующих условиях. Распределение других аллергенов клещей домашней пыли в окружающей среде по большей мере неизвестно, и часто они не обнаруживаются в экстрактах.

Эволюционная консервативность аминокислотной последовательности тропомиозина группы 10 делает его потенциальным источником перекрестной реактивности между широким спектром аллергенов. Однако в большинстве регионов данный аллерген индуцирует синтез IgE приблизительно лишь у 10% субъектов с клещевой аллергией (возможно существование исключений: в

неподтвержденных сообщениях из Зимбабве и Японии показан синтез высоких титров антител). Другим примером региональных особенностей является тот факт, что аборигены северной Австралии не имеют IgE к Der p 1, 2 или 10, но вместо этого продуцируют высокий титр антител к Der p 4. Таким образом, профиль аллергенов, ответственных за сенсibilизацию, может варьировать в зависимости от места проведения исследования.

Обсуждается, что биохимические особенности аллергенов могут способствовать их аллергенности (в частности, активность цистеиновых протеаз Der p 1, липополисахарид-связывающая способность Der p 2 и хитин-связывающая способность Der p 23).

Клещ *Blomia tropicalis*, обнаруженный с *D. pteronyssinus* в некоторых тропических и субтропических регионах, представляет еще один источник аллергенов. Наиболее важными аллергенами *Blomia tropicalis* являются Blo t 5 и Blo t 21 [6].

Эпидермальные аллергены

Млекопитающие домашние животные широко распространены в обществе по социальным, рекреационным и профессиональным причинам. Только в США количество владельцев собак и кошек оценивается в 77,5 и 93,6 миллионов, соответственно. Домашние животные являются одними из наиболее распространенных причин аллергии: около 10–15% населения в развитых странах страдают эпидермальной аллергией. Полагают, что развитие сенсibilизации зависит от распространения в воздухе частиц кожи животных, слюны или мочи. После ингаляции и мукозального воздействия данные частицы индуцируют синтез IgE-антител ко многим идентифицированным компонентам, однако многие компоненты еще предстоит установить. Сенсibilизация к эпидермальным аллергенам является фактором риска развития симптомов астмы, риноконъюнктивита и экземы, а в некоторых регионах считается наиболее распространенной причиной детской астмы.

Определены восемь аллергенов кота (*Felis domesticus*), шесть – собаки (*Canis familiaris*), четы-

Сведения об авторе:

Грищенко Елена Андреевна — врач аллерголог-иммунолог ООО «Научно-клинического консультативного центра аллергологии и иммунологии», Москва, 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 6, e-mail: lenysionok@mail.ru.

ре – лошади (*Equus caballus*). Мажорными аллергенами данных животных являются Fel d 1, Can f 1 и Equ c 1, соответственно.

Аллерген Fel d 1 кота представляет собой гликопротеин, на 10–20% состоящий из углеводов, которые, как полагают, увеличивают его аллергенность за счет распознавания маннозными рецепторами. Еще одним механизмом аллергенности Fel d 1 является передача сигналов через врожденные Toll-like рецепторы 4 и 2.

Полисенсibilизация к аллергенам домашних животных широко распространена и является фактором риска развития тяжелой астмы. Наиболее значительной группой перекрестно-реагирующих аллергенов является семейство липокалинов, включающее аллергены Fel d 4 кота, Equ c 1 лошади, Can f 6 собаки и Rat n 1 крысы.

Другим перекрестно-реагирующим кластером являются сывороточные альбумины, ответственные за синдром «свинина-кошка» (редкое явление, которое может приводить к развитию тяжелых реакций). IgE-антитела к галактоза- α 1,3-галактозному углеводному остатку, обнаруженному у гелиминтов, млекопитающих (но не у человека), способны приводить к развитию серьезных реакций на фоне лечения некоторыми биофармацевтическими препаратами и, кроме того, ассоциированы с пищевой аллергией на красное мясо [7].

Аллергены пыльцы деревьев

Деревья, относящиеся к букоцветным (*Fagales*), маслиновым (*Oleaceae*) и кипарисовым (*Cupressaceae*), представляют собой наиболее клинически значимые источники аллергенной пыльцы во многих регионах по всему миру. Такой подход к классификации аллергенных деревьев (в соответствии с их филогенией) обеспечивает полезной информацией относительно их географического распределения и типичных сезонов пыления. Так, букоцветные деревья широко распространены в умеренной климатической зоне северного полушария и преимущественно пылят весной. Маслиновые деревья растут в Средиземноморских районах, а также в других частях зоны умеренного климата. В зависимости от географического региона, сезон их пыления варьирует от начала января до июня. Растения семейства кипарисовых широко распространены в странах Европы, Азии и Северной Америки, период их

пыления продолжается с января по апрель, в зависимости от региона.

Аллергия на пыльцу букоцветных в основном вызывается Bet v 1-like аллергенами, которые принадлежат к семейству растительных белков PR-10. Кроме перекрестной реактивности между букоцветными деревьями, сенсibilизация к Bet v 1 часто приводит к аллергическим реакциям на различные фрукты и овощи из-за гомологичных белков, обнаруженных в некоторых семействах растений, включая розоцветные (*Rosaceae*), зонтичные (*Apiacea*) и бобовые (*Fabaceae*). Кроме того, паналлергены, принадлежащие семейству кальций-связывающих белков и профилинов, способствуют широкой пищевой и пыльцевой перекрестной реактивности, наблюдаемой среди пациентов с сенсibilизацией к букоцветным.

Ole e 1-like гликопротеины представляют собой мажорные аллергены деревьев семейства маслиновых, включающих маслину, ясень и бирючину. Было показано, что воздействие высоких концентраций пыльцы маслины может привести к увеличению риска сенсibilизации к минорным аллергенам (белкам-переносчикам липидов, 1,3-бета-глюканазе) и коррелирует с более тяжелыми аллергическими симптомами, включая астму.

Мажорные пыльцевые аллергены деревьев семейства кипарисовых (кипарис, горный кедр, японский кедр) принадлежат к семейству пектацтиаз и полигалактуроназ. Для природных очищенных аллергенов деревьев семейства кипарисовых характерна широкая IgE-перекрестная реактивность, которая частично обусловлена наличием перекрестно-реагирующих углеводных детерминант. Совпадение периода пыления данных деревьев с сезоном острых респираторных заболеваний в зимнее время осложняет постановку диагноза «аллергия на пыльцу кипарисовых деревьев».

Мажорные аллергены букоцветных, маслиновых и кипарисовых деревьев, принадлежащие к различным семействам белков, представляют собой идеальные инструменты для молекулярной диагностики и терапии аллергии на пыльцу деревьев [8].

Аллергены пыльцы злаковых трав

Злаковые травы распространены повсеместно на всех континентах и составляют от 25 до 35% растительности. Пыльца злаковых трав составляет

основу ингаляционных аллергенов в весенний и летний периоды, в зависимости от климата и географического региона.

Семейство злаковых (*Poaceae*) включает более 600 родов и более 11000 видов. Более 95% злаковых трав, вызывающих аллергию, относятся к трем подсемействам: мятликовые (*Pooideae*), хлорисовые (*Chloridoideae*) и просовые (*Panicoideae*). Мятликовые преобладают в умеренных климатических зонах, хлорисовые произрастают в Северной Америке, Африке и Австралии, просовые растут в тропических и субтропических условиях Азии, Австралии, Африки и Южной Америки.

Аллергия на пыльцу злаковых трав является глобальной проблемой. По крайней мере, половина субъектов, сенсibilизированных к аллергенам пыльцы злаковых трав, испытывают симптомы аллергического риноконъюнктивита и/или бронхиальной астмы, особенно в теплое время года в зонах с умеренным климатом.

Аллергены пыльцы злаковых трав распределены по группам в зависимости от их белковой структуры и функции. Их названия соответствуют официальной номенклатуре (www.allergen.org). Например, Phl p 1 – аллерген тимофеевки луговой (*Phleum pratense*) группы 1.

Десять групп аллергенов пыльцы злаковых трав включают мажорные и минорные аллергены. Аллергены 1 и 5 группы считаются иммунодоминантными мажорными аллергенами пыльцы мятликовых. В то время как 5 группа аллергенов ограничивается подсемейством мятликовых, 1 группа представлена во всех подсемействах злаковых. Паналлергены профилины (группа 12) и полкальцины (группа 7) способствуют повсеместной перекрестной реактивности между пыльцой злаков, деревьев и сорных трав у 10–15% субъектов, сенсibilизированных к пыльце злаковых трав.

Определение IgE к мажорным аллергенам (т.е. Phl p 1 и 5) повышает специфичность диагностики умеренной пыльцевой аллергии на злаковые травы, особенно при сенсibilизации к перекрестно-реагирующим пыльцевым паналлергенам [9].

Аллергены пыльцы сорных трав

Сорные травы можно обозначить как нежелательные растения. В то время как многие из них являются травянистыми, некоторые (например,

полынь трехзубчатая (*Artemisia tridentata*), полынь холодная (*A. frigida*) имеют древесные стебли. Сорные травы, принадлежащие к многочисленным ботаническим семействам, могут быть индукторами аллергического ринита и астмы, но на общем фоне выделяются несколько семейств, представляющих основные источники аэроаллергенов.

Амарантовые (*Amaranthaceae*) включают различные виды амаранта (*Amaranthus*), лебеды (*Atriplex*), перекасти-поле (*Salsola, Kochia, Bassia*) и другие виды сорных трав (*Chenopodium*). Последние три группы ранее были включены в отдельное семейство маревых (*Chenopodiaceae*). Однако более поздняя систематика переопределила данную группу как подсемейство амарантовых. Основными представителями североамериканских Великих равнин являются солянка калийная (*Salsola kali*) и кохия веничная (*Kochia scoparia*). Другие виды солянки (*Salsola*) и бассия (*Bassia*) распространены на Ближнем Востоке. Лебеда (*Atriplex*) широко представлена в зонах с засушливым климатом. Амарант колосистый (*A. retroflexus*) является повсеместно встречающейся сорной травой в зонах с умеренным климатом. Высокая перекрестная реактивность характерна для различных видов лебеды, а также амаранта; перекрестная реактивность между другими маревыми более вариабельная.

Семейство астровых (*Asteraceae*), ранее известные как сложноцветные (*Compositae*), является крупнейшим семейством цветковых растений – покрытосеменные (*Angiospermae*) и включает несколько «знаменитых» индукторов поллиноза. Род амброзия (*Ambrosia*) включает все виды амброзии, основными из которых считаются *A. trifida*, *A. artemisiifolia*, *A. psilostachya* и *A. acanthicarpa*. Родиной данных растений является Северная Америка, но многие из них были завезены в Европу, где отмечается их быстрое распространение. В большинстве умеренных регионов сезон пыления данных растений приходится на август и сентябрь. Перекрестная реактивность среди основных видов амброзии высока.

Другим важным представителем астровых является полынь (*Artemisia*). Существует множество различных видов полыни, произрастающих в США. В восточной части США и Европе наиболее распространена полынь обыкновенная (*A. vulgaris*),

в сибирских степях – полынь холодная (*A. frigida*). Перекрестная реактивность между различными видами полыни очень высока.

Семейство крапивных (*Urticaceae*) включает таких важных представителей, как постенница (*Parietaria*) и крапива (*Urtica*). Постенница является одним из основных сезонных аэроаллергенов Средиземноморского бассейна [10].

Пищевые аллергены

В зависимости от пути сенсибилизации пищевая гиперчувствительность немедленного типа является либо результатом реактивности к пищевым аллергенам (за счет их воздействия через желудочно-кишечный тракт) – аллергены I класса, либо результатом вторичной сенсибилизации к перекрестно-реагирующим пищевым аллергенам (вследствие первичной сенсибилизации к гомологичным пылевым аллергенам через дыхательные пути) – аллергены II класса. Аллергены I класса часто резистентны к теплу, расщеплению и процессам переваривания. Аллергены II класса, главным образом, лабильны и легко разрушаются. В соответствии с этим, клинические проявления пищевой аллергии зависят от типа аллергена, к которому сенсибилизирован индивидуум. Аллергены I класса обладают более высоким потенциалом индуцировать серьезные реакции по сравнению с легко разрушающимися пищевыми аллергенами II класса, которые часто индуцируют симптомы, ограничивающиеся ротовой полостью. Поэтому в течение последних нескольких лет были приложены большие усилия для идентификации и характеристики отдельных молекул наиболее распространенных аллергенных пищевых продуктов (<http://www.allergen.org/>; <http://www.allergome.org/>; <http://www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam/>) и сравнения сенсибилизирующих структур между различными географическими регионами.

Более 65% растительных пищевых аллергенов являются членами всего лишь четырех белковых семейств/суперсемейств: проламинов, купинов, Bet v 1 и профилинов. Пищевые аллергены животного происхождения в основном принадлежат к трем семействам белков: тропомиозином, парвальбуминам и казеинам.

В школьном, подростковом и взрослом возрасте доминирует перекрестно-реактивная пищевая

аллергия. По данным эпидемиологических исследований, сенсибилизация к соответствующим пищевым аллергенам в значительной степени зависит от экспозиции и сенсибилизации к ингаляционным аллергенам. В недавнем исследовании, включавшем взрослых участников из восьми европейских центров, частота выявления IgE-антител к пищевым продуктам составила от 6,6% (в Исландии) до 23,6% (в Швейцарии); уровень IgE достоверно коррелировал с преобладанием сенсибилизации к ассоциированным с аллергией на пыльцу березы аллергенам Bet v 1 и Bet v 2 (профилин), тогда как IgE-сенсибилизация к не связанным с пыльцой растений аллергенам распределялась более равномерно.

Данные результаты подтвердили выводы исследований, оценивающих сенсибилизирующие компоненты пищевых аллергенов по всей Европе. Степень сенсибилизации к Bet v 1-гомологичным белкам яблока (Mal d 1), киви (Act d 8), моркови (Dau c 1) или фундука (Cor a 1) была значительно выше в странах с высокой экспозицией пыльцы березы (Нидерланды, Австрия, северная Италия, Швейцария, Дания) по сравнению с такими средиземноморскими странами, как Испания или Греция. Однако пациенты Испании и Греции показали более высокую частоту сенсибилизации к профилину и nsLTPs. Схожая ассоциация между сенсибилизацией к пыльце деревьев семейства березовых и развитием аллергии на фрукты наблюдалась в Японии. Сенсибилизация к пищевым nsLTPs широко распространена в странах Средиземноморья и ассоциирована с более высокой частотой системных реакций. В Китае сенсибилизация к nsLTP персика (Pru p 3) была ассоциирована с повышенным риском развития системных реакций.

Различия в структуре сенсибилизации также были продемонстрированы для детей с аллергией на арахис из трех различных географических регионов. Испанские пациенты в основном были сенсибилизированы к nsLTPs (Ara h 9), шведские – к Bet v 1-гомологичному аллергену Ara h 8, американские – к запасным белкам арахиса Ara h 1, Ara h 2 и Ara h 3 [11].

Инсектные аллергены

Особую важность при аллергии на укусы насекомых имеют социальные жалящие перепончато-

крылые насекомые (*Aculeatae*). У социальных насекомых существует разделение труда: рабочий класс составляют стерильные самки. Рабочие самки имеют жало, с помощью которого впрыскивают яд в кожу. Среди жалящих перепончатокрылых насекомых социальными являются осы (*Vespidae*), пчелы (*Apidae*) и муравьи (*Formicidae*). *Vespidae* подразделяется на подсемейства: *Polistinae* и *Vespinae*. *Vespinae* включает три рода: *Vespula*, *Dolichovespula* и *Vespa*.

Яды насекомых содержат сложный комплекс токсичных белков и пептидов, некоторые из которых могут вызывать IgE-сенсibilизацию. Известны двенадцать молекулярных аллергенов яда медоносной пчелы и пять – яда осы. Для некоторых из этих аллергенов обнаружены изоформы.

Фосфолипаза А2, гиалуронидаза и кислая фосфатаза являются мажорными аллергенами пчелиного яда. Мажорными аллергенами осинового яда являются фосфолипаза А1, гиалуронидаза и антиген 5. Некоторые аллергены осинового и пчелиного яда имеют идентичные последовательности и демонстрируют соответствующую перекрестную реактивность. Чем насекомые таксономически ближе, тем сильнее перекрываются биохимические структуры аллергенов их ядов. Аллергены яда медоносной пчелы демонстрируют более высокую перекрестную реактивность с аллергенами шмеля по сравнению с аллергенами яда различных видов

ос. Аллергены ядов *Polistinae* или *Dolichovespula* имеют большую связь с ядами *Vespula*.

Для рутинной диагностики доступны один рекомбинантный аллергенный компонент яда медоносной пчелы (Аpi m 1) и два – яда осы (Ves v 1 и 5).

В отличие от определенных видов пищевой аллергии, для которых установлены сенсibilизирующие компоненты, связанные с легким или тяжелым течением аллергических реакций, позволяющие оценивать риск, при аллергии на яды насекомых клиническая релевантность профилей специфических IgE остается неясной.

Еще одной проблемой при диагностике аллергии на яды насекомых является двойная позитивность, в то время как предполагается, что пациент страдает аллергией только к одному насекомому. Двойная позитивность может быть связана с истинной двойной аллергией, перекрестной реактивностью между аллергенами ядов медоносной пчелы и осы и сенсibilизацией к широко распространенным перекрестно-реагирующим углеводным детерминантам (cross-reactive carbohydrate determinants=CCDs), которые присутствуют во многих источниках аллергенов растений и животных. Однако CCDs, как правило, не выступают в качестве аллергенов [12].

Важнейшие молекулы аллергенов и их характеристики представлены в таблице 2.

Таблица 2. Обзор наиболее важных суперсемейств и семейств аллергенов и их источников [3]

№	Аллерген	Источник	Описание
1	Act d 1	Киви (<i>Actinidia deliciosa</i>)	Цистеиновая протеаза актинидин является мажорным аллергеном киви и вызывает на моносенсibilизацию.
2	Act d 8	Киви (<i>Actinidia deliciosa</i>)	Act d 8 представляет PR-10 молекулу (гомолог Bet v 1) киви, способную вызывать перекрестную сенсibilизацию.
3	Act d 9	Киви (<i>Actinidia deliciosa</i>)	Act d 9 является профилином киви. Сенсibilизация к Act d 9 (и Act d 8) характерна для пациентов с аллергией «пыльца-киви».
4	Amb a 1	Амброзия (<i>Ambrosia artemisiifolia</i>)	Данный аллерген является маркером сенсibilизации к амброзии и обладает перекрестной реактивностью с Art v 6 полыни.
5	Amb a 6	Амброзия (<i>Ambrosia artemisiifolia</i>)	Аллерген Amb a 6, являющийся nsLTP, выступает в качестве специфического маркера сенсibilизации к амброзии.
6	Api g 1	Сельдерей (<i>Apium graveolens</i>)	Данный аллерген, являющийся PR-10 молекулой (гомолог Bet v 1) сельдерея, обеспечивает перекрестную реактивность (до 75%) в регионах с высокой экспозицией пыльцы березы.
7	Api m 1	Медоносная пчела (<i>Apis mellifera</i>)	Данный мажорный аллерген пчелиного яда распознается до 97% пациентов, реагирующих на укусы медоносной пчелы.
8	Api m 2	Медоносная пчела (<i>Apis mellifera</i>)	IgE-антитела к данной гиалуронидазе могут обладать перекрестной реактивностью с Ves v 2 яда осы вследствие идентичной CCD-структуры.
9	Api m 10	Медоносная пчела (<i>Apis mellifera</i>)	Является специфичным белковым маркером аллергии на медоносную пчелу.

Таблица 2. Обзор наиболее важных суперсемейств и семейств аллергенов и их источников [3] (продолжение)

№	Аллерген	Источник	Описание
10	Ara h 1	Арахис (<i>Arachis hypogaea</i>)	Ara h 1 является мажорным аллергеном, к которому сенсibilизированы 63–80% пациентов. Данная термостабильная молекула относится к купинам (вицилин-тип, 7S-глобулин).
11	Ara h 2	Арахис (<i>Arachis hypogaea</i>)	Термостабильный аллерген арахиса Ara h 2 является конглютином (2S-альбумин). Установлена ассоциация между сенсibilизацией к Ara h 2 и Ara h 6 и системными реакциями на арахис.
12	Ara h 3	Арахис (<i>Arachis hypogaea</i>)	11S (купин) – термостабильный аллерген арахиса. Высоко распространена перекрестная реактивность между Ara h 1 и Ara h 3.
13	Ara h 6	Арахис (<i>Arachis hypogaea</i>)	Подобно Ara h 2, Ara h 6 также представляет собой термостабильный конглютин (2S-альбумин). В США и северной Европе 76–96% пациентов с клиническими симптомами аллергии на арахис имеют специфические IgE к Ara h 2 и Ara h 6.
14	Ara h 8	Арахис (<i>Arachis hypogaea</i>)	Данный аллерген арахиса является PR-10-like молекулой (гомолог Bet v 1), неустойчивой к нагреванию. IgE-сенсibilизация к Ara h 8, Ara h 5 и гликопротеинам (CCD), как правило, связана с перекрестной реактивностью с пыльцевыми аллергенами.
15	Art v 1	Полынь (<i>Artemisia vulgaris</i>)	Art v 1 – маркер сенсibilизации к полыни. Является дефенсин-like белком и обладает частичной перекрестной реактивностью с Amb a 4 амброзии.
16	Art v 6	Полынь (<i>Artemisia vulgaris</i>)	Данная молекула является лиазой и обладает перекрестной реактивностью с Amb a 1 амброзии.
17	Asp f 1	Плесневый гриб (<i>Aspergillus fumigatus</i>)	Является мажорным аллергеном, вызывающим аллергический бронхолегочный аспергиллез. Спектр аллергенов плесневых грибов обладает широким разнообразием молекулярных структур, включающих ферменты, секреторные, внутриклеточные и структурные белки.
18	Asp f 2	Плесневый гриб (<i>Aspergillus fumigatus</i>)	Asp f 2 является связанным с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом внутриклеточным аллергеном с неизвестной функцией. Несмотря на необходимость дальнейшего изучения, данный аллерген исключительно распознается пациентами с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом, астмой и муковисцидозом.
19	Asp f 6	Плесневый гриб (<i>Aspergillus fumigatus</i>)	Данный филогенетически высоко консервативный внутриклеточный аллерген демонстрирует сильную перекрестную реактивность с другими грибковыми белками.
20	Bet v 1	Пыльца березы (<i>Betula verrucosa</i>)	93% пациентов с аллергией на пыльцу березы продуцируют специфические IgE-антитела к данному мажорному аллергену. Гомологи Bet v 1 присутствуют в пыльце раннецветущих деревьев, а также определяются в широком диапазоне растительной пищи. Благодаря перекрестной реактивности, пациенты могут страдать не только от респираторных, но и орофарингеальных симптомов, называемых оральным аллергическим синдромом.
21	Bet v 2	Пыльца березы (<i>Betula verrucosa</i>)	Данная аллергенная молекула принадлежит к профилин-like суперсемейству. Профилины являются основной причиной перекрестной реактивности среди большинства растительных источников вследствие их высоко консервативной структуры и повсеместного распространения.
22	Bla g 1	Немецкий таракан (<i>Blattella germanica</i>)	Наличие Bla g 1 в фекальных частицах делает эту молекулу, совместно с Bla g 2, хорошим маркером экспозиции аллергенов таракана. Описана перекрестная реактивность между Bla g 1 и гомологичными белками (например, Per a 1, Per f 1 и Bla o 1) других видов тараканов, а также с аллергенами других насекомых.
23	Bla g 5	Немецкий таракан (<i>Blattella germanica</i>)	Bla g 5, относящийся к классу глутатион S-трансферазы (GST), является мажорным аллергеном таракана, который вызывает образование высоких титров IgE среди индивидуумов, сенсibilизированных к тараканам. Описана перекрестная реактивность с GSTs из нескольких источников.
24	Bla g 7	Немецкий таракан (<i>Blattella germanica</i>)	Bla g 7 относится к тропомиозинам беспозвоночных и представляет важный паналлерген среди клещей домашней пыли, хирономид, ракообразных, нематод и моллюсков. Частота IgE-связывания тропомиозинов тараканов чрезвычайно варьирует между популяционными группами, что может отражать различия в условиях окружающей среды.
25	Blo t 1	Клещи (<i>Blomia tropicalis</i>)	Данная молекула представляет группу 1 клещевых аллергенов (цистеиновая протеаза). Blo t 1 является основным маркером сенсibilизации к клещу <i>Blomia tropicalis</i> .

Таблица 2. Обзор наиболее важных суперсемейств и семейств аллергенов и их источников [3] (продолжение)

№	Аллерген	Источник	Описание
26	Blo t 2	Клещи (<i>Blomia tropicalis</i>)	Данная молекула представляет группу 2 клещевых аллергенов (семейство белков NPC2=Niemann-Pick disease, type C2). Blo t 2 является основным маркером сенсибилизации к клещу <i>Blomia tropicalis</i> .
27	Blo t 10	Клещи (<i>Blomia tropicalis</i>)	Blo t 10 является тропомиозином клеща <i>Blomia tropicalis</i> . Особое клиническое значение может иметь его перекрестная реактивность с другими тропомиозинами.
28	Bos d 4	Коровье молоко (сыворо- ротка) (<i>Bos domesticus</i>)	Данный альфа-лактальбумин является мажорным аллергеном сыворо- ротки.
29	Bos d 5	Коровье молоко (сыворо- ротка) (<i>Bos domesticus</i>)	Данный бета-лактоглобулин принадлежит к группе липокалинов, поэтому он может демонстрировать перекрестную реактивность с различными респираторными аллергенами. Это единственный белок коровьего молока, который не представлен в человеческом грудном молоке.
30	Bos d 6	Коровье молоко (сыво- ротка) (<i>Bos domesticus</i>)	Bos d 6 является респираторным и пищевым аллергеном, поскольку он присут- ствует в перхоти крупного рогатого скота, молоке и мясе. Также известен как бычий сыворо- точный альбумин (BSA), он классифицируется как минорный аллерген перхоти животных, но является важным аллергеном мяса и молока в случае употребления в сыром виде.
31	Bos d 8	Свернувшееся коровье молоко (<i>Bos domesticus</i>)	IgE к казеину (Bos d 8) можно обнаружить у 53% пациентов, реагирующих на коровье молоко. Высокие уровни специфических IgE-антител к казеину про- гнозируют клиническую реактивность на топленое молоко, поскольку казеин более устойчив к нагреванию, чем другие аллергенные белки. Вследствие гете- рогенности, фракция казеина дополнительно разделена на Bos d 9 – Bos d 12.
32	Bos d 9	Свернувшееся коровье молоко (<i>Bos domesticus</i>)	Данный аллерген представляет альфаS1-казеиновую фракцию сыворо- ротки и рас- сматривается в качестве мажорного пищевого аллергена.
33	Bos d 10	Свернувшееся коровье молоко (<i>Bos domesticus</i>)	Данный аллерген представляет альфаS2-казеиновую фракцию сыворо- ротки и рас- сматривается в качестве мажорного пищевого аллергена.
34	Bos d 11	Свернувшееся коровье молоко (<i>Bos domesticus</i>)	Данный аллерген представляет бета-казеиновую фракцию сыворо- ротки и рас- сматривается в качестве мажорного пищевого аллергена.
35	Bos d 12	Свернувшееся коровье молоко (<i>Bos domesticus</i>)	Данный аллерген представляет каппа-казеиновую фракцию сыворо- ротки и рас- сматривается в качестве мажорного пищевого аллергена.
36	Can f 1	Собака (<i>Canis familiaris</i>)	Данный мажорный аллерген собаки (частота сенсибилизация 50–76%) являет- ся видоспецифичным маркером сенсибилизации. Показано, что сенсибилиза- ция к нему в детстве является прогностическим маркером аллергии на собаку в подростковом возрасте. Can f 1 является липокалином, синтезируется в слюнных железах и распространяется в окружающую среду со слюной и перхотью. Обладает умеренной перекрестной реактивностью с Fel d 7.
37	Can f 3	Собака (<i>Canis familiaris</i>)	Данный термолабильный белок представляет собой сыворо- точный альбумин, который обладает высокой перекрестной реактивностью с другими сыворо- точными альбуминами.
38	Can f 6	Собака (<i>Canis familiaris</i>)	Данный мажорный аллерген собаки является липокалином, синтезируется в слюнных железах и распространяется в окружающую среду со слюной и перхотью. Обладает умеренной перекрестной реактивностью с Fel d 4 и Equ c 1.
39	Che a 1	Марь (<i>Chenopodium album</i>)	Данный Ole e 1-like белок является маркером сенсибилизации к марю. Показана его перекрестная реактивность с Sal k 5 солянки русской (<i>Russian Thistle</i>).
40	Cog a 1	Орешник (пыльца, орехи) (<i>Corylus avellana</i>)	Данный Bet v 1-связанный пищевой аллерген принадлежит к PR-10-like белкам и является мажорным аллергеном при аллергии на фундук. Одна из его изо- форм содержится в основном в пыльце лещины (Cog a 1.01), другая – в орехах (Cog a 1.04).
41	Cog a 8	Фундук (<i>Corylus avellana</i>)	Cog a 8 является nsLTP. Пациенты с сенсибилизацией к nsLTP персика (Pru p 3) могут развить перекрестную сенсибилизацию к другим nsLTPs, например Cog a 8.
42	Cog a 9	Фундук (<i>Corylus avellana</i>)	Cog a 9 представляет распространенный запасной белок семян (11S-глобулин). Выявление IgE-антител к данному аллергену ассоциировано с объективными симптомами аллергии на фундук и положительным двойным слепым плацебо- контролируемым оральным пищевым тестом с фундуком.
43	Cog a 14	Фундук (<i>Corylus avellana</i>)	Cog a 14 представляет 2S-альбумин и относится к запасным белкам семян. Зарегистрированы тяжелые аллергические реакции на данную аллергенную молекулу у детей и взрослых. Однако данный аллерген не следует считать мажорным, поскольку большая часть аллергии на фундук связана с пылью березы (см. Cog a 1).

Таблица 2. Обзор наиболее важных суперсемейств и семейств аллергенов и их источников [3] (продолжение)

№	Аллерген	Источник	Описание
44	CCDs	Вариабельные (растительного происхождения)	<i>In vivo</i> CCDs не выступают в качестве аллергенов и, следовательно, клинически не значимы, но наличие IgE к CCDs может привести к вводящей в заблуждение реактивности <i>in vitro</i> , а также в случае тестирования с использованием экстрактов или CCD-содержащих натуральных очищенных гликопротеинов.
45	Cup a 1	Кипарис (<i>Cupressus arizonica</i>)	Cup a 1 является специфическим маркером сенсибилизации к пыльцевым аллергенам деревьев семейства кипарисовых (<i>Cupressaceae</i>). Высокая идентичность последовательностей и, следовательно, высокая степень перекрестной реактивности между членами семейства кипарисовых позволяют использовать Cup a 1 в качестве репрезентативного маркера всего семейства как для диагностических тестов, так и для терапевтических целей.
46	Cyn d 1	Свиной пальчатый (<i>Cynodon dactylon</i>)	Данный мажорный аллерген бета-экспансин группы 1 является маркером сенсибилизации к свиному пальчатому.
47	Cup c 1	Сазан, карп (<i>Cyprinus carpio</i>)	Данный мажорный аллерген мышечной ткани рыб является парвальбумином. Парвальбумины – небольшие мышечные белки с удивительной устойчивостью к физико-химическим способам обработки пищевых продуктов. Во время приготовления рыбы они могут появляться в воздухе. Большинство пациентов с аллергией на рыбу имеют специфические IgE к данным аллергенам.
48	Der p 1	Клещ домашней пыли (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>)	Der p 1 является мажорным клещевым аллергеном (распространенность сенсибилизации 70–100%). В качестве активной цистеиновой протеазы данный аллерген определяется в фекальных частицах и тесно ассоциирован с развитием астмы. Установлен его важнейший вклад в развитие симптомов ринита и астмы.
49	Der p 2	Клещ домашней пыли (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>)	Der p 2 является мажорным клещевым аллергеном (распространенность сенсибилизации 80–100%). Он обнаруживается в фекальных частицах и тесно ассоциирован с развитием астмы. Данная молекула обладает активностью, сравнимой с миелоидным фактором дифференцировки 2.
50	Der p 10	Клещ домашней пыли (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>)	Der p 10 является тропомиозином клеща домашней пыли, присутствующим в мышечных и не мышечных клетках. Аминокислотная последовательность тропомиозина высоко консервативна среди моллюсков и других беспозвоночных, что объясняет высокий уровень перекрестной реактивности. Симптомы, которые могут возникать в ответ на прием пищи или ингаляцию аллергенов, варьируют от легких реакций до анафилаксии. Пациенты с аллергией на клеща домашней пыли в Европе не демонстрируют высокую распространенность IgE-сенсибилизации к Der p 10. Наблюдаемая сенсибилизация может быть рассмотрена как результат перекрестной реактивности, а также как маркер «широкой» сенсибилизации.
51	Der p 23	Клещ домашней пыли (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>)	Der p 23 – аллерген клеща домашней пыли, обнаруживаемый в фекальных частицах и в перитрофической выстилке кишечника. Эта недавно описанная молекула представляет перитрофин-like белок, который, по-видимому, ассоциирован с развитием астмы.
52	Equ c 1	Лошадь (<i>Equus Caballus</i>)	Данный мажорный аллерген лошади является видоспецифичным маркером сенсибилизации. Он относится к липокалинам, синтезируемым в слюнных железах и распространяющимся в окружающую среду со слюной и перхотью. Equ c 1 обладает умеренной перекрестной реактивностью с Fel d 4 и Can f 6 и, как известно, свойствами поверхностно-активных веществ.
53	Equ c 3	Лошадь (<i>Equus Caballus</i>)	Equ c 3 представляет собой сывороточный альбумин – термолabileльный белок, синтезируемый в печени. Данный аллерген присутствует в перхоти лошади, секретах и мясе. Обладает высоким риском перекрестной реактивности с другими сывороточными альбуминами.
54	Fel d 1	Кот (<i>Felis domesticus</i>)	Fel d 1 является мажорным аллергеном кота и видоспецифичным маркером сенсибилизации. Показано, что сенсибилизация к данному аллергену в детском возрасте является прогностическим маркером аллергии на кота в подростковом возрасте. Данная молекула, синтез которой связан с половыми гормонами, является утероглобином и экспрессируется в коже и слюнных железах.
55	Fel d 4	Кот (<i>Felis domesticus</i>)	Данный мажорный аллерген кота является липокалином, синтезируемым в слюнных железах и распространяющимся в окружающую среду со слюной и перхотью. Обладает умеренным риском перекрестной реактивности с Can f 6 и Equ c 1.

Таблица 2. Обзор наиболее важных суперсемейств и семейств аллергенов и их источников [3] (продолжение)

№	Аллерген	Источник	Описание
56	Gad c 1	Треска (<i>Gadus callarias</i>)	Доминирующим мажорным аллергеном мышечной ткани рыб является парвальбумин, первым из которых был идентифицирован Gad c 1. Уровни парвальбуминов значительно отличаются в разных тканях и у различных видов рыб. Большинство пациентов с аллергией на рыбу имеют специфические IgE к парвальбуминам.
57	Gal d 1	Куриное яйцо (<i>Gallus domesticus</i>)	Овомукоид является термостабильным и высоко аллергенным белком яичного белка. IgE-ответ на Gal d 1 указывает на риск развития реакции на любые виды яиц (с точки зрения термической обработки). Высокие уровни специфических IgE к данному аллергену могут указывать на продолжительную аллергию на яйца.
58	Gal d 2	Куриное яйцо (<i>Gallus domesticus</i>)	Овальбумин является наиболее распространенным белком яичного белка. Поскольку он термолабилен, IgE-ответы к Gal d 2 указывают на риск развития клинических симптомов при употреблении сырых или слегка термически обработанных яиц, а также при введении некоторых вакцин.
59	Gal d 3	Куриное яйцо (<i>Gallus domesticus</i>)	Овотрансферрин, или кональбумин, является термолабильным белком яичного белка с железосвязывающей способностью и антимикробной активностью. IgE-антитела к Gal d 3 увеличивают риск развития клинических реакций при употреблении сырых или слегка термически обработанных яиц.
60	Gad m 1	Атлантическая треска (<i>Gadus morhua</i>)	Данная молекула является парвальбумином – доминирующим мажорным аллергеном мышечной ткани рыб.
61	Gly m 1	Соя (<i>Glycine max</i>)	Gly m 1 является мажорным ингаляционным аллергеном кожуры соевых бобов, воздействию которых пациенты подвергаются при вдыхании пыли соевых бобов.
62	Gly m 4	Соя (<i>Glycine max</i>)	Аллерген сои Gly m 4 является PR-10-like белком (гомолог Bet v 1), который имеет низкую тепловую и пищеварительную стабильность. Аллергия на сою вследствие Bet v 1-перекрестной реактивности считается наиболее распространенной в северной и средней Европе, а также, предположительно, в северных частях Азии и в Северной Америке (Канада, северные штаты США), зависящей от степени экспозиции пыльцы березы.
63	Gly m 5	Соя (<i>Glycine max</i>)	Сенсибилизация к Gly m 5 (вицилин (7S-глобулин)) сои указывает на повышенный риск развития атопического дерматита и тяжелой пищевой аллергии на сою и связанные с ней растительные продукты у детей.
64	Gly m 6	Соя (<i>Glycine max</i>)	Сенсибилизация к Gly m 6 (легумин (11S-глобулин)) сои указывает на повышенный риск развития атопического дерматита и тяжелой пищевой аллергии на сою и связанные с ней растительные продукты у детей.
65	Hev b 1	Каучуковое дерево (<i>Hevea brasiliensis</i>)	Hev b 1 представляет фактор элонгации каучука (rubber elongation factor=REF), который вследствие нерастворимости является плохо ингалируемым. Таким образом, для сенсибилизации к данной молекуле, по всей видимости, требуется контакт с кровью или слизистыми. Сенсибилизация к Hev b 1 менее распространена среди медицинских работников, но он выступает в качестве мажорного аллергена у пациентов со <i>spina bifida</i> .
66	Hev b 3	Каучуковое дерево (<i>Hevea brasiliensis</i>)	Hev b 3 является трудно ингалируемым (вследствие нерастворимости) аллергеном каучука. Сенсибилизация к Hev b 3 менее распространена среди медицинских работников, но данный аллерген является мажорным у пациентов со <i>spina bifida</i> .
67	Hev b 5	Каучуковое дерево (<i>Hevea brasiliensis</i>)	Hev b 5 представляет собой устойчивый к воздействию кислот и нагреванию белок каучукового дерева. В настоящее время гHev b 5, совместно с гHev b 6.01, является мажорным аллергеном среди медицинских работников, сенсибилизированных к латексу. Помимо этого, он представляет мажорный аллерген у пациентов со <i>spina bifida</i> .
68	Hev b 6.01	Каучуковое дерево (<i>Hevea brasiliensis</i>)	Данный аллерген каучукового дерева является прогеveiном. В настоящее время гHev b 6.01, совместно с гHev b 5, является мажорным аллергеном среди медицинских работников, сенсибилизированных к латексу. Помимо этого, он представляет мажорный аллерген у пациентов со <i>spina bifida</i> .
69	Hev b 8	Каучуковое дерево (<i>Hevea brasiliensis</i>)	Данный аллерген каучукового дерева является профилином (актин-связывающим белком), который обсуждается в качестве ответственного за перекрестную реактивность «латекс-фрукт».

Таблица 2. Обзор наиболее важных суперсемейств и семейств аллергенов и их источников [3] (продолжение)

№	Аллерген	Источник	Описание
70	Jug r 1	Грецкий орех (<i>Juglans regia</i>)	Jug r 1 представляет собой 2S-альбумин. Сенсibilизация к 2S-альбуминам орехов деревьев, включая грецкий орех, может быть ассоциирована с более тяжелыми аллергическими реакциями.
71	Jug r 3	Грецкий орех (<i>Juglans regia</i>)	Jug r 3 представляет собой nsLTP. Пациенты с сенсibilизацией к nsLTP персика (Pru p 3) могут развивать перекрестную сенсibilизацию к грецкому ореху.
72	Mal d 1	Яблоко (<i>Malus domestica</i>)	Данный аллерген является PR-10-like молекулой (гомолог Bet v 1) яблока, вследствие чего возможно возникновение перекрестной реактивности между пылью и пищей.
73	Mal d 3	Яблоко (<i>Malus domestica</i>)	Mal d 3 представляет собой nsLTP и является небольшим стабильным белком, устойчивым к низким значениям pH окружающей среды и термической обработке. Пациенты с сенсibilизацией к nsLTPs, в основном полученным из персика (Pru p 3), могут развивать перекрестную сенсibilизацию к nsLTPs других фруктов. Клинические проявления варьируют от локальных ринофарингиальных симптомов до анафилаксии. Клиническая картина зависит от кофакторов.
74	Mala s 6	Дрожжевый гриб (<i>Malassezia sympodialis</i>)	Данный аллерген <i>Malassezia sympodialis</i> является циклофилином и обнаруживается у 92% сенсibilизированных пациентов, страдающих атопическим дерматитом.
75	Mala s 11	Дрожжевый гриб (<i>Malassezia sympodialis</i>)	Данный аллерген <i>Malassezia sympodialis</i> является марганец-супероксиддисмутазой. У пациентов, страдающих атопическим дерматитом, сенсibilизация к данному аллергену коррелирует с тяжестью заболевания. Mala s 11 обладает высокой перекрестной реактивностью с Asp f 6.
76	Mus m 1	Мышиная моча (<i>Mus musculus</i>)	Данный мажорный аллерген мыши является преальбумином и липокалин-одорант-связывающим белком, принадлежащим к семейству мажорных белков мочи (major urinary proteins=MUP). MUPs продуцируются в печени и экзокринных железах под контролем гормонов и секретируются с мочой. Вероятно, они играют комплексную роль в хемосенсорной передаче сигналов между грызунами.
77	Ole e 1	Оливковое дерево (<i>Olea europaea</i>)	Ole e 1 является наиболее распространенной сенсibilизирующей молекулой пыльцы оливы. Данный аллерген используется в диагностических и терапевтических экстрактах и может детерминировать иммунологические изменения при проведении АИТ пыльцой оливы.
78	Par j 1	Постенница (<i>Parietaria judaica</i>)	Пыльца постенницы является единственным видом пыльцы, мажорный аллерген которой (Par j 1) относится к nsLTP. Поллиноз, вызванный постенницей, часто ассоциирован с астмой.
79	Par j 2	Постенница (<i>Parietaria judaica</i>)	Par j 2, nsLTP, является высоко специфичным маркером сенсibilизации к постеннице.
80	Pen a 1	Коричневая креветка (<i>Penaeus aztecus</i>)	Мажорный аллерген креветки Pen a 1 является одним из наиболее клинически значимых аллергенных тропомиозинов. Идентифицированы пять основных IgE-связывающих участков Pen a 1, обладающих перекрестной реактивностью с креветками, омарами, клещами домашней пыли и тараканами. Термостабильность данного аллергена частично объясняет его высокую аллергенность.
81	Per a 1	Американский таракан (<i>Periplaneta americana</i>)	Per a 1 является белковым гомологом микроворсинок средней кишки американского таракана. Он обладает перекрестной реактивностью с гомологичным белком Bla o 1 немецкого таракана.
82	Per a 2	Американский таракан (<i>Periplaneta americana</i>)	Per a 2 является аспарагиновая протеаза-like белком американского таракана. Сенсibilизация к Per a 2 чаще выявляется у пациентов с персистирующей астмой, чем у пациентов с изолированным ринитом, подтверждая, что данный аллерген может быть маркером более тяжелого заболевания дыхательных путей.
83	Per a 7	Американский таракан (<i>Periplaneta americana</i>)	Per a 7 является тропомиозином американского таракана. Частота IgE-связывания тропомиозинов тараканов и клещей сильно варьирует, в зависимости от популяционных групп. Более высокие значения отмечаются в тропических странах, ниже – в США и Европе, что может отражать различия в условиях окружающей среды.
84	Phl p 1	Тимофеевка луговая (<i>Phleum pratense</i>)	Данный мажорный аллерген пыльцы тимopheевки является маркером истинной видоспецифичной сенсibilизации. Он выделяет эпитопы 1 группы аллергенов среди других злаковых трав и демонстрирует IgE-перекрестную реактивность с

Таблица 2. Обзор наиболее важных суперсемейств и семейств аллергенов и их источников [3] (продолжение)

№	Аллерген	Источник	Описание
			большинством других аллергенов злаковых трав группы 1. Сенсibilизация к Phl p 1, как правило, предшествует сенсibilизации к пыльце других трав и вызывает наиболее распространенный IgE-специфический ответ у пациентов с аллергией на пыльцу злаковых трав.
85	Phl p 4	Тимофеевка луговая (<i>Phleum pratense</i>)	Phl p 4 является триптаза-резистентным гликопротеином и может быть обозначен как мажорный аллерген. Он демонстрирует IgE-перекрестную реактивность с другими аллергенами 4 группы пыльцевых аллергенов трав. Кроме того, показана его перекрестная реактивность с мажорным аллергеном амброзии Amb a 1 и пыльцой масличного рапса. Естественный аллерген Phl p 4 содержит CCD, который может вызывать IgE-перекрестную реактивность с широким спектром растений и растительных продуктов.
86	Phl p 5	Тимофеевка луговая (<i>Phleum pratense</i>)	Phl p 5 является еще одним мажорным пыльцевым аллергеном трав, обеспечивающим более низкую распространенность сенсibilизации, но часто продукцию более высоких титров IgE. Phl p 5, являющийся цитоплазматической рибонуклеазой, важен для ферментативной деградации РНК. Он обладает широкой IgE-перекрестной реактивностью с другими аллергенами группы 5 трав подсемейства мятликовых.
87	Phl p 7	Тимофеевка луговая (<i>Phleum pratense</i>)	Phl p 7 и Phl p 12 являются минорными аллергенами, представляющими паналлергены растений. Phl p 7, полкальцин, является кальций-связывающим белком, присутствующим во многих видах пыльцы и, следовательно, обладающим широкой перекрестной реактивностью. Сенсibilизация к Phl p 7 может быть использована в качестве маркера общей пыльцевой сенсibilизации.
88	Phl p 12	Тимофеевка луговая (<i>Phleum pratense</i>)	Phl p 12, член семейства профилинов, является актин-связывающим белком, присутствующим во всем растительном мире. Поскольку профилины повсеместно распространены в растительных клетках, сенсibilизация к ним приводит к перекрестной реактивности с такими растениями и растительными продуктами, как береза, соя, кукуруза, латекс и растительная пища.
89	Pla a 1	Платан (<i>Platanus acerifolia</i>)	Pla a 1 и Pla a 2 могут служить маркерами первичной сенсibilизации к пыльце платана, поэтому «полезны» при назначении АИТ, в то время как nsLTP Pla a 3 ассоциирован с сенсibilизацией к LTPs растительных продуктов.
90	Pla l 1	Подорожник ланцетолистный (<i>Plantago lanceolata</i>)	Pla l 1, Ole e 1-like белок, является высоко специфичным маркером аллергена подорожника ланцетолистного из-за ограниченной перекрестной реактивности с другими членами семейства белков.
91	Pru p 3	Персик (<i>Prunus persica</i>)	Pru p 3 является мажорным аллергеном персика. Данная молекула, относящаяся к nsLTP, представляет небольшой белок, устойчивый к крайним значениям pH, термической обработке и протеолитическому расщеплению. Он сосредоточен в перикарпии плодов, при этом в мякоти его содержится примерно в 220 раз меньше, чем в кожуре. Идентичность его последовательности с аналогичными белками яблока, абрикоса, сливы, вишни, апельсина, клубники, винограда колеблется от 62 до 81%. Персик является наиболее частой причиной nsLTP-аллергии. Сенсibilизация к Pru p 3, вероятно, играет роль предшественника при сенсibilизации к другим nsLTPs.
92	Pru p 4	Персик (<i>Prunus persica</i>)	Pru p 4 является профилином персика. Профилины являются небольшими белками, встречающимися повсеместно среди царства растений. Они важны для передачи различных клеточных сигналов и связывания актина. Они обладают низкой стабильностью при термообработке. Сенсibilизация к профилинам часто встречается среди пациентов, однако нередко характеризуется низкой клинической значимостью. Аллергены семейства профилинов обнаружены в яблоке, груше, вишне и клубнике.
93	Rat n 1	Моча крысы (<i>Rattus norvegicus</i>)	Аналог аллергенов мыши, мажорный аллерген крысы Rat n 1 является преальбумином, который принадлежит к группе липокалинов и семейству MUPs. Аминокислотная идентичность между MUPs мышей и крыс составляет приблизительно 65%. Моча самцов крыс содержит гораздо больше Rat n 1, чем моча самок.
94	Sal k 1	Солянка русская (<i>Salsola kali</i>)	Sal k 1, пектинметилэстераза, является маркером сенсibilизации к солянке. Данный аллерген содержит N-гликаны, таким образом, результат диагностики может быть ложно-положительным, если пациент является «CCD-положительным».

Таблица 2. Обзор наиболее важных суперсемейств и семейств аллергенов и их источников [3] (продолжение)

№	Аллерген	Источник	Описание
95	Sal s 1	Атлантический лосось (<i>Salmo salar</i>)	Доминирующий мажорный аллерген мышечной ткани рыб, являющийся пар-вальбумином.
96	Sus s 1	Свинья (<i>Sus scrofa domestica</i>)	Sus s 1 является альбумином свиньи. Его перекрестная реактивность с альбумином кошки объясняет синдром «кошка-свинина».
97	Tri a 14	Пшеница (<i>Triticum aestivum</i>)	Данная молекула представляет собой nsLTP, отличается высокой термостабильностью и, вероятно, не обладает перекрестной реактивностью с пылью злаковых трав. Это может иметь особое значение при пшеница-зависимой индуцированной физической нагрузкой анафилаксии (wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis=WDEIA), а также в некоторых случаях пищевой аллергии.
98	Tri a 19	Пшеница (<i>Triticum aestivum</i>)	Tri a 19 представляет собой белок семян пшеницы. Данная молекула, являющаяся ω -5-глиадином, недостаточно хорошо представлена в экстрактах пшеницы вследствие плохой растворимости в воде. 50–70% пациентов с аллергией на пшеницу сенсибилизированы к данному аллергену. Tri a 19 часто отвечает за WDEIA.
99	Ves v 1	Оса (<i>Vespula vulgaris</i>)	Данная фосфолипаза A1 является мажорным аллергеном и, следовательно, белковым маркером при аллергии на осиный яд.
100	Ves v 5	Оса (<i>Vespula vulgaris</i>)	Ves v 5 является белковым маркером при аллергии на осиный яд. Функция данного белка неизвестна, но его содержание в яде крайне высоко. Сенсибилизация к Ves v 5 84,5–100% пациентов делает данную молекулу мажорным аллергеном.

ЛИТЕРАТУРА

- Ronald van Ree. Allergens – structure and function // *Global Atlas of Allergy Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. P. 6–8.
- Glossary of immunological assays in molecular allergology // *Molecular Allergology Users Guide Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. 2016. P. 375–378.
- Heimo Breiteneder. Allergen families and databases // *Molecular Allergology Users Guide Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. 2016. P. 57–67.
- Heimo Breiteneder. Mechanisms of allergenicity of allergens // *Global Atlas of Allergy Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. P. 9–10.
- Barbara Bohle. Allergens and cross-reactivity // *Global Atlas of Allergy Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. P. 11–12.
- Wayne R. Thomas. House dust mite allergens // *Global Atlas of Allergy Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. P. 13–14.
- Hans Grönlund. Pet allergens // *Global Atlas of Allergy Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. P. 15–17.
- Fatima Ferreira, Gabriele Gadermaier, Michael Wallner. Tree pollen allergens // *Global Atlas of Allergy Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. P. 18–21.
- Jörg Kleine-Tebbe, Janet Davies Grass. Pollen allergens // *Global Atlas of Allergy Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. P. 22–26.
- Richard W. Weber. Weed pollen allergens // *Global Atlas of Allergy Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. P. 27–28.
- Barbara Ballmer-Weber. Food allergens // *Global Atlas of Allergy Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. P. 29–31.
- Franziska Ruëff. Venom allergens // *Global Atlas of Allergy Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. P. 32–33.
- Stephanie Hofmaier, Karin Hoffmann-Sommergruber, Heimo Breiteneder. Important allergenic molecules and their characteristics // *Molecular Allergology Users Guide Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. 2016. P. 365–374. ■