

Содержание

ИСТОРИЧЕСКИЕ ЭКСКУРСЫ

Джон Роберт Вейн	4
------------------------	---

СЕМИНАР

Диагностика аллергических заболеваний

Распространенные заблуждения в диагностике аллергических заболеваний	
<i>К.В. Сердобинцев</i>	8
Реальные возможности современной диагностики аллергии (на правах обзора)	
<i>В.В. Сыров</i>	17

ОБЗОР

Современные представления о формировании оральной толерантности (<i>Часть 1</i>)	
<i>Ю.С. Смолкин, Е.А. Грищенко</i>	29

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Селективная хромотерапия в медицинской реабилитации часто болеющих детей	
<i>М.А. Хан, Е.Л. Вахова, Н.А. Лян, Н.А. Микитченко</i>	36

ШКОЛА

ДЕТСКОГО АЛЛЕРГОЛОГА-ИММУНОЛОГА

Цитокины и аутоантитела к цитокинам (<i>Часть 1</i>)	
<i>Е.Н. Супрун</i>	44

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY in PEDIATRICS

Volume 43 • Number 4 • December 2015

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	University of Pittsburgh Medical Center (USA) 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> Belenki Sergei N., <i>Pittsburgh, USA</i> Borisova Olga V., <i>Samara, Russia</i> Borovic Tatiana E., <i>Moscow, Russia</i> Bulgakova Vilya A., <i>Moscow, Russia</i> Cheburkin Andrei A., <i>Moscow, Russia</i> Geppe Natalia A., <i>Moscow, Russia</i> Grishchenko Elena A., <i>Moscow, Russia</i> Gushin Igor S., <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> Khoroshilova Natalya V., <i>Moscow, Russia</i> Kondratenko Irina V., <i>Moscow, Russia</i> Korostovtsev Dmitry S., <i>St-Petersburg, Russia</i> Korotky Nikolai G., <i>Moscow, Russia</i> Korsunskaya Irina M., <i>Moscow, Russia</i> Luss Ludmila V., <i>Moscow, Russia</i> Makarova Irina V., <i>St-Petersburg, Russia</i> Malanicheva Tatiana G., <i>Kazan, Russia</i> Markova Tatiana P., <i>Moscow, Russia</i>	Migacheva Natalya B., <i>Samara, Russia</i> Namazova-Baranova Leila S., <i>Moscow, Russia</i> Ovsyannikov Dmitry U., <i>Moscow, Russia</i> Pampura Alexander N., <i>Moscow, Russia</i> Pechkurov Dmitry V., <i>Samara, Russia</i> Prodeus Andrei P., <i>Moscow, Russia</i> Revyakina Vera A., <i>Moscow, Russia</i> Samsygina Galina A., <i>Moscow, Russia</i> Serdobintsev Kirill V., <i>Moscow, Russia</i> Shurin Michael R., <i>Pittsburgh, USA</i> Smirnova Galina I., <i>Moscow, Russia</i> Sokolova Tatyana S., <i>Moscow, Russia</i> (honourable editor) Suprun Ekaterina N., <i>Moscow, Russia</i> Syrov Vsevolod V., <i>Moscow, Russia</i> Tarasova Irina V., <i>Moscow, Russia</i> Timina Valentina P., <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>

Contents

HISTORICAL DIGRESSIONS

John Robert Vane	4
------------------------	---

SEMINAR

Diagnosis of allergic diseases

Common misconceptions in the diagnosis
of allergic diseases

<i>K.V. Serdobintsev</i>	8
--------------------------------	---

The actual allergy diagnostics

<i>V.V. Syrov</i>	17
-------------------------	----

REVIEW

Modern ideas about the formation of oral tolerance
(Part 1)

<i>Y.S. Smolkin, E.A. Grishchenko</i>	29
---	----

MODERN TECHNOLOGIES OF REHABILITATION

Selective chromotherapy in medical rehabilitation
of sickly children

<i>M.A. Khan, E.L. Vakhova, N.A. Lyan, N.A. Mikitchenko</i>	36
---	----

SCHOOL

OF THE CHILDREN'S ALLERGIST-IMMUNOLOGIST

Cytokines and autoantibodies to cytokines
(Part 1)

<i>E.N. Suprun</i>	44
--------------------------	----

ДЖОН РОБЕРТ ВЕЙН JOHN ROBERT VANE

29.03.1927–19.11.2004



В начале 30-х годов прошлого столетия было сделано интересное наблюдение: ученые-гинекологи Колледжа врачей и хирургов Колумбийского университета, проводя искусственное осеменение, заметили, что свежая семенная жидкость человека вызывала либо сокращение, либо расслабление гладкой мускулатуры матки *in vitro* (Kurzrok, Lieb). Данные Курцрока и Либа быстро подтвердились в работах других авторов – Гольдблатта (Goldblatt) в Англии и фон Эйлера (von Euler) в Швеции, которые обнаружили, что жирорастворимые экстракты семенной жидкости стимулируют различные типы гладкой мускулатуры и, кроме того, снижают артериальное давление у интактных животных. Тогда же было сделано предположение о существовании в предстательной железе «неизвестного сосудистого гормона». Никто из исследователей и не пытался выделить его из таких экстрактов и дать ему характеристику. Ульф фон Эйлер в то время пытался изучить субстанцию Р – вещество белковой природы, обладающее способностью понижать кровяное давление и стимулировать сокращение стенок кишечника.

Однако, вопреки ожиданию, активное вещество экстрактов предстательной железы и семенной жидкости он обнаружил во фракции жирорастворимых кислот, а не в белковой фракции. У. Эйлер описал некоторые химические и фармакологические свойства активного экстракта, назвал его простагландином (от prostate gland) и предположил, что простагландин имеет широкое регуляторное значение в организме. Но ни выделить вещество в чистом виде, ни изучить химическую структуру в то время не позволял примитивный уровень аналитических способов исследования. Эйлер сохранил эти экстракты до окончания Второй мировой войны и в 1945 году передал их Суне Бергстрёму из Каролинского института в

Швеции для дальнейшего изучения.

Перед учеником Эйлера стояла задача выделить в кристаллическом виде активное начало, т.е. простагландин, из экстрактов простаты и семенной жидкости баранов. Вначале С. Бергстрёму удалось сделать немного: он выяснил только, что простагландин находится во фракциях вместе с ненасыщенными жирными оксикислотами, и вынужден был прервать дальнейшие исследования на несколько лет.

Одной из главных причин, обусловивших этот перерыв, были затруднения с исходным материалом для выделения простагландинов – везикулярными железами барана, самым богатым простагландинами источником. Но поскольку уже к тому времени биохимики и фармакологи заинтересовались простагландинами, в 1956 году в ряде стран северного полушария была организована специальная программа исследований простагландинов, в которую вошел и сбор замороженных везикулярных желез барана.

Уже в следующем году С. Бергстрём и Дж. Шьевалл получили несколько миллиграммов индивидуального вещества в кристаллическом состоянии и назвали его простагландин F за его растворимость в фосфатном буфере. Полученного количества хватило лишь на то, чтобы установить, что простагландин F – это ненасыщенная жирная кислота, определить температуру его плавления и продемонстрировать способность в концентрации всего 5×10^9 г в 1 мл раствора давать хороший эффект по сокращению гладкой мышцы.

В конце 1950-х – начале 1960-х годов Бергстрём и его коллега Бенгт Самуэльсон определили химическую структуру некоторых

простагландинов. В начале 1970-х годов Б. Самуэльсон обнаружил, что простагландины образуются в организме из арахидоновой ненасыщенной жирной кислоты, присутствующей в некоторых сортах мяса и овощах. Он также выяснил, что арахидоновая кислота и ферментативные системы, превращающие ее в простагландины, присутствуют во всех эукариотических клетках животных. Разные ткани синтезируют разнообразные простагландины, которые выполняют различные биологические функции. Кроме того, Б. Самуэльсон выделил вещество, аналогичное простагландинам, которое он назвал тромбоксаном, отличавшееся от первого молекулярной структурой.

Благодаря использованию каскадного суперфузионного биоанализа для определения биологической активности некоторых простагландинов и тромбоксанов, разработанного Дж. Вейном и его коллегами по Королевскому колледжу хирургов, было показано, что некоторые из этих веществ становятся биологически неактивными проходя лишь один раз через малый круг кровообращения. Дж. Вейн правильно предположил, что эти быстро инактивируемые вещества эффективны только локально, в месте своего высвобождения. По этой причине они не могут считаться гормонами, как, например, гидрокортизон или адреналин, которые циркулируют в крови. Было обнаружено, что эти быстро активирующиеся вещества, включающие простагландины E и I и тромбоксан A2, влияют на состояние просвета кровеносных сосудов. Простагландины группы E – вазодилататоры – расширяют сосуды, расслабляя гладкомышечные волокна стенок кровеносных сосудов, и таким образом приводят к снижению артериального давления. Простагландины группы I – вазоконстрикторы, вызывающие сокращение гладкомышечных волокон стенки сосудов и приводящие к повышению артериального давления. Тромбоксан A2 является потенциальным вазоконстриктором.

Работы по простагландинам развивались быстрыми темпами, и за 1972 – 1976 годы С. Бергстрём, Б. Самуэльсон и Дж. Вейн получили в чистом виде еще 10 простагландинов, установили их структуру и определили биоло-

гические свойства. В 1979 году Б. Самуэльсон с коллегами открыл еще один тип соединений – близкие простагландинам лейкотриены.

Назначенный в 1973 году директором отдела исследований и развития Фонда Уилкама в Лондоне, Дж. Вейн организовал группу по изучению простагландинов, руководимую Сальвадором Монкадой. Монкада начал проводить исследования ткани кровеносных сосудов, в частности клеток, формирующих их внутренний слой. Ученые обнаружили, что эти клетки синтезируют совершенно иной простагландин, названный ими Y, который в настоящее время называется простациклином, или PGI₂. Было обнаружено, что тромбоксан A2 и простациклин оказывают противоположные эффекты на тромбообразование и гладкую мышцу сосудов. Тромбоксан A2 стимулирует образование тромба и вызывает вазоконстрикцию, в то время как простациклин ингибирует свертывание крови и приводит к расширению сосудов. Простациклин является самым мощным ингибитором коагуляции крови из известных в настоящее время. Дж. Вейн и Монкада выдвинули предположение, что тромбоксан A2 и простациклин составляют своего рода гомеостатическую систему, сохраняя, таким образом, противоположные силы в равновесии. Тромбоксан A2 ускоряет тромбообразование в местах повреждения сосудистой стенки; простациклин уменьшает размеры тромба и дает возможность сохранить циркуляцию крови. Последний применяется в различных клинических ситуациях, включая предотвращение тромбообразования в аппаратах, используемых для сохранения кровообращения во время операций на открытом сердце, и защиту миокарда от повреждения во время приступов стенокардии.

Дж. Вейн разделил Нобелевскую премию по физиологии и медицине 1982 года с С. Бергстрёмом и Б. Самуэльсоном «за открытия, касающиеся простагландинов и сходных биологически активных веществ».

Лабораторный метод, известный под названием биологического анализа, позволил исследователям определять биологическую активность вещества, измеряя его эффекты в тестовой системе. Учитель Дж. Вейна – руководи-

тель фармакологической лаборатории в Оксфорде Г. Берн советовал ему «никогда не пренебрегать необычным» в экспериментальных наблюдениях и призывал Дж. Вейна сделать фармакологию делом своей жизни еще в годы учебы в Бирмингеме. В 1948 году Дж. Вейн завершил подготовку к исследовательской деятельности в области фармакологии. После нескольких месяцев работы ассистентом-исследователем фармакологического отдела в Шеффилдском университете Дж. Вейн вернулся в Оксфорд для проведения изысканий на соискание ученой степени доктора наук в Наффилд-институте медицинских исследований. Стипендия Стозерта Лондонского королевского общества позволила ему в 1951 году завершить работу, и через два года он получил звание доктора философии. В 1953 году Дж. Вейн переехал в Нью-Гавен (штат Коннектикут), где работал сначала преподавателем, а затем доцентом фармакологии в Йельском университете вплоть до возвращения в Англию в 1955 году. В течение последующих семи лет Дж. Вейн был старшим преподавателем Института фундаментальных медицинских исследований при Королевском колледже хирургов. Он читал лекции по фармакологии в период с 1961 по 1965 год и с 1966 по 1973 год был профессором экспериментальной фармакологии.

Работая еще в Королевском колледже хирургов, Дж. Вейн в 1971 году обнаружил, что аспирин ингибирует образование простагландинов и тромбксана А₂. Поскольку тот вызывает коагуляцию крови, можно использовать малые дозы аспирина для снижения риска тромбоза коронарных артерий (закрытия их просвета сгустками крови). Исследование Дж. Вейна также объяснило, почему аспирин является таким эффективным средством. Несмотря на то, что аспирин использовался с начала века, ученые не предполагали, что он уменьшает боль и снижает температуру, ингибируя образование простагландинов.

В 1960-е годы Дж. Вейн интенсивно изучал высвобождение гормонов в кровь и определял циркуляцию в ней гормонов. Осуществлял это он с помощью интересного методического приема. Известно, что определять гормоны в

крови, да еще точно измерять их количество – достаточно сложное дело. Почти все гормоны трудно поддаются химическим анализам. К сожалению, для многих гормонов таких методов нет вообще. Сложность химических методов определения гормонов вынудила Дж. Вейна выбрать иные пути, и он остановился на методе биологического испытания. Эти методы существуют в науке довольно давно. Так, еще в начале XX века гениальный русский фармаколог Н.П. Кравков не только широко использовал известные к тому времени подобные методы в экспериментах, но и предложил немало своих, оригинальных, не утративших своей ценности по сей день.

Дж. Вейн усовершенствовал некоторые из имеющихся методов, применив достаточно сложные технические средства. В наиболее простом виде эксперимент Дж. Вейна можно представить следующим образом: кровь подопытного животного извлекается из организма и без каких-либо других манипуляций подается на изолированные органы, орошая их, а затем вновь возвращается к подопытному животному. Если в крови появится гормон, он окажет соответствующее действие. Сложность состоит лишь в том, какой орган выбрать, это зависит от изучаемого гормона. Дж. Вейном, кроме того, были разработаны остроумные методы борьбы с помехами. Действительно, кровь содержит не только простагландины, но и множество других биологически активных веществ – гормоны, пептиды, медиаторы и т. д. Они могут создать серьезные помехи, как мешают друг другу несколько радиостанций, работающих в одинаковом диапазоне частот. А экспериментатор должен быть полностью уверен в том, что получен эффект именно от изучаемого гормона. Для этой цели можно применить множество способов, каждый из которых по-своему хорош. Во-первых, можно выбрать орган, наиболее чувствительный к изучаемому гормону и относительно нечувствительный к другим веществам. Так, толстая кишка крыс реагирует на ангиотензин, но не чувствительна к другим веществам; тонкая кишка кошки чувствительна к брадикинину, но не чувствительна к другим веществам; прямая кишка цыпленка расслабляется от адреналина, но сокращает-

ся только от простагландинов. Если взять в опыт несколько органов, то можно будет определить точно, какое вещество вызвало эффект. Во-вторых, если к этим органам добавить вещества, устраняющие эффекты всех не интересующих нас в данный момент веществ, то точность эксперимента резко возрастает. Эта система, подобная системе подавления радиопомех в радиоприемниках, основана на применении веществ, снимающих действие иных факторов. Вот таким способом Дж. Вейн с успехом изучал изменения в высвобождении целого ряда вырабатываемых в организме веществ. Ему удалось проверить имевшиеся уже к тому времени предложения относительно того, что аспирин подавляет образование простагландинов. В 1971 году появились публикации об этих исследованиях. Одна из статей Дж. Вейна так и называлась: «Угнетение синтеза простагландинов как механизм действия аспириноподобных лекарственных средств». Почему аспириноподобных? Дело в том, что способность угнетать образование простагландинов проявил в опытах Дж. Вейна и другой препарат – индометацин, который по своей структуре не похож на аспирин. Как выяснилось позже, термин «аспириноподобные вещества» был выбран удачно: хотя многие из блокаторов образования простагландинов являются, как и аспирин, производными салициловой кислоты, но не все производные салициловой кислоты – аспириноподобные вещества; в то же время не все аспириноподобные вещества – производные салициловой кислоты.

Что же дали науке опыты Дж. Вейна? Ведь неспроста после этих экспериментов в подавляющем большинстве исследований, в которых изучались особенности образования простагландинов в организме, в том числе и особенности их образования при различных заболеваниях, использовались для анализа аспириноподобные вещества, и чаще других – аспирин и индометацин? Применение аспириноподобных веществ позволило выяснить участие простагландинов в развитии множества заболеваний (бронхиальная астма, экзема, воспаление суставов, тромбообразование, лихорадка и др.). С другой стороны, удалось наконец-то

разобраться в главных механизмах действия аспирина и ему подобных лекарственных средств. В руки исследователей попали сильные и в то же время недорогие и доступные вещества, способные подавить образование простагландинов в организме и оказавшиеся весьма полезными не только для изучения проблемы простагландинов и путей развития многих заболеваний, но также и для применения в клинике. Эти эксперименты позволили уточнить, почему аспирин и индометацин вызывают столь часто нежелательное действие – образование язвы желудка. Врачи давно знали об этом осложнении, наблюдаемом при длительном применении аспирина и индометацина: в любой инструкции обязательно указывается, что эти препараты нельзя назначать при язвенной болезни. Сейчас нам стало известно: осложнение это обусловлено угнетением образования простагландинов в тканях желудка. С изучением способности аспирина угнетать образование простагландинов выявились и новые возможности его применения при многих других заболеваниях. Так, изучается роль аспирина в предупреждении прерывания беременности и преждевременных родов; аспирин стали использовать при лечении холеры и бронхиальной астмы.

Открытия подтипа простагландина X (простаглицлина) и способности аспирина блокировать образование простагландина из арахидиновой кислоты были замечательным прогрессом в изучении простагландинов. Исследование Дж. Вейна явило новый путь изучения механизмов возникновения и профилактики приступов стенокардии – ведущей причины смерти в США и других промышленно развитых странах. «В следующее десятилетие, – предсказал Дж. Вейн, – мы будем свидетелями мощной атаки на этот процесс». Он утверждал, что будут найдены новые эффективные препараты против сердечно-сосудистых заболеваний, бронхиальной астмы и даже недугов, связанных с возрастом.

Активный член Британского фармакологического общества и Общества по изучению лекарственных препаратов, Американской академии наук и искусств и Американского общества врачей, Дж. Вейн, помимо Нобелевской

премии, был удостоен медали Бейли Королевского колледжа врачей (1977), премии Альберта Ласкера за фундаментальные медицинские исследования (1977), премии Сиба-Гейджи Дрю Университета Дрю (1980) и медали Дале Общества эндокринологов (1981).

ЛИТЕРАТУРА

1. Каменский А.А., Маслова М.В., Граф А.В. *Гормоны правят миром : популярная эндокринология.* – М.: АСТ-Пресс Книга, 2010. – 192 с.: ил.
2. Варфоломеев С.Д. Простагландины – новый тип биологических регуляторов // Соросовский образовательный журнал. – 1996. – № 1. – С. 40–47.
3. Лауреаты Нобелевской премии 1982 г. по медицине – С. Бергстрем, Б. Самуэльсон, Дж. Вейн // Природа. – 1983. – № 1. – С. 96.
4. Бороян Р.Г. Простагландины: взгляд на будущее. – М.: Знание, 1983. – 96 с.

Информация подготовлена
заместителем главного редактора,
канд. мед. наук Н.А. Лян ■

Распространенные заблуждения в диагностике аллергических заболеваний

К.В. Сердобинцев

Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, Москва

Common misconceptions in the diagnosis of allergic diseases

K.V. Serdobintsev

Diagnosis of allergic diseases is a major task of allergist. Timely correct diagnosis determines the subsequent successful treatment of the patient. In this article from the standpoints of evidence-based medicine are considered methods of diagnosis of allergic diseases, which are not recommended for use in daily practice.

Распространенность аллергических заболеваний в наше время необычайно высока и рассматривается как «эпидемия аллергии». В 2005 году в странах Европейского союза было проведено исследование GA2LEN, которое показало, что аллергические заболевания (аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит, пищевая аллергия и крапивница) занимают первое место в структуре хронических заболеваний в странах Европы. Также продолжает возрастать распространенность аллергических заболеваний среди детей – каждый третий ребенок страдает от того или иного аллергического заболевания [1]. Все это приводит к тому, что обращаемость за медицинской помощью в связи с аллергическими заболеваниями также неуклонно возрастает.

Впервые с подозрением на аллергическое заболевание подавляющее большинство пациентов обращается к врачам общей практики (педиатрам и терапевтам), которые вместе с назначением симптоматического лечения, в меру своих знаний и возможностей, назначают диагностические исследования, направленные на поиск возможных причин развития аллергического заболевания. Меньшая часть пациентов обращается (как правило, в частных медицинских центрах) к врачу-аллергологу, который должен проводить специальное аллергологическое обследование для выявления причинно-значимых аллергенов.

Во многих случаях этот диагностический поиск, который проводят врачи-педиатры и отдельные аллергологи-иммунологи, нельзя признать обоснованным и успешным. Это происходит по нескольким причинам:

1. Несоответствие назначаемых исследований современным подходам к диагностике аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины;
2. Неполные или устаревшие знания механизмов этиологии, патогенеза, особенности течения аллергических заболеваний;
3. Отсутствие достаточного количества времени на изучение аллергологии и иммунологии в рамках высшего учебного заведения, где эти

вопросы затрагиваются вскользь, в рамках конкретных нозологий;

4. Редкие (раз в пять лет) и короткие (144 часа) курсы повышения квалификации, где знакомят с современными подходами к диагностике;
5. Слабые навыки (у большинства врачей) поиска и анализа современной информации по специальности; стереотипность и работа «по шаблону» в течение многих лет;
6. Слабое знание английского языка, который необходим для поиска информации в международных онлайн-базах данных (PubMed, Cochrane Collaboration, UpToDate, Medscape) по интересующему вопросу.

Все эти факторы приводят к тому, что пациенты (или их родители), обратившиеся к врачу общей практики или аллергологу с подозрением на аллергологическое заболевание, получают направления на проведение ненужных, несовременных, а иногда и откровенно вредных исследований, не

соответствующих принципам доказательной медицины, которая является следующим логичным шагом развития медицинской науки.

Доказательная медицина (англ. Evidence-based medicine – медицина, основанная на доказательствах) – подход к медицинской практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, а такие доказательства подвергаются поиску, сравнению, обобщению и широкому распространению для использования в интересах больных [2].

Целью нашего обзора является рассмотрение тех сомнительных, с точки зрения доказательной медицины, методов диагностики аллергических заболеваний, которые не рекомендуется применять в современных условиях работы как аллергологов, так и педиатров и терапевтов. К сожалению, эти методы часто продолжают использо-

Таблица 1. *Возможные причины эозинофилии [5–7]:*

Аллергические заболевания	Аллергический ринит, бронхиальная астма, лекарственная и пищевая аллергия, атопический дерматит, крапивница, ангиоотеки
Паразитарные заболевания	Шистосомоз, аскаридоз, трихинеллез, фасциолез, анкилостомоз, описторхоз, филяриоз, малярия, токсокароз, стронгилоидоз, парагонимоз, филяриоз, дифиллоботриоз, эхинококкоз
Заболевания кожи и подкожной клетчатки	Пузырчатка, пемфигус, различные виды лишая, экзема, герпетиформный дерматит, буллезный пемфигоид, герпетическая инфекция, псориаз
Острый период некоторых инфекционных заболеваний	Скарлатина, ветряная оспа, туберкулёз, инфекционный мононуклеоз, гонорея, бруцеллез, хламидийные инфекции
Аутоиммунные заболевания	Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия
Заболевания легких	Саркоидоз, легочная эозинофильная пневмония, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, эозинофильный плеврит, лёгочный эозинофильный инфильтрат, (болезнь Леффлера), синдром Черджа-Стросс
Иммунодефицитные состояния	Синдром Вискотта-Олдрича, гипер-IgE синдром, селективный IgA дефицит, реакция “трансплантат против хозяина”
Злокачественные новообразования	Опухоль Вильямса, карциноматоз, ходжкинская лимфома, неходжкинская лимфома (особенно Т-клеточные лимфомы), рак щитовидной железы, рак кожи, аденокарцинома матки и желудка
Заболевания крови	Лимфогранулематоз, лейкозы, истинная полицитемия, синдром Сезари, пернициозная анемия, семейный гистиоцитоз с эозинофилией и комбинированным иммунодефицитом
Ревматические заболевания	Гранулематоз Вегенера, ревматоидный артрит, периартериит узелковый, фасциит эозинофильный);
Прием лекарственных препаратов	Аспирин, папаверин, димедрол, противотуберкулезные препараты, эуфиллин, антибиотики пенициллинового ряда, сульфаниламидные препараты, препараты золота, β -блокаторы, витамины группы В, фенибут, имипрамин, химотрипсин, мисклерон, хлорпропамид, препараты половых гормонов

ваться в России и странах бывшего СССР. Неэффективность всех рассмотренных методов диагностики доказана в международных согласительных документах, протоколах клинических исследований, выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины и надлежащей клинической практики (GCP).

ВЫЯВЛЕНИЕ ЭОЗИНОФИЛИИ В КЛИНИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ КРОВИ

Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой является самым назначаемым анализом в ежедневной практике врача. В этом анализе при различных заболеваниях может выявляться эозинофилия, то есть повышение абсолютного количества эозинофилов – более 700 клеток в микролитре.

Обнаружение повышенного уровня эозинофилов часто трактуется как специфический признак аллергического заболевания, однако это не так. Действительно, сама по себе эозинофилия коррелирует с наличием аллергических заболеваний, таких как аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит [3, 4]. Однако существует большое число других заболеваний и состояний, при которых также может повышаться уровень эозинофилов (таблица 1).

Таким образом, явление эозинофилии является неспецифическим маркером, который может указывать на множество разнообразных заболеваний и состояний, которые не относятся к аллергологии. Эозинофилия не является диагностическим критерием, четко и достоверно указывающим на аллергическое заболевание и позволяющим поставить клинический диагноз. Поэтому выявление эозинофилии не должно трактоваться врачом как «у вас аллергия». Лабораторные анализы без соответствующего анамнеза и клинической картины не имеют диагностической ценности. Врачу общей практики (педиатру, терапевту) при выявлении эозинофилии, следует соотнести данные анализы с анамнезом и данными физического осмотра пациента. При наличии характерных «аллергических» симптомов, данных анамнеза, учитывая изменения в анализе крови, рекомендуется направить больного на консультацию к аллергологу для проведения специфической аллергодиагностики. При несоответствии анамнеза, клинических симптомов результатам

исследования следует исключить другие возможные причины эозинофилии.

Для врача-аллерголога выявление эозинофилии не несет никакой дополнительной диагностической информации и не рекомендуется к рутинному назначению. Врачу-специалисту следует искать причины данного явления (рекомендовать выполнение кожных прик-тестов, назначить анализ крови на специфические IgE к «подозрительным» аллергенам).

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ «ДИСБАКТЕРИОЗА»

В России и странах бывшего СССР большое значение медицинского сообщества всегда уделялось такому якобы заболеванию, как «дисбактериоз» (дисбиоз). Большинство врачей и сейчас, в эпоху повсеместного распространения Интернета и доказательной медицины, верят в этот «диагноз» [8]. Успешно диагностируют и еще успешнее лечат. Наиболее часто выявляют дисбактериоз среди детей первого года жизни и при дебюте атопического дерматита или в случае изменения цвета стула у здорового ребенка. Врач начинает подозревать дисбактериоз и назначает соответствующий анализ для подтверждения предположения. Анализ представляет собой качественную и количественную оценку микрофлоры кишечника в каловых массах, которые сами по себе не имеют никакого отношения к пристеночному пищеварению в кишечной стенке [9, 10]. На эти «исследования» тратятся большие финансовые средства; многие лаборатории (частные и государственные) зарабатывают деньги на этом «коммерческом дисбактериозе».

В англоязычной литературе используется термин «синдром усиленного бактериального роста в тонком кишечнике» (small intestinal bacterial overgrowth – SIBO), который имеет совершенно другое содержание [11-13], относится больше к микробиологии и мало связан с клинической практикой [14].

Получив результаты анализа, доктор назначает различные препараты для лечения дисбактериоза (пробиотики, бактериофаги, или системные антибиотики широкого спектра действия) на основании заранее уточненной чувствительности. Большинство врачей считает, что именно дисбактериоз является причиной многих заболеваний, в

том числе аллергических, в частности атопического дерматита и пищевой аллергии. Также Минздравом РФ разработаны протоколы ведения больных дисбактериозом кишечника [9].

Эти исследования не имеют отношения к диагностике аллергических заболеваний (в соответствии с принципами доказательной медицины) по многим причинам. Назначение пациентам анализа на дисбактериоз и дальнейшее лечение этого заболевания характеризует врача как специалиста, не знакомого с современными представлениями о методах диагностики.

Кишечная микрофлора представляет собой весьма лабильную систему, чувствительную к попаданию микроорганизмов извне, к антибиотикам и в очень небольшой степени к тому, что человек употребляет в пищу. К счастью, благодаря постоянному выведению фекалий, которые содержат огромное количество бактерий, а также способности бактерий быстро делиться и восполнять популяцию, кишечная микрофлора быстро восстанавливается, как только устраняется дестабилизирующий фактор.

Объясняется это тем, что взаимная адаптация кишечника и его флоры происходит сразу же после рождения. Первые бактериальные «поселенцы» модулируют экспрессию генов кишечного эпителия так, чтобы сформировать условия обитания «под себя», а созданная таким образом экосистема становится непригодной для колонизации бактериями, проникающими в кишечник в последующем. Даже если кишечная флора подвергается воздействию современных антибиотиков широкого спектра действия, после прекращения приема препарата она самостоятельно восстанавливается в том же составе. Никакие палочки кефира, йогуртов, лакто- и бифидобактерии из специальных препаратов не приживутся, и будут неизбежно вытеснены той самой «пионерской» флорой, поселившейся в новорожденном ребенке в первые часы и дни жизни и живущей всю жизнь вместе с ним.

Почему же не стоит рассматривать «дисбактериоз» как диагноз:

- Диагноза дисбактериоз просто не существует. Его нет в МКБ-10 [15, 16].
- Нет единой совокупности симптомов, диагностических критериев, которые бы четко указывали на дисбактериоз (как на нозологическую единицу), которые нельзя было бы объяснить

другими заболеваниями (например, антибиотик-ассоциированная диарея после применения антибиотиков, синдром раздраженного кишечника, болезнь Крона).

- Не существует ни одного клинического исследования на тему изучения дисбактериоза, определения терминов и диагностических критериев. Этих исследований нет в странах (страны Европейского союза, США, Израиль), где в ежедневную работу внедрены принципы доказательной медицины и приняты стандарты диагностики и лечения каждого конкретного заболевания, так называемые «гайдлайны» (протоколы лечения определенных заболеваний).
- Ни в одном международном документе по диагностике аллергических (как, впрочем, и любых других) заболеваний нет такого термина, нет рекомендаций выполнить такой анализ. Не стоит забывать о рекламных буклетах, методических рекомендациях, которые ежедневно приносят врачам различные представители фармакологического бизнеса и прочие дельцы от медицины.

По этим причинам мы рекомендуем не назначать анализы на дисбактериоз кишечника, не комментировать такие анализы, не назначать средств для лечения дисбактериоза.

Безусловно, польза от пробиотиков есть – по данным базы клинических исследований PubMed, они способны немного ускорить выздоровление при развитии диарей, ассоциированных с приемом антибиотиков, если начать их прием в первые 72 часа по окончании курса антибиотикотерапии [17–19]. Но ни в каких исследованиях и руководствах это не преподносится как «дисбактериоз».

В последнее время все же проводятся исследования, направленные на анализ роли кишечной микрофлоры для профилактики и лечения атопического дерматита и пищевой аллергии. Однако выводы этих исследований противоречивы и не могут похвастаться оптимизмом: нет убедительных доказательств того, что пробиотики и мифический дисбактериоз играют роль в развитии атопического дерматита [20, 21].

СКРИНИНГОВОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ОБЩЕГО IGE

Очень часто аллергологи, врачи общей практики назначают анализ на определение общего уров-

ня IgE, мотивируя это «подтверждением аллергической природы заболевания», «выявлением атопии», особенно у детей с отягощенным анамнезом [22]. Иногда эти назначения происходят в скрининговых целях и в качестве диспансерного обследования. Это связано с твердой уверенностью, что при аллергических или паразитарных заболеваниях этот показатель всегда повышен. Однако необходимо помнить, что уровень общего IgE может изменяться – как повышаться, так и понижаться (в более редких случаях) при многих заболеваниях, не имеющих отношения к аллергологии (таблица 2). Также часть пациентов с атопией может иметь нормальный уровень общего IgE, да и границы нормы очень вариабельны и зависят от возраста, используемых тест-систем в каждой конкретной лаборатории [22, 23]. Также особо подчеркнём, что и больные с атопическими заболеваниями могут иметь нормальный уровень общего IgE.

Высокий уровень общего IgE является патогномическим признаком аллергического бронхолегочного аспергиллеза, при котором данное исследование назначают несколько раз для оценки эффективности терапии [23].

Также уровень общего IgE нужен для определения показаний к терапии Омализумабом и подбора дозы препарата [23].

При обнаружении повышенного уровня общего IgE врач должен более подробно изучить анамнез на предмет аллергических реакций и заболеваний

в прошлом, соотнести объективное состояние пациента с данными лабораторных анализов. И, при стойком подозрении на аллергическое заболевание, направить пациента к аллергологу или назначить дополнительные тесты (например, определение специфических IgE к конкретным «подозрительным» аллергенам).

Это исследование не применяется в рутинной практике в странах Европы и США [25].

Таким образом, определение уровня общего IgE не может служить четким диагностическим критерием конкретной аллергологической нозологии. Обнаружение повышенного уровня общего IgE, как правило, дает толчок для назначения многих дополнительных анализов, чтобы выяснить причину этого повышения, что удлиняет время для установления точного диагноза и приводит к необоснованным финансовым затратам.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ IGG И ИХ ПОДКЛАССОВ К ПИЩЕВЫМ АЛЛЕРГЕНАМ

Наиболее однозначным методом, который не рекомендован к применению ни в одном известном исследовании, ни в одном гайдлайне, ни в одном международном согласительном документе по аллергологии, является определение аллерген-специфических IgG и их подклассов. Наиболее полно эта тема раскрыта в европейском согласительном документе – Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool [23, 26]. Эти блокирующие антитела могут встречаться даже у

Таблица 2. Причины изменения уровня общего IgE в сыворотке крови [24]

Повышение уровня общего IgE	1. Аллергические заболевания (бронхиальная астма, поллиноз, крапивница, атопический дерматит, отек Квинке, сывороточная болезнь, синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона, лекарственная и пищевая аллергия); 2. Аутоиммунные заболевания (синдром Кавасаки, ревматоидный артрит, глютенная энтеропатия); 3. Заболевания кожи (буллезный пемфигоид, хронический акродерматит); 4. Инфекционные заболевания (ВИЧ-инфекция, инфекции, вызванные вирусами EBV, CMV, лепра, коклюш, системный кандидоз); 5. Паразитарные инвазии; 6. Аллергический бронхолегочный аспергиллез; 7. Первичные и вторичные иммунодефицитные состояния; 8. Другие причины (курение, болезнь Аддисона, муковисцидоз, реакция «трансплантат против хозяина», нефротический синдром, пульмонарный гемосидероз).
Понижение уровня общего IgE	Первичный билиарный цирроз, семейный дефицит IgE, ВИЧ-инфекция.

совершенно здоровых людей, поэтому назначение таких исследований не имеет никакой диагностической ценности, и не должно выполняться.

ВОЗРАСТ НАЧАЛА ПРОВЕДЕНИЯ ПРИК-ТЕСТОВ И СЕЗОННОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ

Отдельно остановимся на таком моменте, как возраст начала проведения кожных прик-тестов. Прик-тесты являются «золотым стандартом» в диагностике IgE-зависимых аллергических заболеваний, рекомендуются к применению множеством руководящих документов Европейской академии аллергологии (ЕААСИ), Всемирной организацией аллергологии (WAO) наряду со сбором анамнеза и физикальным обследованием [23, 27, 28]. Подчеркнем, что кожное тестирование должен проводить только специально обученный врач-аллерголог [29], а также тот момент, что прик-тесты уколочные более предпочтительны, чем скарификационные (требуется меньше поверхности кожи, меньше травматизация кожи, меньше риск развития побочных реакций из-за минимального количества аллергена, поступающего в организм человека). В нашей стране подавляющее большинство врачей-аллергологов проводит кожное тестирование только у взрослых и детей старше 5 лет. Возможно, это связано с опасением проведения прик-тестов детям раннего возраста, боязнью появления осложнений и побочных реакций, неумением работать с детьми раннего возраста или другими причинами.

Кожные прик-тесты – это высокочувствительный, специфичный, относительно дешевый, быстро выполнимый, безопасный, минимально инвазивный тест для диагностики IgE-зависимых реакций у больных с подозрением на atopическое заболевание [23, 29]. Применение прик-тестирования разрешено с возраста в один месяц жизни и старше [30, 31] с тем же успешным результатом, что и у более старших детей, подростков и взрослых. Обычно для проведения кожных прик-тестов выбирают аэроаллергены (пыльца деревьев и трав, плесени, клещи домашней пыли). Размер предплечий маленького ребенка накладывает ограничения на количество проводимых тестов, поэтому их проведение возможно на коже спины. У детей младше 5 лет бывает непросто интерпретировать результаты тестов в связи с трудностями диагно-

стики бронхиальной астмы и аллергического ринита [32].

Кожное тестирование не рекомендуется проводить в период пыления причинно-значимых деревьев и растений у пациентов, страдающих поллинозом, что может приводить к усилению кожной реакции, сильному увеличению волдыря, увеличению рисков системных реакций [33].

МЕТОДЫ С СОВЕРШЕННО НЕДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ И БЕЗОПАСНОСТЬЮ

В некоторых случаях отдельные доктора могут рекомендовать диагностические методы, которые не нашли свое место в диагностике аллергических заболеваний на современном этапе развития медицинской науки. К ним относятся:

1. Прикладная кинезиология.
2. Цитотоксические тесты.
3. Электрокожное тестирование.
4. Акупунктура.
5. Иридология (иридодиагностика).
6. Анализы по волосам.
7. Реакции провокации-нейтрализации.
8. Диагностика по пульсу.
9. Тест стимулирования лимфоцитов.
10. Лицевая термография.
11. Анализ желудочного сока.
12. Эндоскопическая провокационная проба.

Многие врачи сталкивались с рекламой этих и, скорее всего, множества других методов, которые обещают стопроцентную неинвазивную диагностику. В каждой стране мира есть методы диагностики, которые широко рекламируются в средствах массовой информации, но не имеют никакого отношения к доказательной медицине.

Все эти методы признаны недоказанными, совершенно бесполезными и даже, по нашему мнению, вредными, поскольку нет ни одного должным образом проведенного клинического исследования, доказывающего диагностическую эффективность и безопасность всех этих методов [34–38].

Все эти методы не должны применяться в диагностике аллергологических заболеваний ни при каких обстоятельствах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Напоминание о вышеперечисленных методах, уточнение их ничтожной диагностической ценно-

сти позволяет помочь врачу достичь сразу нескольких целей:

1. Оптимизировать процесс диагностического поиска;
2. Ускорить время, необходимое для постановки точного клинического диагноза;
3. Уменьшить количество ненужных анализов, а, следовательно, ненужных лекарств и БАДов, применяемых в аллергологии;
4. Снизить финансовые затраты пациентов на проведение исследований;
5. Улучшить комплаенс (приверженность пациентов лечению, доверие к врачу), поскольку пациенты также устают от шаблонных назначений и бесконечной ходьбы по разным специалистам для лечения несуществующих проблем;
6. Помочь врачам улучшить и обновить свои знания в современной аллергологии, возобновить интерес к изучению новых методов диагностики аллергических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Law M., Morris J.K., Wald N., Luczynska C., Burney P. *Changes in atopy over a quarter of a century, based on cross sectional data at three time periods* // *BMJ*. – 2005; 330 (7501): 1187–1188.
2. Evidence-Based Medicine Working Group (November 1992). *"Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine"* // *JAMA* 268 (17): 2420–5.
3. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A. et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen)* // *Allergy*. – 2008; 63(Suppl 86):8–160.
4. *Definition and Classification of Allergic Rhinitis and Upper Airways Diseases* // *Allergy and Allergic Diseases*. – 2009. – Vol. 1. Second edition, Wytke Fokkens, Jean Bousquet. Pages: 1381–1401.
5. Jolobe O.M. *How to interpret and pursue an abnormal complete blood cell count in adults* // *MayoClinProc*. – 2005. Oct. 80(10):1389–90; author reply 1390, 1392.
6. McPhee S.J., Papadakis M. *CURRENT Medical Diagnosis and Treatment* / S. J. McPhee, M. Papadakis; 49 ed. – McGraw-Hill Medical, 2009.
7. *Guidelines for the diagnosis and treatment of eosinophilia. 2nd version, September 2012.*
8. Барсук А.Л. *Представления врачей-педиатров о дисбактериозе* // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотерапия*. – 2006. – Т. 8, №2.
9. «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». ОСТ 91500.11.0004-2003, утв. Приказом МЗ РФ №231 от 09.06.2003.
10. Соколова К.Я., Соловьева И.В. *Дисбактериозы. Теория и практика*; под ред. В.Я. Князева – Н. Новгород: НГТУ, 1999. – 198 с.
11. Gorbach S.L., Plaut A.G., Nahas L. et al. *Studies of intestinal microflora. Microorganisms of the small intestine and their relations to oral and fecal flora* // *Gastroenterology*. – 1967; 53:964–8.
12. Bouhnik Y. *Chronic bacterial overgrowth in the small intestine* // *Rev Pract*. – 2001; 51:964–8.
13. Singh V., Toskes P. *Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnosis and treatment* // *Current Gastroenterology Reports*. – 2003; 5:365–77.
14. Lam T.R., Barua L.R., Seminario B.R. et al. *Small intestine bacterial overgrowth in patients with chronic diarrhea and normal control subjects* // *Rev Gastroenterol Peru*. – 2003; 23:111–4.
15. *Международный классификатор болезней. Т. 3.* – М.: Медицина, 1998.
16. <http://mkb-10.com/>
17. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R. et al. *Probiotics for the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea: A Systematic Review and Meta-analysis* // *JAMA* – 2012; 307(18):1959–1969.
18. Johnston B.C., Supina A.L., Ospina M., Vohra S. *Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea* // *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr18;(2):CD004827. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*.2011;(11):CD004827. PubMed PMID: 17443557.
19. Kligler B., Cohrsen A. *Probiotics* // *Am Fam Physician*. – 2008. – 1;78(9):1073–8. Review. PubMed PMID: 19007054.
20. Van der Aa L.B., Heymans HSA, van Aalderen WMC, Sprinkelman A.B. *Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence* // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2010; 21: e355–e367.
21. Yao T-C, Chang C-J, Hsu Y-H, Huang J-L. *Probiotics for allergic diseases: Realities and myths* // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2010; 21: 900–919.
22. Cantani A. *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology*. – Berlin–Heidelberg: Springer-Verlag, 2008.

23. Bernstein L.D., Li J.T. *Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter* // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2008. – Vol. 100 (3). – P.1–148.
24. Weeke B., Poulsen L.K. *Diagnostic tests for allergy.* In: *Allergy* / S.T. Holgate, M.K. Church (eds.) – London: GowerMeicdal Publishing, 1993 – P. 11–14.
25. Dykewicz M.S., Fineman S. *Executive summary of Joint Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of rhinitis* // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 1998. – Vol. 81. – P. 463–468.
26. *Position paper: Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report* // *Allergy.* – 2008; 63: 793–796.
27. EAACI. *Position paper: Allergen Standardization and skin tests. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology* // *Allergy.* – 1993. – Vol. 48 (Suppl.14). – P.48–82.
28. Bousquet J., Lockey R., Malling H. *WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases* // *Allergy.* – 1998. – Vol. 53.
29. Demoly P., Michel F., Bousquet J. *In vivo methods for study of allergy. Skin tests, techniques and interpretation.* In: Middleton E., Reed C., Ellis E., Adkinson N., Yunginger J., Busse W., editors // *Allergy, Principles and Practice, 5th edn.* St Louis (Mo): Mosby Co, 1998:530–539.
30. Bousquet J., Heinzerling L., Bachert C., Papadopoulos N.G., Bousquet P.J., Burney P.G., Canonica G.W., Carlsen K.H., Cox L., Haahtela T., Lodrup Carlsen K.C., Price D., Samolinski B., Simons FER, Wickman M., Annesi-Maesano I., Baena-Cagnani C.E., Bergmann K.C., Bindslev-Jensen C., Casale T.B., Chiriac A., Cruz A.A., Dubakiene R., Durham S.R., Fokkens W.J., Gerth-
van-Wijk R., Kalayci O., Kowalski M.L., Mari A., Mullol J., Nazamova-Baranova L., O'Hehir R.E., Ohta K., Panzner P., Passalacqua G., Ring J., Rogala B., Romano A., Ryan D., Schmid-Grendelmeier P., Todo-Bom A., Valenta R., Woehrl S., Yusuf O.M., Zuberbier T., Demoly P. *Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens* // *Allergy.* – 2012; 67: 18–24.
31. Menardo J.L., Bousquet J., Rodiere M., Astruc J., Michel F.B. *Skin test reactivity in infancy* // *J Allergy Clin Immunol.* – 1985;75:646–651.
32. Martinez F.D. *The connection between early life wheezing and subsequent asthma: The viral march* // *Allergol Immunopathol (Madr).* – 2009;37: 249–251.
33. Oppenheimer J.J., Nelson H.S. *Seasonal variation in immediate skin prick test reactions* // *Ann. Allergy.* – 1993. – Vol. 71. – P. 227–229.
34. Boyce J.A., Assa'ad A., Burks A.W. et al. *Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report* // *The Journal of allergy and clinical immunology.* – 2010; 126(6): 1105–1118.
35. Golbert T.M. *A review of controversial and therapeutic techniques employed in allergy* // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1975. – Vol. 56. – P. 170–190.
36. Teuber S.S., Vogt P.J. *An uproven technique with potentially fatal outcome: provocation/neutralization in a patient with systematic mastocytosis* // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 1999. – Vol. 82. – P. 62–65.
37. Ernst E. *Iridology: a systematic review* // *Forsch Komplementarmed.* – 1999. – Vol. 6. – P. 7–9.
38. Sethi T.J., Lessof M.H., Kemeny D.M. et al. *How reliable are commercial allergy tests?* // *Lancet.* – 1987. – Vol. 1. – P. 92–94. ■

Vojdani A, Vojdani C.

Immune reactivities against gums

[Иммунологическая реактивность к камеди]

Altern Ther Health Med. 2015;21 Suppl 1:64-72.

Различные виды камеди из различных источников обладают чрезвычайно широким диапазоном коммерческого и промышленного применения – от еды и фармацевтических препаратов до клейкой ленты. Несмотря на то, что камедь при-

знана безопасной американским Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA), она имеет историю, связанную с чувствительностью и аллергическими реакциями. Кроме того, исследования показали, что у камеди есть струк-

турное, молекулярное сходство со многими обычными продуктами. Существует вероятность перекрестной аллергии.

Благодаря широкому использованию камеди почти в каждом аспекте современной жизни, цель настоящего рандомизированного контролируемого исследования состояла в том, чтобы определить степень иммунной реактивности к различным антигенам камеди в сыворотках людей, представляющих население в целом.

Было исследовано 288 образцов сыворотки крови с определением иммуноглобулина G (IgG) и иммуноглобулина E (IgE) против экстракта мастиковой смолы, каррагенана, ксантановой камеди, гуаровой камеди, трагакантовой камеди, камеди бобов рожкового дерева и β -глюкана с использованием иммуноферментного анализа (ELISA). Для каждого антигена была выполнена реакция торможения на четырех сыворотках, которые показали наиболее высокую IgG и IgE иммунную реактивность против различных видов камеди, используемой в исследовании. Тест торможения на тех же самых сыворотках для альбумина кунжута, чечевицы, зерна, риса, ананаса, арахиса, белка гороха, креветок или фасоли

использовался для определения перекрестной аллергии этих продуктов с камедью.

Из этих 288 образцов в 4,2–27% экземпляров обнаружено значительное увеличение антител IgG против различной камеди. Только 4 из 288, или 1,4%, показали синхронное увеличение антител IgG против всех 7 экстрактов камеди. При исследовании IgE 15,6–29,1% экземпляров показали увеличение против различной камеди. В значительном проценте экземпляров, 12,8%, выявлена синхронная продукция IgE-антител против всех 7 протестированных экстрактов.

В целом, процент увеличения IgE-антител против различных экстрактов камеди, за исключением каррагенана, был намного выше, чем для антитела IgG. Результаты текущего исследования показали, что подгруппа здоровых людей, которые продуцировали не только IgG, но также и IgE-антитела против различной камеди, может страдать от латентной пищевой иммунной реактивности и чувствительности. Необходимо дальнейшее исследование клинической значимости камеди и перекрестной реактивности пищевых антител у лиц с клиническими проявлениями.

O.P.

Afghani T, Mansoor H, Syed AN.

Serum IgE levels: an effective diagnostic tool for evaluation and monitoring of orbital fungal granuloma

[Уровни сывороточного IgE: эффективный диагностический инструмент для оценки и контроля за пациентами с грибковой гранулемой орбиты]

J Coll Physicians Surg Pak. 2015 Sep;25(9):671-4. doi: 09.2015/JCPSP.671674.

Целью аналитического исследования, проведенного в Пакистане (Al-Shifa Trust Eye Hospital, Rawalpindi) с июля 2012 по июнь 2013 года, было определение уровней IgE в диагностике и постоперационном мониторинге грибковой гранулемы орбиты.

Исследовались случаи с клинически высоким индексом риска грибковой гранулемы орбиты и 50 здоровых волонтеров в качестве контрольной группы. Пациенты с текущими случаями грибковой гранулемы орбиты, ранее оперированные, и с очень низким уровнем клинической настороженности были исключены из исследования. У всех были определены уровень общего IgE (IU/ml) сыворотки, количество эозинофилов и выполнен кожный прик-тест. Независимый t-тест использо-

вался для сравнения здоровых волонтеров и пациентов с грибковой гранулемой орбиты, доказанной с помощью биопсии.

Повторные проведения дисперсионного анализа использовались для сравнения дооперационного и послеоперационного уровня общего IgE сыворотки пациентов с грибковой гранулемой орбиты, доказанной с помощью биопсии.

Средний уровень общего IgE сыворотки здоровых волонтеров был $208,82 \pm 41,43$ IU/ml. Средний дооперационный уровень IgE гистологически подтвержденных случаев грибковой гранулемы был $1613,72 \pm 282,83$ IU/ml. Уровень общего IgE сыворотки постепенно уменьшался после операции и противогрибкового лечения. Средние уровни IgE сыворотки через 3, 6 и 9

месяцев после операции были $1039,48 \pm 308,40$, $568,77 \pm 162,01$ и $224,92 \pm 51,55$ IU/ml соответственно. Эти тесты показали, что понижение уровня IgE у лиц с грибковой гранулемой, получивших лечение, было статистически значимым ($p < 0,001$).

Таким образом, уровень общего IgE может быть использован в качестве надежного диагностического инструмента и для постоперационного мониторинга пациентов с грибковой гранулемой орбиты.

О.Р.

Реальные возможности современной диагностики аллергии

В.В. Сыров

Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, Москва

The actual allergy diagnostics

V.V. Syrov

This review article describes methods for diagnosing allergies, atopic diseases and drug intolerance, which can be used in ambulatory practice, such as skin prick tests, intradermal tests, patch tests, total IgE, eosinophilia and eosinophil cationic protein, tryptase, specific IgE, molecular allergodiagnosics, basophil activation test. As the representation of diagnostic methods, which are not recommended for use.

В диагностике аллергических заболеваний, которая всегда основывалась в первую очередь на клинических наблюдениях, позволяющих заподозрить тот или иной аллерген в генезе конкретных симптомов поражения органов-мишеней аллергических заболеваний, в последние годы произошла значительная трансформация. Это могло быть достигнуто в связи с введением в практику всё более точных методов *in vitro*, позволяющих использовать самые последние достижения исследований в области иммунологии. Однако многие хорошо изученные методы, доказавшие свою эффективность и достаточную точность, также применяются в алгоритме исследований, позволяющих провести диагностику с максимальной точностью и достоверностью. Не теряют актуальность и привычные для аллергологов методы *in vivo*.

В данной работе сделана попытка представить обзор основных методов диагностики аллергических заболеваний, допустимых к применению в аллергологической практике.

КОЖНЫЕ ТЕСТЫ

Кожные тесты позволяют подтвердить значимость отдельных аллергенов в развитии аллергических заболеваний. Результаты данного вида тестирования необходимо сопоставлять с клиническими и анамнестическими данными, так как положительный кожный тест при отсутствии клинических проявлений не является диагностически значимым. Результаты кожных проб, сопоставленных с клиникой заболевания, позволяют определить показания к аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ).

Противопоказания для проведения кожного тестирования:

- Прием антигистаминных препаратов.
- Прием антидепрессантов.
- Генерализованное поражение кожи.
- Анафилаксия в анамнезе.
- Положительный тест-контроль с физиологическим раствором.
- Выраженный дермографизм.

Кожный прик-тест (скарификационный тест)

Тест уколом или кожный прик-тест (КПТ) используется для выявления сенсibilизации к бытовому, пищевому, сезонным аллергенам и при лекарственной аллергии (стандартизированные концентрации лекарственных препаратов для кожных тестов приведены в таблицах 1–3).

Техника проведения и оценка кожного прик-теста

Тест проводят либо на передней поверхности

предплечья, либо на коже средней части спины. Для проведения КПТ выбирают участок кожи без воспалительных изменений, его предварительно обрабатывают спиртом. Пробы ставятся на расстоянии 2 см одна от другой. Одновременно делают пробу с 1%-ным раствором гистамина (положительный контроль) и пробу с растворителем (отрицательный контроль). Для КПТ используют 3–5%-ные водные экстракты аллергенов, в которые часто добавляют глицерин (для стабильности экстракта). Для выполнения пробы на кожу наносят по 1 капле аллергена. КПТ осуществляется проколом поверхностного слоя кожи специальным ланцетом через каплю аллергена. Прокол не должен вызывать кровотечения. Для каждого прокола используется новый ланцет. После этого аккуратно, с помощью салфетки, аллерген с кожи вытирается, при этом необходимо не допустить перекрёстной контаминации. КПТ можно проводить с помощью фазетов (покрытые аллергеном ланцеты), данная проба проводится без жидких экстрактов аллергенов. Также существует методика прик-прик-тестов (укол от укола), которая применяется для выявления сенсibilизации к овощам и фруктам. Для этого в качестве аллергена используют свежие фрукты и овощи, исследователь делает укол в определенный фрукт или овощ и следом в кожу исследуемого, для исследования используется как мякоть, так и кожура. Если фрукт сухой, то укол осуществляют через физиологический раствор. Оценка тестов осуществляется так же, как и при обычных КПТ. Положительным результатом является возникновение папулы в месте прокола кожи более 3 мм через 15–20 минут.

Результаты этих тестов в большинстве случаев коррелируют с результатами определения специфических IgE в крови методами ИФА (ELISA), RAST. Проведение КПТ, несмотря на появление различных методов диагностики, считается в современной медицине золотым стандартом в выявлении релевантных аллергенов при atopических заболеваниях. Однако КПТ не подходит для диагностики реакции на аспирин, пищевые добавки и на респираторные раздражители, такие как дым или аромат духов. В России и в странах бывшего СССР до настоящего времени используются скарификационные тесты (тесты с нанесением царапин), эти тесты менее достоверны и приносят

большой дискомфорт пациентам, поэтому скарификационные тесты не практикуются в большинстве развитых стран.

Внутрикожный тест

Данный вид исследования в основном используется для диагностики сенсibilизации к лекарственным препаратам (стандартизированные концентрации лекарственных препаратов для кожных тестов приведены в таблицах 1–3), яду перепончатокрылых насекомых, для диагностики аллергического бронхопульмонального аспергиллеза, некоторых инфекционных заболеваний и тогда, когда есть сомнения у доктора после проведения КПТ.

Техника проведения и оценка внутрикожных тестов

Для анализа используются туберкулиновые шприцы с иглой самого маленького диаметра [0,5 мм]. Тест проводится только на передней [ладонной] поверхности предплечья. Область кожи, на которой будет проводиться тест, обрабатывают тампоном со спиртовым раствором. Вводят иглу шприца под углом примерно 15 градусов внутрикожно, при этом кончик иглы срезом должен полностью войти в кожу и быть виден чрескожно, далее медленно надавливают на поршень до образования волдыря диаметром 5 мм, границы волдыря маркируются. В качестве контроля используется физиологический раствор, вводимый по той же методике. Тест оценивают через 20 минут. Нарастание волдыря, отека и покраснения более чем на 3 мм считается положительным результатом.

Внутрикожные тесты являются более чувствительными, чем КПТ, поэтому для их проведения используют концентрацию экстрактов в 100–1000 раз меньшую, в зависимости от вводимого аллергена. Несмотря на то, что прямые сравнения показывают, что внутрикожное тестирование более показательно, чем накожное, есть много факторов, учитывая которые, можно сказать, что КПТ больше подходит для рутинной практики. К этим факторам можно отнести следующие: экономия времени, комфорт и безопасность пациентов, стабильность экстрактов для КПТ (для на кожного тестирования можно использовать экстракт в 50%-ном глицерине, который обеспечивает боль-

шую стабильность, а для внутрикожного тестирования этот разбавитель не используется, так как глицерин может спровоцировать ложноположительные реакции). Несмотря на большую чувствительность внутрикожного тестирования, КПТ коррелирует с клиническими проявлениями аллергии лучше [1].

Аппликационный кожный тест (АТ)

Аппликационный тест, или патч-тест (patch test), применяется для выявления значимых веществ при контактном дерматите, атопическом дерматите, а также при некоторых формах лекарственной непереносимости. Для исследования, как правило, используется стандартный ряд

КОНЦЕНТРАЦИИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КПТ И ВНУТРИКОЖНОГО ТЕСТА [2]

Таблица 1. Концентрации бета-лактамовых антибиотиков для накожного и внутрикожного тестирования

Препараты	Действующие вещества	Концентрация обычная [без разбавления]	Прик тест	Внутрикожный тест	
				Разбавление	Максимальная концентрация
Бета-лактамы антибиотиков	Пенициллолполи-L-лизин	5x10 ⁻⁵ mM	5x10 ⁻⁵ mM	1/1	5x10 ⁻⁵ mM
	Minor determinant mixtur	2x10 ⁻² mM	2x10 ⁻² mM	1/1	2x10 ⁻² mM
	Бензилпенициллин		10.000 UI		10.000 UI
	Амоксициллин	200 mg/mL	20 mg/mL	1/10	20 mg/mL
	Ампициллин		20 mg/mL		20 mg/mL
	Цефалоспорины		2 mg/mL		2 mg/mL

Таблица 2. Концентрация анестезирующих и послеоперационных препаратов для накожного и внутрикожного тестирования

Препараты	Действующие вещества	Неразбавленная концентрация мг/мл	Прик тест мг/мл	Внутрикожный тест	
				Разбавление	Максимальная концентрация мг/мл
Препараты для наркоза	Тиопентал	25	25	1/10	2.5
	Пропофол	10	10	1/10	1
	Кетамин	10	10	1/10	1
	Этомидат	2	2	1/10	0.2
	Мидазолам	5	5	1/10	0.5
	Фентанил	0.05	0.05	1/10	0.005
	Алфентанил	0.5	0.5	1/10	0.05
	Суфентанил	0.005	0.005	1/10	0.0005
	Ремифентанил	0.5	0.5	1/10	0.005
	Морфин	10	1	1/1000	0.01
	Атракуриум	10	1	1/1000	0.01
	Цисатракуриум	2	2	1/100	0.02
	Мивакуриум	2	0.2	1/1000	0.002
	Рокуроний	10	10	1/200	0.05
	Векуроний	4	4	1/10	0.4
	Панкуроний	2	2	1/10	0.2
	Суксаметоний	50	10	1/500	0.1

Таблица 3. Концентрации отдельных препаратов из других классов для накожного и внутрикожного тестирования

Препараты	Действующие вещества	Неразбавленная концентрация мг/мл	Прик тест мг/мл	Внутрикожный тест	
				Разбавление	Максимальная концентрация мг/мл
Антикоагулянты	Гепарины		Неразбавленный	1/10	
	Гепариноиды		Неразбавленный	1/10	
Соли платины	Карбоплатин	10	10	1/10	1
	Оксалиплатин	5	1	1/50	0.1
	Цисплатин	1	1	1/10	0.1
Таксол	Паклитаксел	6	6	1/6	1
	Доцетаксел	10	10	1/10	1
НПВС	Метамизол	400	400	1/1000	0.4
Биологические агенты	Адалинумаб	50	50	1/10	5
	Этанерцепт	50	25	1/10	5
	Инфликсимаб	10	10	1/10	1
	Омализумаб	125	12.5 ug/mL	1/100	1.25 ug/mL
	Ритуксимаб	10	10	1/10	1
	Цетуксимаб	5	5	1/10	0.5
Кортикостероиды	Гидрокортизона фосфат	100	100	1/10	10
	Метилпреднизолон	20	20	1/10	2
	Триамцинолон	40	40	1/10	4
	Будесонид	0,5	0,5		
	Дексаметазон	4	4	1/10	0.4
Другие	Местные анестетики		Неразбавленные	1/10	
	Контрастные препараты содержащие йод		Неразбавленные	1/10	
	Хелаты гадолиния		Неразбавленные	1/10	
	Патент синий		Неразбавленные	1/10	
	Метиленовый синий			1/100	
	Флуоресцеин		Неразбавленный	1/10	
	Блокаторы протонной помпы		40	1/10	4
	Хлоргексидинадиглюканат		5	1/2500	0.002

аллергенов, включающий наиболее распространенные и важные вещества, которые могут вызывать дерматит.

Существует несколько стандартных рядов аллергенов:

1. Европейский стандарт.
2. Международный стандарт.
3. Бельгийский стандарт.
4. Финский стандарт.
5. Финский стандарт серии GIRDCA.

6. Корейский стандарт.

7. Североамериканский стандарт.

8. Североамериканский фото-патч стандарт.

9. Шведский стандарт.

10. Венгерский стандарт.

Большинство химических веществ для АТ смешаны с вазелином и поставляются в шприце. Некоторые растворяют в воде и поставляют в бутылке. Они представляют собой набор в виде пластыря, состоящий из десяти небольших камер

Таблица 4. Стандартный европейский набор аллергенов для АТ

Соединения	Концентрация в % [м/м] в вазелине [в воде] ^а	Концентрация в мг/см ²
Калий бихромат	0.5	0.2
p-фенилендиамин	1.0	0.4
Тиурам смесь	1.0	0.4
TMTM	0.25	0.1
TMTD	0.25	0.1
TETD	0.25	0.1
PTD	0.25	0.1
Неомицин сульфат	20.0	8.0
Хлорид кобальта	1.0	0.4
Бензокаин	5.0	2.0
Сульфата никеля	5.0	2.0
Клиохинол	5.0	2.0
Канифоль	20.0	8.0
Парабены:	16.0	6.4
Метилпарабен	4.0	1.6
Этилпарабен	4.0	1.6
Пропилпарабен	4.0	1.6
Бутилпарабен	4.0	1.6
N-изопропил-N-фенил-4-фенилендиамин	0.1	0.04
Ланолин	30.0	12.0
Меркапто смесь:	2.0	0.8
N-циклогексилбензотиазил сульфенамид	0.5	0.2
Меркаптобензотиазол	0.5	0.2
Дибензотиазилдисульфид дисульфид	0.5	0.2
Морфолинилмеркаптобензотиазол	0.5	0.2
Эпоксидная смола	1.0	0.4
Перуанский бальзам (эфирное масло)	25.0	10.0
4-трет-бутилфенол формальдегидной смолы (смола РТВР)	1.0	0.4
Меркаптобензотиазол	2.0	0.8
Формальдегид	2.0	0.6
Ароматические смеси 1:	8.0	3.2
Коричный спирт	1.0	0.4
Коричный альдегид	1.0	0.4
Гидроксицитронеллаль	1.0	0.4
альфа-амил Цинамал	1.0	0.4
Гераниол	1.0	0.4
Эвгенол	1.0	0.4
Изоэвгенол	1.0	0.4
Эверния сливовая (дубовый мох абсолютный)	1.0	0.4
Сесквитерпеновые лактоны смесь	0.1	0.04
Алантолактон	0.033	0.013
Дегидрокостус лактон и костунолид	0.067	0.027
Кватерний-15	1.0	0.4
Примин	0.01	0.004
Метилхлоризотиазолинон (150 частей на миллион) и Метилизотиазолинон (50 частей на миллион)	0.02	0.006
Будесонид	0.01	0.004
Тиксокортолпивалат	0.1	0.04
Метилдибромоглутаронитрил	0.5	0.2
Ароматические смеси 2:	14.0	5.6
Гидроксиизогексил 3-циклогексен карбоксальдегида	2.5	1.0
Цитраль	1.0	0.4
Фарнезол	2.5	1.0
Кумарин	2.5	1.0
Цитронеллол	0.5	0.2
α-гексил Цинамал	5.0	2.0
Гидроксиизогексил 3-циклогексен карбоксальдегида	5.0	2.0
Метилизотиазолинон	0.20 ^а	0.06

PTD – дипентаметилениурам дисульфид; TETD – тетраэтилтиурамдисульфид; TMTD – тетраметилтиурамдисульфид; TMTM – тетраметилтиурамдисульфид моносульфид; а – растворенные в воде

для аллергенов на бумаге, обработанной гипоаллергенным клеем. Сами камеры, круглой или квадратной формы, выполнены из металла или пластика.

Техника проведения аппликационного теста

Небольшим количеством аллергенов на основе вазелина тщательно заполняют камеры. Жидкие растворы аллергенов наносят на фильтровальную бумагу, помещенную в камеру. Пластырь с камерами приклеивают к коже верхней части спины; в некоторых случаях их дополнительно закрепляют гипоаллергенной лентой. Каждый блок тщательно маркируют. Пластыри, как правило, устанавливают на 48 часов. Оценку тестов проводят после удаления пластыря и еще раз примерно через два дня. Европейский стандартный набор для АТ приведен в таблице 4.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАРКЕРОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ

Содержание в крови IgE-антител (общий IgE)

Поскольку atopические заболевания, как правило, связаны с IgE-опосредованными реакциями, довольно часто повышается уровень общего IgE. Однако этот показатель может быть увеличен при других состояниях, например: гипер-IgE-синдром, селективный IgA-дефицит, паразитарные инвазии и другие заболевания. Поэтому определение общего IgE не является специфическим маркером диагностики аллергического заболевания. Данный вид обследования используется, например, для определения эффективности терапии при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе, для подбора дозы омализумаба при лечении atopической астмы. Отсутствие повышенного уровня общего IgE также не может исключить наличие аллергической реакции.

Выявление эозинофилии и эозинофильного катионного белка (ЭКБ)

Выявление эозинофилов и ЭКБ (один из основных медиаторов эозинофилов) в различных жидкостях организма может быть очень полезно для диагностики различных аллергических заболеваний, например наличие эозинофилов в назальном

секрете высоко коррелирует с диагнозом аллергического ринита [3], в бронхо-альвеолярной жидкости – с бронхиальной астмой [4], в промывной жидкости из тонкой и толстой кишки – с пищевой аллергией [5].

Несмотря на важную роль эозинофилов и эозинофильного катионного белка в аллергическом воспалении, определение повышенного уровня этих маркеров в крови далеко не всегда свидетельствует об аллергии. Эозинофилия и повышение ЭКБ может также наблюдаться при следующих заболеваниях: иммунодефициты, паразитарные инвазии, заболевания кожи, заболевания желудочно-кишечного тракта. Однако определение уровня ЭКБ в крови может коррелировать с активностью астмы [6] и аллергического ринита [7], и в комплексе с другими методами может использоваться в диагностике аллергических реакций

Определение триптазы

Несмотря на то, что уровни триптазы могут повышаться при различных аллергических заболеваниях, определение этого маркера в большинстве случаев используется для диагностики анафилаксии и системного мастоцитоза [9, 10]. Тем не менее определение триптазы в назальном секрете коррелирует с проявлениями аллергического ринита [3], определение в крови коррелирует с крапивницей, ангионевротическим отеком, также уровни триптазы повышаются при аллергических реакциях на укус перепончатокрылых насекомых и аллергических реакциях на лекарственные средства [8]. Повышение бета-формы триптазы, тем более в течение четырех часов после анафилактической реакции, является маркером анафилаксии, и это факт важен, например, для дифференциальной диагностики с кардиогенным шоком и другими анафилактоидными реакциями [11].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АЛЛЕРГЕНОВ

Определение специфических IgE

Определение уровней специфических IgE в сыворотке крови используется для выявления сенсибилизации к бытовым, пылевым, грибковым, пищевым и лекарственным аллергенам. Метод основан на инструментальной оценке взаи-

модействия комплексов иммунореагентов – антигенов и антител IgE с использованием индикаторной метки (изотопной, ферментной, флюоресцентной и др.) с помощью RAST (радиоаллергосорбентного теста) и иммуноферментного анализа (ИФА твердофазного – ELISA). После внедрения метода ELISA метод RAST практически не используется. Так же, как и с КПТ, необходимо учитывать клиническую картину и анамнез болезни, так как положительные результаты тестирования при отсутствии клинических проявлений не являются значимыми. Также необходимо учитывать, что определение уровня специфических IgE не имеет ни прогностического, ни диагностического значения в качестве скрининга у новорожденных и для оценки риска развития анафилактических реакций на яд насекомых и пенициллины. Титр специфических IgE не связан с выраженностью клинических проявлений. Выраженность симптомов аллергии также зависит от:

- способности медиаторов аллергии к высвобождению;
- ответа органа-мишени на действие медиаторов;
- неспецифической гиперчувствительности.

К позитивным свойствам метода относятся:

- безопасность (исследование проводится *in vitro*, что исключает риск развития нежелательных эффектов у пациента);
- на результаты тестирования не влияет прием лекарственных средств;
- тест можно проводить при любом состоянии пациента;
- исследованием можно уточнять сомнительные результаты кожного тестирования.

Негативные свойства метода:

- большая стоимость по сравнению с КПТ;
- меньшая чувствительность по сравнению с КПТ;
- отсроченность в получении результатов исследования по сравнению с КПТ;
- невозможность диагностировать реакции на аллергены небелковой природы.

Данный метод исследования, безусловно, показан:

1. Пациентам, у которых есть противопоказания для проведения кожных тестов (см. выше).
2. Пациентам, у которых есть противоречие между результатами кожных тестов, клиникой заболевания и анамнезом болезни.

3. Пациентам, у которых в анамнезе были выявлены анафилактические реакции.

Молекулярная аллергодиагностика (МА)

В последнее время появляется все больше данных об эффективности молекулярной аллергодиагностики.

Для данного метода исследования применяются следующие термины.

1. Мажорные аллергены (major allergens) – это доминантные антигенные детерминанты в составе аллергена, которые представлены в нем в наибольшем количестве, наиболее крупные и наиболее иммуногенные. Как правило, они устойчивы к нагреванию.
2. Минорные аллергены (minor allergens) – антигенные детерминанты в составе аллергена, которые содержатся в меньшем количестве, но встречаются часто и в других аллергенах, обеспечивая перекрестную аллергию. Они более мелкие по размеру и менее иммуногенные. Обычно эти аллергены неустойчивы к нагреванию.
3. Рекомбинантные аллергены (recombinant allergens) в противоположность натуральным (natural allergens) – это искусственно созданные детерминанты.

Метод основан на определении специфических IgE не к экстрактам аллергенов, а к очищенным натуральным или рекомбинантным аллергенным молекулам. МА позволяет отличить истинную сенсibilизацию от перекрестной реактивности у пациентов с множественной гиперчувствительностью, и в некоторых случаях оценить риск развития системных реакций на аллерген.

Отличие истинной сенсibilизации от перекрестной реактивности очень важно учитывать при назначении аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). Например, если у пациента по результатам КПТ и/или по результатам определения специфических IgE установлена сенсibilизация к аллергенам пыльцы березы и злаковых трав, это может быть связано с перекрестной реакцией на аллергены, которые, помимо основных молекул, находятся в аллергенных экстрактах [12, 13]. Таким белком в подобной ситуации является профилин березы [Bet v 2], который очень похож по своей структуре на профилин трав (Phl p 12). Таким образом, если в результате молекулярной

диагностики выявится сенсibilизация к основному (мажорному) аллергену пыльцы березы (Bet v 1) и одновременно к не основному (минорному) профилину трав [Phl p 12], АСИТ следует проводить исключительно аллергеном пыльцы березы.

Также с помощью МА можно распознать такие довольно часто встречающиеся перекрестные реактивности, как:

1. Перекрестная реактивность между аллергенными молекулами из близкородственных видов (например, между аллергенами различных видов трав или между аллергенами различных видов клещей).
2. Перекрестная реактивность белков с похожими функциями из дальнеродственных видов, которые принадлежат к одному белковому семейству (например члены белкового семейства тропомиозинов, такие как Der p 10 клеща домашней пыли и Penh 1 черной тигровой креветки).

Благодаря МА, также можно оценить риск развития аллергических реакций при пищевой аллергии. Продукты питания могут содержать различные аллергенные молекулы, как термостабильные, так и чувствительные к нагреванию. Лабильные молекулы, как правило, вызывают оральные симптомы и, если они термически обработаны, аллергическая реакция в большинстве случаев не возникает. С другой стороны, кроме оральных симптомов стабильные аллергены могут вызывать системные проявления. Например, высокий уровень сенсibilизации к овомукоиду (Gal d 1), говорит о том что высока вероятность развития аллергической реакции на яйца, включая жареные и вареные, а если такой сенсibilизации не выявлено, то реакции на термически обработанные яйца скорее всего не будет [14].

На сегодняшний день доступно около 130 аллергенных молекул для молекулярной аллергологической диагностики, и число этих молекул будет расти.

ТЕСТ АКТИВАЦИИ БАЗОФИЛОВ (ТАБ)

Несмотря на довольно большое количество методов диагностики аллергии, далеко не всегда удастся однозначно понять, есть ли реакция на аллерген или нет, например выявление аллергии на лекарства и пищевые добавки во многих случаях сводится к проведению небезопасных прово-

кационных тестов. Для данной проблемы может быть полезен тест активации базофилов (ТАБ). Этот метод диагностики, по сути, является провокационным тестом в пробирке.

Базофилы играют важную роль в развитии аллергической реакции немедленного типа. При контакте аллергенов с молекулами IgE на базофилах развивается каскад ферментных реакций, приводящий к высвобождению медиаторов воспаления из гранул базофилов. Данный процесс может происходить при так называемой псевдоаллергической реакции, т.е. без участия IgE антител. Псевдоаллергические реакции по клинической симптоматике очень похожи на IgE-опосредованные, но отличаются по механизму развития. Они не связаны с выработкой антител или участием сенсibilизированных лимфоцитов, в патогенезе этих реакций выделяют только две стадии – патохимическую и патофизиологическую. В псевдоаллергических реакциях активация базофилов происходит посредством триггерных механизмов, например:

- 1) за счет активации комплемента;
- 2) за счет чувствительности, опосредованной IgG или ауто-IgE-антителами;
- 3) за счет прямой активации базофилов [15].

Тесты активации базофилов известны уже достаточно давно. Однако в широкой практике они практически не применялись из-за низкой чувствительности и сомнительной специфичности. С открытием специфических маркеров активации (например CD63), уникальных маркеров базофильных гранулоцитов, а также с применением проточной цитометрии данный метод исследования стал более точным и специфичным, что позволяет использовать его довольно широко.

Использование ТАБ при выявлении лекарственной непереносимости

Чувствительность ТАБ в диагностике лекарственной аллергии в среднем составляет около 50%, а специфичность – до 93% [16]. В частности, показана хорошая чувствительность и специфичность ТАБ для лекарственных препаратов: бета-лактамы антибиотиков [17–19], миорелаксанты [20–22], хинолоны [23, 24], контрастные препараты [24, 25], пиразолон [26, 27]. При отрицательных результатах теста снижается риск системных реакций при проведении провокационных тестов,

это показано на примере исследования реакции на хинолоны [24]. ТАБ может быть особенно полезен при исследовании перекрестной реакции на миорелаксанты, для выявления неопасных веществ [28]. Тест также может использоваться для выявления реактогенности на: карбопластин [29], хлоргексидин [30], атропин [31], глатиромерацетат [32], метилпреднизолон [26], желатин, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксилэтилкрахмал, опиаты [33] и бычий сывороточный альбумин [34].

Важно понимать, что отрицательный результат теста не исключает реакцию на метаболиты данного препарата.

Использование ТАБ при диагностике пищевой аллергии

Чувствительность ТАБ в диагностике пищевой аллергии колеблется от 77% до 98%, специфичность – в диапазоне 75–100%. ТАБ в проведенных исследованиях был более точным, чем кожные прик-тесты и исследования специфических IgE [35–37].

Тест активации базофилов улучшает диагностику пищевой непереносимости и значительно снижает потребность в проведении провокационных тестов [37].

Использование ТАБ при диагностике аллергии на яд перепончатокрылых насекомых

Чувствительность ТАБ при диагностике аллергии на яды перепончатокрылых насекомых составляет 85–100%, специфичность – 83–100% [38–41]. У 4–6% пациентов, имеющих в анамнезе системные реакции после укусов перепончатокрылых насекомых, наблюдаются отрицательные результаты кожного тестирования и не определяется повышенное содержание специфических IgE к яду насекомых. Тест активации базофилов позволяет выявить около двух третей этих пациентов [42–44].

Использование ТАБ при диагностике ингаляционной аллергии

Для диагностики сенсibilизации на ингаляционные аллергены, как правило, достаточно проведения кожных тестов, выявления специфических IgE и сопоставления результатов с клиническими проявлениями. Однако для пациентов с локальным аллергическим ринитом, при котором

данные тесты отрицательны, ТАБ может быть полезен [45]. Также данный тест может использоваться для оценки эффективности анти IgE терапии [46, 47], АСИТ, что было показано на пациентах, получающих АСИТ аллергенами пыльцы березы [48, 49] и тимopheевки [50, 51].

При проведении ТАБ необходимо учитывать, что прием антигистаминных препаратов не влияет на его результаты [52, 53], в то время как приема системных кортикостероидов [52] и циклоспорина А [54] следует избегать. Также следует учитывать, что у пациентов с системным мастоцитозом (с повышенным уровнем триптазы в сыворотке) результаты диагностики аллергической реакции на яд перепончатокрылых насекомых с помощью ТАБ могут быть неоднозначны [55]. Исследование более достоверно, если проводится не позднее одного года после эпизода воздействия значимого аллергена [56–58]. Взятую для исследования кровь необходимо обработать не позднее 24 часов после взятия [59], так как базофилы могут потерять реактивность.

МЕТОДЫ, НЕ РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИИ

Не рекомендуется использовать следующие тесты для диагностики аллергии в связи с тем, что их механизмы не объяснены, а эффективность не доказана [60, 61]:

- определение высвобождения гистамина из базофилов/активация;
- стимуляция лимфоцитов;
- термография лица;
- исследование желудочного сока;
- эндоскопическая провокация аллергеном;
- исследование волос;
- прикладная кинезиология;
- провокация нейтрализации;
- определение специфических IgG4/IgG;
- определение специфических IgE в каловых массах;
- тест цитотоксичности;
- электродермальный тест [Вега];
- исследование высвобождения медиаторов [LEAP диета].

ВЫВОДЫ

Важно понимать, что при диагностике аллергии основным критерием является клиническая

картина и анамнез заболевания. Положительные результаты исследований в отрыве от клинической картины не информативны. Самым частым исследованием в диагностике значимых аллергенов остается КППТ. Несмотря на высокий уровень доказательности диагностики аллергии, далеко не у всех больных удастся достоверно выявить релевантные аллергены. К сожалению, для пищевой сенсibilизации и аллергии на лекарственные средства золотым стандартом остаются опасные для жизни и дорогостоящие провокационные тесты. Исходя из этого, актуальность поиска новых методов диагностики и необходимость доработки существующих по-прежнему сохраняется.

Исходя из доступности, воспроизводимости и информативности исследований, можно построить предположительный алгоритм последовательности аллергологического исследования.

1. КППТ.

2. В случае диагностики лекарственной непереносимости и аллергии на яд перепончатокрылых насекомых проводятся внутрикожные тесты.

3. В случае сомнительных результатов внутрикожных тестов с лекарственными препаратами и в случае диагностики контактного дерматита – патч-тесты.

4. В случае невозможности проведения КППТ или сомнительных результатов использовать определение специфических IgE в сыворотке крови.

5. В случае полисенсibilизации, для исключения перекрестов использовать определение специфических IgE в сыворотке крови к аллергокомпонентам.

6. В случае, когда все вышеописанные методы диагностики не позволили выявить значимый фактор, использовать ТАБ.

7. В случае, когда и использование ТАБ не привело к внятным результатам, использовать провокационные тесты.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Disease Summaries Allergy Diagnostic Testing Updated: July 2014 Originally posted: November 2007* Dr. John Oppenheimer Director of Clinical Research, Pulmonary and Allergy Associates Denville, NJ, USA Prof. Stephen Durham Department Allergy and Respiratory Medicine, Imperial College, London, UK Dr. Harold Nelson National Jewish Medical and Research Center Denver, CO, USA Dr. Ole D. Wolthers Clinical Institute, Health, Aarhus University Asthma and Allergy Clinic, Children's Clinic Randers Randers, Denmark.
2. Brockow K., Garvey L.H., Aberer W., Atanaskovic-Markovic M., Barbaud A., Bilo M.B., Bircher A., Blanca M., Bonadonna B., Campi P., Castro E., Cernadas J.R., Chiriac A.M., Demoly P., Grosber M., Gooi J., Lombardo C., Mertes P.M., Mosbech H., Nasser S., Pagani M., Ring J., Romano A., Scherer K., Schnyder B., Testi S., Torres M., Trautmann A., Terreehorst I. on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper // *Allergy*. 2013; 68: 702–712.
3. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1994 Nov-Dec;45(6):437-40. [Diagnosis of allergic rhinitis by determining of tryptase and eosinophil cationic protein in nasal secretions]. Rasp G.I., Bujna J.
4. Gerald C.-H. Koha, Lynette P.C. Shekb, Daniel Y.T. Gohb, Hugo van Beverb, David S.-Q. Koha. Eosinophil cationic protein: Is it useful in asthma? A systematic review // *Respiratory Medicine*. 2007. April. Vol. 101, Issue 4. P. 696–705.
5. Schwab D., Raithel M., Klein P., Winterkamp S., Weidenhiller M., Radespiel-Troeger M., Hochberger J., Hahn E.G. Immunoglobulin E and eosinophilic cationic protein in segmental lavage fluid of the small and large bowel identify patients with food allergy // *Am J Gastroenterol*. 2001;96(2):508.
6. Samarai A., al-Obaidi A., al-Janabi J., al-Samarai A. Role of Eosinophil Cationic Protein in Asthma and Confounding Factors // *The Internet Journal of Asthma, Allergy and Immunology*. 2008. Vol. 7, N. 2.
7. Beppu T.I., Ohta N., Gon S., Sakata K., Inamura K., Fukase S., Kimura Y., Koike Y. Eosinophil and eosinophil cationic protein in allergic rhinitis // *Acta Otolaryngol Suppl.* 1994;511:221–3.
8. Aberer E., 1, Savic S., 1, Bretterklieber A., 1, Reiter H., 1, Berghold A., 2, and Aberer W., 1. (1: Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Graz, and 2: Institute for Medical Informatics, Statistics and Documentation, Medical University of Graz, Graz, Austria) Disease spectrum in patients with elevated serum tryptase

- levels // *Australasian Journal of Dermatology*. (2015) 56, 7–13.
9. Schwartz L.B. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006. Aug;26(3):451–63.
 10. Payne V.I., Kam P.C. Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance // *Anaesthesia*. 2004. Jul;59(7):695–703.
 11. Saitoh J.I., Mitsuhata H., Horiguchi Y., Saitoh K., Fukuda H., Shimizu R. Usefulness of measurement of mast cell tryptase for differential diagnosis of anaphylaxis and anaphylactoid reaction // *Masui*. 1995. Sep;44(9):1265–8.
 12. Weber R.W. Cross-reactivity of pollen allergens: impact on allergen immunotherapy // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007. Sep;99(3):203–11; quiz 212–3, 231.
 13. Santos A.I., van Ree R. Profilins: mimickers of allergy or relevant allergens? // *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155(3):191–204. doi: 10.1159/000321178. Epub 2011. Feb 2.
 14. Caubet J.C.I., Kondo Y., Urisu A., Nowak-W grzyn A. Molecular diagnosis of egg allergy // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011. Jun;11(3):210–5.
 15. Genovese A., Stellato C., Marsella C.V., Adt M., Marone G. Role of mast cells, basophils and their mediators in adverse reactions to general anesthetics and radiocontrast media // *Int Arch Allergy Immunol*. 1996;110:13–22.
 16. Hoffmann H.J., Santos A.F., Mayorga C., Nopp A., Eberlein B., Ferrer M., Rouzaire P., Ebo D.G., Sabato V., Sanz M.L., Pecaric-Petkovic T., Patil S.U., Hausmann O.V., Shreffler W.G., Korosec P., Knol E.F. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease // *Allergy*. 2015; 70:1393–1405.
 17. Eberlein B., Leon Suarez I., Darso U., Rueff F., Behrendt H., Ring J. A new basophil activation test using CD63 and CCR3 in allergy to antibiotics // *Clin Exp Allergy*. 2010;40:411–418.
 18. Sanz M.L., Gamboa P.M., Antepara I., Uasuf C., Vila L., Garcia-Aviles C. et al. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics // *Clin Exp Allergy*. 2002;32:277–286.
 19. Torres M.J., Padial A., Mayorga C., Fernandez T., Sanchez-Sabate E., Cornejo-Garc a J.A. et al. The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to betalactams // *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1768–1775.
 20. Abuaf N., Rajoely B., Ghazouani E., Levy D.A., Pecquet C., Chabane H. et al. Validation of a flow cytometric assay detecting in vitro basophil activation for the diagnosis of muscle relaxant allergy // *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:411–418.
 21. Monneret G., Benoit Y., Debard A.L., Gutowski M.C., Topenot I., Bienvenu J. Monitoring of basophil activation using CD63 and CCR3 in allergy to muscle relaxant drugs // *Clin Immunol*. 2002;102:192–199.
 22. Ebo D.G., Bridts C.H., Hagendorens M.M., Mertens C.H., De Clerck L.S., Stevens W.J. Flow-assisted diagnostic management of anaphylaxis from rocuronium bromide // *Allergy*. 2006;61:935–939.
 23. Aranda A., Mayorga C., Ariza A., Dona I., Rosado A., Blanca-Lopez N. et al. In vitro evaluation of IgE-mediated hypersensitivity reactions to quinolones // *Allergy*. 2011;66:247–254.
 24. Rouzaire P., Nosbaum A., Denis L., Bienvenu F., Berard F., Cozon G. et al. Negativity of the basophil activation test in quinolone hypersensitivity: a breakthrough for provocation test decision-making // *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157:299–302.
 25. Pinnobphun P., Buranapraditkun S., Kampitak T., Hirankarn N., Klaewsongkram J. The diagnostic value of basophil activation test in patients with an immediate hypersensitivity reaction to radiocontrast media // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106:387–393.
 26. Gomez E., Blanca-Lopez N., Torres M.J., Requena G., Rondon C., Canto G. et al. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrone: value of basophil activation test in the identification of patients. // *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1217–1224.
 27. Gamboa P.M., Sanz M.L., Caballero M.R., Antepara I., Urrutia I., Jauregui I. et al. Use of CD63 expression as a marker of in vitro basophil activation and leukotriene determination in metamizol allergic patients. // *Allergy*. 2003;58:312–317.
 28. Ebo D.G., Venemalm L., Bridts C.H., Degerbeck F., Hagberg H., de Clerck L.S. et al. Immunoglobulin E antibodies to rocuronium: a new diagnostic tool // *Anesthesiology*. 2007;107:253–259.
 29. Iwamoto T., Yuta A., Tabata T., Sugimoto H., Gabazza E.C., Hirai H. et al. Evaluation of basophil

- CD203c as a predictor of carboplatin-related hypersensitivity reaction in patients with gynecologic cancer // *Biol Pharm Bull.* 2012;35:1487–1495.
30. Ebo D.G., Bridts C.H., Stevens W.J. IgE-mediated anaphylaxis from chlorhexidine: diagnostic possibilities // *Contact Dermatitis.* 2006;55:301–302.
 31. Cabrera-Freitag P., Gastaminza G., Goikoetxea M.J., Lafuente A., de la Borbolla J.M., Sanz M.L. Immediate allergic reaction to atropine in ophthalmic solution confirmed by basophil activation test // *Allergy.* 2009;64:1388–1389.
 32. Soriano Gomis V., Perez Sempere A., Gonzalez Delgado P., Sempere J.M., Niveiro Hernandez E., Marco F.M. Glatiramer acetate anaphylaxis: detection of antibodies and basophil activation test // *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22:65–66.
 33. Leysen J., de Witte L., Sabato V., Faber M., Hagendorens M., Bridts C. et al. IgE-mediated allergy to pholcodine and cross-reactivity to neuromuscular blocking agents: lessons from flow cytometry // *Cytometry B Clin Cytom.* 2013;84:65–70.
 34. Hausmann O.V., Gentinetta T., Bridts C.H., Ebo D.G. The basophil activation test in immediate-type drug allergy // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29:555–566.
 35. Ocmant A., Mulier S., Hanssens L., Goldman M., Casimir G., Mascart F. et al. Basophil activation tests for the diagnosis of food allergy in children // *Clin Exp Allergy.* 2009;39:1234–1245.
 36. Rubio A., Vivinus-Nebot M., Bourrier T., Saggio B., Albertini M., Bernard A. Benefit of the basophil activation test in deciding when to reintroduce cow's milk in allergic children // *Allergy.* 2011;66:92–100.
 37. Santos A.F., Douiri A., Becares N., Wu S-Y., Stephens A., Radulovic S. et al. Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children // *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:645–52.
 38. Sainte-Laudy J., Sabbah A., Drouet M., Lauret M.G., Loiry M. Diagnosis of venom allergy by flow cytometry. Correlation with clinical history, skin tests, specific IgE, histamine and leukotriene C4 release // *Clin Exp Allergy.* 2000;30:1166–1171.
 39. Sturm G.J., Bohm E., Trummer M., Weiglhofer I., Heinemann A., Aberer W. The CD63 basophil activation test in Hymenoptera venom allergy: a prospective study // *Allergy.* 2004;59:1110–1117.
 40. Erdmann S.M., Sachs B., Kwiecien R., MollSłodowy S., Sauer I., Merk H.F. The basophil activation test in wasp venom allergy: sensitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy // *Allergy.* 2004;59:1102–1109.
 41. Eberlein-König B., Varga R., Mempel M., Darso U., Behrendt H., Ring J. Comparison of basophil activation tests using CD63 or CD203c expression in patients with insect venom allergy // *Allergy.* 2006;61:1084–1085.
 42. Ebo D.G., Hagendorens M.M., Bridts C.H., de Clerck L.S., Stevens W.J. Hymenoptera venom allergy: taking the sting out of difficult cases // *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17:357–360.
 43. Korosec P., Erzen R., Silar M., Bajrovic N., Kopac P., Kosnik M. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results // *Clin Exp Allergy.* 2009;39:1730–1737.
 44. Korosec P., Silar M., Erzen R., Celesnik N., Bajrovic N., Zidarn M. et al. Clinical routine utility of basophil activation testing for diagnosis of hymenoptera-allergic patients with emphasis on individuals with negative venom-specific IgE antibodies // *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161:363–368.
 45. Gomez E., Campo P., Rondón C., Barrionuevo E., Blanca-Lopez N., Torres M.J. et al. Role of the basophil activation test in the diagnosis of local allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:975–976.
 46. Nopp A., Johansson S.G.O., Ankerst J., Bylin G., Cardell L.O., Gronneberg R. et al. Basophil allergen threshold sensitivity: a useful approach to anti-IgE treatment efficacy evaluation // *Allergy.* 2006;61:298–302.
 47. Johansson S.G.O., Nopp A., Oman H., Ankerst J., Cardell L.O., Gronneberg R. et al. The size of the disease relevant IgE antibody fraction in relation to 'total-IgE' predicts the efficacy of anti-IgE (Xolair) // *Allergy.* 2009 Oct;64(10):1472–7.
 48. Ceuppens J.L., Bullens D., Kleinjans H., van der Werf J. PURETHAL Birch Efficacy Study Group. Immunotherapy with a modified birch pollen extract in allergic rhinoconjunctivitis: clinical and immunological effects // *Clin Exp Allergy.* 2009;39:1903–1909.
 49. Lalek N., Kosnik M., Silar M., Korosec P. Immunoglobulin G-dependent changes in basophil allergen threshold sensitivity during birch pollen

- immunotherapy // *Clin Exp Allergy*. 2010;40:1186–1193.
50. Schmid J.M., Wurtzen P.A., Dahl R., Hoffmann H.J. Early improvement in basophil sensitivity predicts symptom relief with grass pollen immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:741–744.
 51. Nopp A., Cardell L.O., Johansson S.G.O., Oman H. CD-sens: a biological measure of immunological changes stimulated by ASIT // *Allergy*. 2009;64:811–814.
 52. Sturm G.J., Kranzelbinder B., Sturm E.M., Heinemann A., Groselj-Strele A., Aberer W. The basophil activation test in the diagnosis of allergy: technical issues and critical factors // *Allergy*. 2009;64:1319–1326.
 53. Sturm E.M., Kranzelbinder B., Heinemann A., Groselj-Strele A., Aberer W., Sturm G.J. CD203c-based basophil activation test in allergy diagnosis: characteristics and differences to CD63 upregulation // *Cytometry B Clin Cytom*. 2010;78:308–318.
 54. Iqbal K., Bhargava K., Skov P.S., Falkencrone S., Grattan C.E. A positive serum basophil histamine release assay is a marker for ciclosporin-responsiveness in patients with chronic spontaneous urticaria // *Clin Transl Allergy*. 2012;2:19.
 55. Bidad K., Nawijn M.C., van Oosterhout A.J.M., van der Heide S., Elberink JNGO. Basophil activation test in the diagnosis and monitoring of mastocytosis patients with wasp venom allergy on immunotherapy // *Cytometry B Clin Cytom*. 2014;86:183–190.
 56. Kvedariene V., Kamey S., Ryckwaert Y., Rongier M., Bousquet J., Demoly P. et al. Diagnosis of neuromuscular blocking agent hypersensitivity reactions using cytofluorimetric analysis of basophils // *Allergy*. 2006;61:311–315.
 57. Fernandez T.D., Torres M.J., Blanca-Lopez N., Rodriguez-Bada J.L., Gomez E., Canto G. et al. Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins // *Allergy*. 2009;64:242–248.
 58. Gomez E., Blanca-Lopez N., Torres M.J., Requena G., Rondon C., Canto G. et al. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrone: value of basophil activation test in the identification of patients // *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1217–1224.
 59. Sousa N., Martinez-Aranguren R., Fernandez-Benitez M., Ribeiro F., Sanz M.L. Comparison of basophil activation test results in blood preserved in acid citrate dextrose and EDTA // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20:535–536.
 60. *Annals of allergy, asthma, & immunology*, March 2008. Vol. 100, Number 3, Supplement 3. Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter.
 61. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. December 2010. Vol. 126, Issue 6, Supplement, P. S1–S58. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. ■

Современные представления о формировании оральной толерантности (Часть 1)

Ю.С. Смолкин, Е.А. Грищенко

Кафедра аллергологии и клинической иммунологии ГОУ ИПК ФМБА
Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, Москва

Modern ideas about the formation of oral tolerance

Y.S. Smolkin, E.A. Grishchenko

Healthy individuals are constantly being exposed to nonself proteins yet do not elicit pathogenic responses, whereas those with allergies do. At the heart of these differences is the formation of tolerance. For patients with food allergy is most important oral tolerance.

Oral tolerance can be defined as the antigen-specific suppression of cellular and/or humoral immune responses following preceding oral exposure to the antigen. Tolerance can develop naturally or be acquired through therapeutic intervention (AIT). Why allergies naturally resolve in some individuals but not others is unclear.

This paper discusses the main factors and mechanisms involved in the formation of oral tolerance, in the breaking on the development of food allergies.

ВВЕДЕНИЕ

Здоровые люди постоянно подвергаются воздействию чужеродных белков, при этом иммунный ответ у них не возникает в отличие от людей, страдающих аллергией [1]. Краеугольным камнем данных различий является формирование толерантности.

Выделяют несколько видов толерантности (схема). С точки зрения базисной иммунологии, термин «толерантность» означает состояние неответа адаптивной иммунной системы на специфический антиген. Развитие иммунологической толерантности важно не только для предотвращения формирования аутоиммунных реакций, но и для предупреждения развития иммунного ответа против безвредных аллергенов окружающей среды или условно-патогенных микроорганизмов [2].

Толерантность, определяемая как потеря реактивности к антигену или аллергену (клиническая толерантность), – это постоянное иммунологическое состояние, при котором нечастое или повторяющееся воздействие антигена не приводит к развитию аллергической реакции (van Wijk, Knipfels, 2007) [3]. Например, у человека, имеющего толерантность к арахису, клинические симптомы не разовьются, несмотря на частоту и количество его потребления [2].

Считается, что обычно клиническая толерантность зависит от иммунологической, однако в основе данных процессов могут лежать разные механизмы. Например, в основе клинической

толерантности могут быть изменения со стороны как врожденной, так и адаптивной иммунной системы, в то время как механизмы иммунологической толерантности подразумевают вовлечение только адаптивной иммунной системы [2].

Клиническая толерантность может быть естественной и индуцированной (например, вызванной аллерген-иммунотерапией, АИТ). У большинства людей клиническая толерантность развивается естественным путем. Стоит отметить, что естественная толерантность может развиваться на фоне уже имеющейся сенсibilизации [2].

Оральную толерантность можно определить как антиген-специфическую супрессию клеточного и/или гуморального иммунного ответа после предшествующего воздействия антигена пероральным путем (Faria, Weiner, 2005) [4]. Так, предварительное воздействие антигена через желудочно-кишечный тракт часто приводит к снижению реактивности к последующим местным или системным воздействиям того же антигена. В этом отношении применение термина «мукозальная (а не оральная) толерантность» предпочтительнее, поскольку более четко отражает значение мукозальной иммунной системы для данного процесса. Тем не менее оральная толерантность стала первым феноменом, описанным в рамках иммунных реакций подобного типа (Chase, 1946) [5].

В настоящей работе рассматриваются основные факторы и механизмы, участвующие в формировании оральной толерантности, в преломлении на развитие пищевой аллергии.

Схема 1. *Виды толерантности (адаптировано из T.P. Moran, A.W. Burks. Is Clinical Tolerance Possible after Allergen Immunotherapy? // Curr Allergy Asthma Rep. 2015;15:23)*



ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ ТОЛЕРАНТНОСТИ

Механизмы развития естественной толерантности понятны не до конца. Имеющиеся данные преимущественно получены из исследований пациентов, получающих АИТ или подвергшихся естественному воздействию высоких доз аллергенов (например, пчеловоды и владельцы кошек) [2].

Почему у некоторых пациентов с аллергией толерантность формируется естественным путем, а у других нет, остается неясным, но в этот процесс может быть вовлечена индукция аллерген-специфических Treg-клеток и снижение продукции специфического IgE [2].

В формировании оральной толерантности к безвредным антигенам, присутствующим в рационе, участвуют различные факторы, к которым относятся сроки введения в рацион твердой пищи, доза антигена, пути поступления антигена в процессе сенсибилизации, условно-патогенные бактерии кишечника, неэффективность индукции Treg-клеток [3]. Определенное значение для развития толерантности имеет состав антигена: растворимые антигены более толерогенны, чем антигены, поступающие в нерастворенном виде [6].

Среди факторов, которые, как предполагается, вносят вклад в способность желудочно-кишечного тракта развивать оральную толерантность, выделяют физические барьеры, процесс пищеварения, определенные клетки иммунной системы и иммунную регуляцию [1].

Иммунные механизмы толерантности могут варьировать в зависимости от места воздействия аллергена. Так, иммуносупрессивный цитокин TGF- β необходим для развития толерантности, индуцированной на поверхности слизистых, но не кожи [2].

Развитие оральной толерантности к пищевому аллергену подразумевает ранние изменения на уровне слизистой кишечника. Первоначально существует необходимость в установлении в кишечнике местной иммуносупрессорной среды, обусловленной такими иммуномодулирующими цитокинами, как IL-10 и TGF- β , которые неспецифически контролируют воспаление. В последующем данная среда способствует развитию регулируемого системного иммунного ответа и дифференцировке антиген-специфиче-

ских CD4+CD25+FoxP3+ Treg-клеток, необходимых для иммунного гомеостаза в кишечнике [7].

Оральная толерантность характеризуется делецией или супрессией антиген-специфических T-клеток и продукцией Treg-клеток, которые подавляют воспалительный ответ на полезные антигены [8].

На развитие толерантности влияет доза аллергена. Предполагается, что толерантность, развивающаяся после воздействия высоких доз аллергена, связана с индукцией продуцирующих IL-10 Treg-клеток и продукцией блокирующих аллерген-специфических IgG4. Развитие толерантности на низкие дозы аллергена может быть связано с различными механизмами, например, с внетимической экспрессией Treg-клетками фактора транскрипции FoxP3 [2].

В одном из исследований показано, что клиническое улучшение симптомов у пациентов с аллергией на куриные яйца было ассоциировано с увеличением специфических IgG4 и снижением специфических IgE к OVA (Lemon-Mule и соавт., 2008). У детей с аллергией на молоко и/или яйца низкий уровень IgG4 к OVA и/или β -лактоглобулину указывал на необходимость соблюдения длительной элиминационной диеты (Tomicic и соавт., 2008). В исследовании, сравнивающем пациентов без атопии с пациентами с аллергией на коровье молоко, сообщалось, что поддержание толерантности к белкам коровьего молока ассоциировалось с более высоким уровнем специфического IgG4 к коровьему молоку (Ruiter и соавт., 2007) [4].

Специфический IgG4 действует путем блокирования связывания специфического IgE с аллергеном (van Neerven и соавт., 1999; Wachholz и соавт., 2003; Nouri-Aria и соавт., 2004; Ejrnaes и соавт., 2006) [4].

ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ

Недавнее моделирование на мышах подтвердило теорию, что грудное вскармливание снижает риск развития аллергии. Исследование 2011 года показало, что перенос антигенов и антител через грудное молоко способствовал развитию толерантности. Полученные данные соответствовали результатам исследования 2010 года, продемонстрировавшего формирование оральной толерантности у щенков, матери которых были сенсибилизированы с помощью аэрозоля и подвергались

воздействию аллергена. Обзор 2012 года также подтвердил, что грудное вскармливание обладает протективным свойством в отношении аллергии [9].

Однако одно из недавних исследований детей, проживающих в городе, родители которых имели atopические заболевания, показало, что грудное вскармливание любой длительности было значительно ассоциировано с развитием пищевой аллергии [9].

TGF- β и IL-10 являются толерогенными цитокинами, обнаруженными в грудном молоке. В 2008 году было установлено, что TGF- β играет существенную роль в развитии индуцированной грудным молоком толерантности, опосредованной CD4⁺ лимфоцитами. В последнее время было показано, что TGF- β 1 совместно с IL-1 β , IL-6 и IL-10 ассоциированы с развитием толерантности к коровьему молоку [9].

Понимание взаимосвязи между пищевой аллергией и грудным вскармливанием может обеспечить создание новых направлений в исследовании профилактики аллергии [9].

СРОКИ ВВЕДЕНИЯ В РАЦИОН ТВЕРДОЙ ПИЩИ

Одним из факторов, влияющих на развитие оральной толерантности, является срок введения в рацион твердой пищи. Задержка колонизации кишечника либо позднее воздействие антигенов может привести к невозможности формирования оральной толерантности (Poole и соавт., 2006). Напротив, слишком раннее воздействие аллергенов, когда колонизация кишечника не завершена и локальная иммунная система еще не сформирована, может увеличить риск развития аллергии (Fergusson и соавт., 1990; Sausenthaler и соавт., 2011) или аутоиммунного заболевания (Halken, Host, 1996) [3].

Современные исследования направлены на подтверждение гипотезы, что раннее регулярное воздействие пищевых аллергенов (по сравнению с исключением или отсроченным введением в рацион) с большой долей вероятности способно привести к индукции оральной толерантности и снижению риска развития пищевой аллергии [10].

При формировании оральной толерантности существует критический временной интервал, в течение которого можно снизить риск развития

аллергии. Хотя рамки данного интервала не совсем ясны, современные исследования демонстрируют, что ориентировочно они расположены между 4-м (около 17 недель) и 7-м месяцами жизни (Prescott и соавт., 2008) [3].

Большинство современных рандомизированных контролируемых исследований изучают вопрос оптимального периода введения куриного яйца и арахиса [10]. Koplin и соавт. (2010) установили, что младенцы, в рацион которых яйца были введены на 4–7 месяцах жизни, имели самый низкий риск развития аллергии на яйца [3]. В странах, где имеются разрешенные для детей снеки с арахисом, частота развития аллергии на арахис ниже. Du Toit показал, что уровень распространенности аллергии на арахис (несмотря на очевидно раннее его введение в рацион) среди еврейских детей в Израиле был в 10 раз ниже по сравнению с детьми в United Kingdom со сходным генетическим фоном [6].

РОЛЬ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В РАЗВИТИИ ОРАЛЬНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ

Процесс пищеварения также важен для формирования оральной толерантности [1]. Обычно мы перевариваем более ста граммов пищевых белков ежедневно (Weiner и соавт., 2011) [5]. Желудочная кислота и пищеварительные ферменты помогают расщеплять пищевые белки для всасывания питательных веществ. Также данный процесс приводит к уменьшению числа эпитопов пищевых белков, которые распадаются на менее иммуногенные цепочки дипептидов и трипептидов [1].

Влияние желудочной кислоты на развитие толерантности подтверждается тем, что использование нейтрализующих кислоту препаратов при лечении язвы запускает образование IgE к пищевым аллергенам. Последующие исследования на животных показали, что изменения pH желудка важны для образования IgE и приводят к изменениям в эпителии кишечника мышей, напоминающим пищевую аллергию у человека [1].

Потенциальная роль совместного применения блокаторов кислотности желудка, липидов, антиоксидантов или витаминов и сенсibiliзирующего антигена в индукции оральной толерантности (за счет модуляции процессинга аллергена и активации клеток иммунной системы) представляет

особый интерес и является объектом исследований [6].

Кишечник – самый крупный иммунологический орган в организме, и большую часть времени он отвечает на воздействие патогенов, развивает толерантность к безвредным внешним антигенам и поддерживает условно-патогенную бактериальную флору (Mowat, 2003; Sicherer, Sampson, 2008; Tsuji, Kosaka, 2008) [4]. Процесс всасывания осуществляется на всем протяжении тонкого кишечника, но около 50% белков всасываются в двенадцатиперстной кишке [8].

Кишечный барьер и недостаточность его функции играют центральную роль в развитии оральной толерантности (Sampson, 1999; Chehade, Mayer, 2005). В неонатальный период кишечный барьер незрелый, и его проницаемость для макромолекул повышена (Kuitunen, Savilahti, Sarnesto, 1994; DeMeo и соавт., 2002). Повышение проницаемости кишечника может нарушить развитие толерантности в связи с увеличением антигенной нагрузки (Berin, Shreffler, 2008) [4].

Барьерная функция желудочно-кишечного тракта осуществляется за счет наличия защитной гидрофобной покрытой слизью поверхности и секреторного IgA [1]. Плотные сочленения между эпителиальными клетками кишечника, наличие в слое слизи антимикробных пептидов, которые секретируются некоторыми клетками кишечного эпителия, способствуют поддержанию барьерной функции [5].

Слой мукоолигосахаридов способствует захвату антигенов, в то время как секреторный IgA связывает пищевые белки и предотвращает всасывание антигенов через эпителий кишечника [1]. Антиген-специфический IgA, вырабатываемый под действием TGF- β , связан с развитием толерантности, вероятно, посредством активации продукции IL-10 [4].

Относительно высокая распространенность аллергии среди пациентов с дефицитом IgA (Aghamohammadi и соавт., 2009) подтверждает роль IgA в защите от аллергии и/или развитии толерантности. Сообщается, что высокий уровень IgA в кишечнике у детей ассоциирован со снижением риска развития IgE-опосредованной аллергии (Kukkonen и соавт., 2009) [4].

Показано, что введение специфического IgA ингибирует анафилактические реакции, индуци-

рованные пищевыми антигенами [11]. Одно из исследований, изучавшее протективное действие IgA слизистых в отношении пищевой аллергии, продемонстрировало, что у мышей с недостаточностью полимерного иммуноглобулинового рецептора (при помощи которого IgA секретируется в просвет кишечника) отмечалась гиперчувствительность к IgG-опосредованной анафилаксии. Strait и соавт. предположили, что для защиты от IgE-опосредованной анафилаксии в желудочно-кишечном тракте более важную роль играет системный, а не секреторный IgA [1].

Лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником (GALT), является первичным путем воздействия аллергена. В случае пищевой аллергии были представлены доказательства наличия других способов сенсибилизации. Возможно, что первичное внекишечное взаимодействие пищевых белков с иммунными клетками может приводить к неспособности формирования оральной толерантности [3].

GALT человека содержит огромное количество клеток врожденной и адаптивной иммунной системы (1012 лимфоидных клеток на 1 м² тонкого кишечника) (Weiner и соавт., 2011) [5].

Предполагается, что захват антигенов – ключевая критическая точка успешной индукции оральной толерантности (Mayer и соавт., 2001) [4]. В обработке пищевых белков в желудочно-кишечном тракте участвуют три вида специализированных клеток, к которым относятся М-клетки, эпителиальные клетки и DC. Все эти клетки играют важную роль в презентации антигена и развитии оральной толерантности [1].

Энтероциты могут играть ключевую роль в захвате растворимых антигенов и активации CD8⁺ Т-клеток, обладающих супрессорной активностью. Было выдвинуто предположение, что энтероциты регулируют скорость и способ абсорбции поглощенных антигенов [8].

Антигенпрезентирующие клетки (преимущественно DC) участвуют в процессинге пищевых аллергенов и презентации их через рецепторы MHC класса II Т-клеткам, что в конечном итоге приводит к формированию оральной толерантности путем ингибирования антиген-специфических Т-клеток и индукции Treg-клеток, которые подавляют воспалительный ответ на антиген [8].

В слизистой желудочно-кишечного тракта располагаются несколько различных популяций DC, участвующих в процессинге и презентации антигенов и играющих роль в развитии толерантности [1].

Значимость кишечных DC для установления оральной толерантности первоначально была основана на том факте, что увеличение числа DC, вызванное воздействием лиганда Flt3, повышает эффективность оральной толерантности (Viney и соавт., 1998). Последующие исследования показали определенную роль CD103⁺ DC в процессинге и презентации пищевых антигенов Т-клеткам (Johansson-Lindbom и соавт., 2005; Schulz и соавт., 2009). Кишечные DC постоянно перемещаются в мезентериальные лимфатические узлы при участии CCR7. У мышей с дефицитом CCR7 способность CD103⁺ DC собственной пластинки мигрировать в мезентериальные лимфатические узлы была нарушена, что приводило к невозможности индукции оральной толерантности (Johansson-Lindbom и соавт., 2005; Jang и соавт., 2006; Worbs и соавт., 2006). Хирургическое удаление (Worbs и соавт., 2006) либо недоразвитие (Spahn и соавт., 2001, 2002) мезентериальных лимфатических узлов препятствует оральной толерантности, на основании чего можно предположить, что миграция CD103⁺ DC собственной пластинки в мезентериальные лимфатические узлы является важным фактором в установлении оральной толерантности [5].

DC, экспрессирующие интегрин CD103 (CD103⁺ DC), обладают толерогенными свойствами. После встречи с антигеном в собственной пластинке слизистой и миграции в мезентериальные лимфатические узлы они продуцируют TGF- β и ретиноевую кислоту, которые активируют синтез FoxP3 наивными CD4⁺ Т-клетками и их дифференцировку в индуцированные Treg-клетки (iTreg-клетки) (Pabs, Mowat, 2012; Scott и соавт., 2011). Напротив, другая популяция DC (CD103⁻ DC) обладает выраженной провоспалительной активностью и индуцирует дифференцировку наивных CD4⁺ Т-клеток в Th1/Th17-клетки (Scott и соавт., 2011) [3].

Общепринято, что DC пейеровых бляшек важны для распознавания таких крупнодисперсных антигенов, переносимых М-клетками, как кишечные бактерии и вирусы, нежели растворимых пищевых антигенов [5].

Ведутся исследования, целью которых являются манипуляции с DC, позволяющие улучшить функцию Treg-клеток и/или повлиять на баланс Th1/Th2-клеток и запустить формирование толерантности к пищевым антигенам [8]. Ряд исследований показал протективный эффект CD103⁺ DC в отношении пищевой аллергии за счет воздействия суперантигена или длительного поступления антигена пероральным путем [12].

Yang и соавт. изучали подавление аллергической реакции у β -лактоглобулин-сенситизированных мышей за счет регуляторных DC, индуцированных *Lactobacillus paracasei* L9. Добавление *Lactobacillus paracasei* L9 восстанавливало измененный баланс Th1/Th2-клеток у мышей с реакциями на β -лактоглобулин через активацию CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Treg-клеток. Более того, введение *Lactobacillus paracasei* L9 в значительной степени индуцировало экспрессию CD103 и снижало созревание DC в мезентериальных лимфатических узлах, пейеровых бляшках и селезенке. DC костномозгового происхождения *in vitro* были активированы *Lactobacillus paracasei* L9 с приблизительно 1,31-кратным и 19,57-кратным повышением экспрессии CD103 CD11c⁺ DC и продукции IL-10, соответственно, в то время как экспрессия CD86 существенно не менялась. Полученные данные демонстрируют, что *Lactobacillus paracasei* L9 снижает сенситизацию к β -лактоглобулину, вероятно, путем усиления супрессорной активности регуляторных DC [12].

Продолжение в следующем номере ■

ЛИТЕРАТУРА

1. Barry J. Pelz, Paul J. Bryce. *Pathophysiology of Food Allergy // Pediatr Clin N Am.* 2015;62:1363–1375.
2. Moran T.P., Burks A.W. *Is Clinical Tolerance Possible after Allergen Immunotherapy? // Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15:23.
3. Carmen M. Cabrera, Joser M. Urra. *Food Allergy and the Oral Immunotherapy Approach // Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2015;63:31–39.
4. Emma Merike Savilahti. *Cow's milk allergy and the development of tolerance // ISBN 978-952-92-7914-2 (nid.) ISBN 978-952-10-6445-6 (PDF). Helsinki University Printing House, Helsinki. 2010: P.12–15, 22–25, 30, 32–33.*
5. Kim K.S., Surh C.D. *Induction of Immune Tolerance*

- to Dietary Antigens // *Adv Exp Med Biol*. 2015;850:93–118.
6. Scurlock A.M., Vickery B.P., Hourihane JO'B et al. Pediatric food allergy and mucosal tolerance // *Mucosal Immunology*. 2010;3(4):345–354.
 7. Netting M., Makrides M., Gold M. et al. Heated Allergens and Induction of Tolerance in Food Allergic Children // *Nutrients*. 2013;5:2028–2046.
 8. Vitaliti G., Cimino C., Coco A. et al. The immunopathogenesis of cow's milk protein allergy (CMPA) // *Italian Journal of Pediatrics*. 2012;38:35.
 9. Alice E.W. Hoyt, Tegan Medico, Scott P. Commins Breast Milk and Food Allergy Connections and Current Recommendations // *Pediatr Clin N Am*. 2015;62:1493–1507.
 10. Jessica Metcalfe, Susan L. Prescott, Debra J. Palmer. Randomized controlled trials investigating the role of allergen exposure in food allergy: where are we now? // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13:296–305.
 11. Yamashita H., Takahashi K., Tanaka H. et al. Overcoming food allergy through acquired tolerance conferred by transfer of Tregs in a murine model // *Allergy*. 2012;67:201–209.
 12. Jing Yang, Fazheng Ren, Hao Zhang et al. Induction of Regulatory Dendritic Cells by *Lactobacillus paracasei* L9 Prevents Allergic Sensitization to Bovine-Lactoglobulin in Mice // *J. Microbiol. Biotechnol*. 2015;25(10):1687–1696.
 13. Tunis M.C., Dawod B., Carson K.R. et al. Toll-like receptor 2 activators modulate oral tolerance in mice // *Clinical & Experimental Allergy*. 2015;45(11):1690–1702.
 14. Shreffler W.G., Wanich N., Moloney M. et al. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein // *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:43–52.
 15. Dang T.D., Allen K.J., Martino D. et al. Food allergic infants have impaired regulatory T cell responses following in vivo allergen exposure // *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;12. doi: 10.1111/pai.12498.

Vazquez-Ortiz M, Turner PJ

Improving the safety of oral immunotherapy for food allergy

[Повышение безопасности оральной иммунотерапии при пищевой аллергии]

Pediatr Allergy Immunol. 2015 Nov 23. doi: 10.1111/pai.12510.

Пищевая аллергия у детей является одной из актуальных проблем здравоохранения, которая оказывает влияние на пациента, его семью и тех, кому поручено их обслуживание, например, образовательные учреждения и пищевую отрасль. В отличие от большинства других детских болезней, при пищевой аллергии нет никакого установленного лечения: в настоящее время тактика ведения основана на элиминационной диете и назначении симптоматической терапии. У этой стратегии есть значительные ограничения, а также неблагоприятное воздействие на качество жизни. В прошлое десятилетие появилась симптом-модифицирующая терапия пищевой аллергии, преимущественно в отношении арахиса, яйца и коровьего молока. В большинстве исследований использовалась оральная иммунотерапия (ОИТ), при которой увеличение дозы аллергена проводилось в течение недель-месяцев. ОИТ эффективно индуцировала иммуномодуляцию и «десенсибилизацию», то есть увеличение количества пищевого аллергена, которое может быть употреблено,

при условии, что средняя (как правило, ежедневная) доза была продолжена. Однако способность ОИТ вызвать постоянную толерантность, возможно, ограничена, когда продолжающееся воздействие прекращается. Кроме того, о непродолжительной и длительной защите ОИТ недостаточно сообщений, в связи с чем встает вопрос о ее внедрении в обычную практику. У большинства пациентов развиваются аллергические реакции, хотя в основном они были умеренными, серьезные реакции также были. Долгосрочная комплаентность неоднозначна, это создает проблемы и дает низкий процент индукции долгосрочной толерантности. Текущее исследование направлено на корректировку существующих ограничений, а также безопасность. Стратегии включают альтернативные пути введения (сублингвальный, подкожный), модифицированные гипоаллергенные продукты и адъюванты (анти-IgE, пре/пробиотики). Также изучаются биомаркеры безопасной/успешной ОИТ.

O.P.

Chang A, Robison R, Cai M, Singh AM

Natural history of food-triggered atopic dermatitis and development of immediate reactions in children

[Течение атопического дерматита, вызванного продуктами питания, и развитие реакции немедленного типа у детей]

J Allergy Clin Immunol Pract. 2015 Nov 17. pii: S2213-2198(15)00438-9. doi: 10.1016/j.jaip.2015.08.006.

Изученные истории болезни дают основание предполагать, что дети с атопическим дерматитом (АД), вызванным едой, и находящиеся на элиминационной диете, могут развивать реакции немедленного типа при случайном употреблении или повторном включении в состав диеты продуктов, которых ранее избегали.

Целью данного исследования было последовательно изучить распространенность и факторы риска, связанные с этими аллергическими реакциями немедленного типа.

Был выполнен ретроспективный обзор историй болезни 298 пациентов, получивших высокоспециализированную медицинскую помощь аллерголога-иммунолога по поводу жалоб, связанных с АД, вызванным едой. При первичном обращении собирались данные относительно провоцирующих продуктов, лабораторных тестов, клинических реакций. АД, вызванный продуктами, диагностировался врачом аллергологом-иммунологом на основании оценки клинических симптомов и данных лабораторного обследования. Авторы идентифицировали реакции немедленного типа как любую реакцию на еду, которая

подтверждалась sIgE, и при которых у пациентов развивались ранние аллергические признаки и симптомы.

В общей сложности у 19% пациентов с АД, вызванным едой, и не имевших в анамнезе реакций немедленного типа, развились новые реакции немедленного типа на продукты после начала элиминационной диеты. 70% реакций были кожными, но 30% – анафилактическими. Коровье молоко и яйца были наиболее распространенными причинами реакций гиперчувствительности немедленного типа. Исключение продуктов из диеты было связано с повышенным риском развития немедленной аллергической реакции на них ($p < 0,01$). Риск не был связан ни с уровнем специфических IgE, ни с определенным продуктом.

Таким образом, у значительного количества пациентов с АД, вызванным едой, может развиваться реакция гиперчувствительности немедленного типа. Строгие элиминационные диеты должны быть продуманными, поскольку они могут привести к снижению оральной толерантности.

O.P.

Селективная хромотерапия в медицинской реабилитации часто болеющих детей

М.А. Хан, Е.Л. Вахова, Н.А. Лян, Н.А. Микитченко

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

Selective chromotherapy in medical rehabilitation of sickly children

M.A. Khan, E.L. Vakhova, N.A. Lyan, N.A. Mikitchenko

Acute respiratory diseases are an actual problem of pediatrics. The special attention is paid to children, is frequent and long the ill sharp respiratory diseases. Among various physiotherapeutic influences the special attention in pedi-

iatrics is paid to phototherapy as to the most physiologic and sparing method exponentiating effects of drug therapy and increasing immunological resistance of a child's organism. Mechanisms of action of the polychromatic polarized light are well studied. In this article application of the monochromatic polarized light in complex medical rehabilitation of sickly children is evidence-based.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) по своей частоте и эпидемической распространенности занимают первое место во всех возрастных группах. Особого внимания заслуживают дети, подверженные частым и длительным ОРЗ, вследствие высокого риска развития хронической патологии, различных форм аллергии и аутоиммунных процессов, значительных нарушений функционального состояния организма, а также неблагоприятного влияния на рост и развитие ребенка [1, 2]. Очевидна необходимость применения новых эффективных методов лечения ОРЗ, позволяющих решить проблему снижения медикаментозной нагрузки у детей [3, 4].

В зависимости от возраста и социальных условий, часто болеющие дети составляют от 15 до 75% детской популяции [4, 5]. Многочисленные исследования свидетельствуют, что причинные факторы частых ОРЗ неоднородны и сопровождаются снижением иммунологической реактивности детского организма. Вместе с тем повторные респираторные заболевания приводят к нарушению функционирования различных органов и систем, компрометируют иммунную систему, нередко приводя к срыву компенсаторно-адаптационных механизмов.

Отсутствие своевременных реабилитационных мероприятий у детей данной группы приводит к формированию уже в старшем дошкольном возрасте хронических заболеваний, ведущее место среди которых занимает патология ЛОР-органов. Процесс формирования здоровья детей и подростков занимает довольно длительный период жизни и очень чувствителен к воздействию как положительных, так и неблагоприятных факторов окружающей среды. В раннем и дошкольном возрасте подверженность рецидивирующим респираторным инфекциям часто сочетается с различными отклонениями в поведении, нервно-психическом развитии. В связи с этим реабилитация часто болеющих детей должна быть комплексной и патогенетически обоснованной [6–8]. Она включает в себя этапы санации очагов хронической инфекции, коррекции функциональных отклонений, закаливания организма при строгом соблюдении режимных мероприятий [9, 10]. В настоящее время в реабилитации часто болеющих детей используется широкий спектр фармакологических препаратов. Вместе с тем возможность воз-

никновения побочных реакций на медикаментозные иммунокорректоры определяет приоритет немедикаментозных методов неспецифической профилактики и лечения ОРЗ.

Физические факторы как важный резерв повышения эффективности профилактики и лечения давно привлекают внимание врачебного сообщества. Это обширный арсенал современных технологий на основе природных и преформированных физических факторов, оказывающих благоприятное влияние на состояние иммунной, нервной и других систем организма, а также на уровень защитно-приспособительных реакций. Среди различных физиотерапевтических воздействий особое внимание в педиатрии уделяется фототерапии как наиболее физиологичному и щадящему методу, потенцирующему эффекты медикаментозной терапии и повышающему иммунологическую резистентность детского организма [11–14].

Лечебные свойства света были известны давно. Установлено, что именно этот участок электромагнитного спектра в наибольшей степени обеспечивает информационные, биоэнергетические и биосинтетические процессы у всех представителей биосферы [15, 16]. Многие годы при лечении светом у детей преимущественно использовали ультрафиолетовое и инфракрасное излучение, вплоть до разработки лазеров. Вместе с тем ряд исследований свидетельствует о том, что биологическое действие лазерного излучения мало отличается от действия некогерентного излучения с одинаковой длиной волны и интенсивностью, что определяет увеличение интереса к лечебному использованию низкоинтенсивного видимого света различного спектрального состава [17, 18]. В спектре электромагнитных излучений видимый свет занимает диапазон длин волн от 400 до 760 нм. Избирательное поглощение квантов видимого света молекулами обусловлено совпадением длин волн излучения и спектра поглощения биомолекул. Активное участие в процессе фоторецепции принимают пигменты, характеризующиеся избирательным поглощением квантов в той или иной части видимого спектра излучения. Свойство поглощать свет определенной длины волны связано с особенностями строения входящих в состав сложных молекул хромофорных групп, которые способны изменять свою пространственную конфигурацию при поглощении кванта света [19, 20].

Фотобиологические процессы, лежащие в основе зрения, протекают благодаря присутствующим в светочувствительных клетках сетчатки глаза зрительным пигментам – родопсину, находящемуся в палочках, и йодопсину, сосредоточенному в колбочках. Существует также группа пигментов, которые сами по себе не принимают непосредственного участия в фотобиологических процессах, но, являясь биологически значимыми, обеспечивают жизнедеятельность организма. К ним относятся окрашенные в красный цвет пигменты крови и мышц – гемоглобин и миоглобин, а также участвующие в окислительно-восстановительных процессах в клетке цитохромы и ферменты – каталаза и пероксидаза. Многочисленными акцепторами синего света в клетках животных и человека являются флавины, цитохромы, содержащие железопорфириновые простетические группы (450 нм), билирубин (460 нм), гемоглобин (420 нм), протопорфирин и порфирин крови (440 нм), каротин (440 и 470 нм), нейроспорин (416, 440, 470 нм). Порфирины чрезвычайно чувствительны к свету и способны к фотоизомеризации, фотоокислению, фотовосстановлению и генерации активных форм кислорода. К акцепторам красного цвета можно отнести каталазу, молекулярный кислород (630 нм), цитохромоксидазу, супероксиддисмутаза. Зеленое излучение избирательно поглощается индоламинами и флавопротеидами. Указанные изменения активности молекул приводят к выработке цитокинов, влияющих на тонус сосудов, модулирующих каскад арахидоновой кислоты, перекисное окисление липидов, характер иммунных реакций и т.д. [19, 21, 22].

Воздействие видимым светом различного спектрального состава может осуществляться на глаза, на области тела, биологически активные зоны и точки, а также непосредственно на раны, язвы, кровь.

Кожа, являясь сложным покровным органом, выполняет функции защиты, поддержания гомеостаза, восприятия поступающих из окружающей среды раздражителей. Падающий на кожу свет различной длины волны поглощается неодинаково, это влияет на глубину его проникновения в ткани. Чем сильнее поглощение, тем меньше глубина проникновения. Наибольшая глубина проникновения в организм человека красных лучей (2,5–3 см), наименьшая – фиолетовых (0,5–1 мм).

Механизм действия цвета на кожу и ткани основан на том, что электромагнитные волны несут дополнительную энергию, восстанавливают биоэнергетический уровень, активируют фотохимические реакции и метаболизм тканей. В результате изменяется функциональное состояние нервных рецепторов, сосудов кожи, активируются процессы репарации, иммуногенеза, изменяются реологические свойства крови и т.д. Терапевтический эффект, получаемый при хромотерапии, зависит от длины волны используемого света.

Интегральное видимое излучение восстанавливает соотношение серотонина и адреналина, фаз сна и бодрствования, повышает синтез гипофизарных гормонов, ускоряет рост организма. Видимое полихроматическое излучение вызывает в коже конформационные перестройки дермы, активирует иммуногенез кожи и локальную гуморальную регуляцию обменных процессов в коже.

Красный цвет обладает антидепрессивным эффектом, стимулирует иммунитет, активирует функцию внутренних органов. При воздействии на патологический очаг и биологически активные зоны красный свет стимулирует процессы кроветворения, улучшает микроциркуляцию, трофику тканей, активирует репарацию, устраняет застойные явления в органах.

Установлено влияние зеленого спектра на уравновешивание процессов возбуждения и торможения в ЦНС, нормализацию сосудистого тонуса, регуляцию уровня артериального и внутриглазного давления, благоприятное действие на микроциркуляцию, его противоотечное и антиспастическое действие. Кроме того, электромагнитное излучение данного диапазона оказывает противовоспалительное, антисептическое и противомикробное действие [19, 23].

Синий (голубой) цвет вызывает седативный, спазмолитический эффект, ослабляет функцию внутренних органов. Имеются данные, свидетельствующие о подавлении альтерации и экссудации, выраженном бактерицидном, противовоспалительном, иммуномодулирующем и обезболивающим эффектах синего цвета [15, 16, 24].

В последние годы широко применяется новый, более щадящий, мягкий вид светотерапии – поляризованный свет, представляющий полихроматическое некогерентное излучение низкой интенсивности.

На сегодняшний день разработано несколько вариантов фототерапевтических аппаратов, генерирующих полихроматический свет, излучение которого, подобно лазерному свету, обладает высокой степенью поляризации ($> 95\%$), что делает его более концентрированным и в биологическом отношении – более эффективным. Энергетическая нагрузка на кожу при лечении небольшая, отсутствие в спектре ультрафиолета обеспечивает безопасность для глаз и кожи пациента [22, 25].

К настоящему времени основные механизмы формирования лечебного эффекта полихроматического поляризованного излучения исследованы на клеточном, тканевом уровнях, а также на уровне целостного организма. Выявлено его биостимулирующее действие на биологические мембраны, повышение активности клеточных ферментов, улучшение тканевого дыхания и обменно-трофических процессов. Стимуляция выброса эндорфинов и энкефалинов приводит к изменению чувствительности болевых рецепторов и купированию мышечного спазма. Такое излучение усиливает ваготонические влияния на внутренние органы, снижает тонус периферических сосудов, усиливает венозный отток. Особую ценность представляют данные о фотомодифицирующем действии полихроматического поляризованного света на форменные элементы крови, что сопровождается усилением продукции иммуноглобулинов и фагоцитарной активности, стимуляцией антиинфекционной и противовирусной защиты организма, восстановлением антиоксидантной системы. На основании проведенных исследований установлено выраженное противовоспалительное, иммунокорректирующее действие поляризованного света, характеризующееся быстрым купированием катаральных симптомов ОРЗ, уменьшением дисбаланса показателей сывороточных иммуноглобулинов.

С целью оптимизации лечебных воздействий фототерапевтические аппараты в настоящее время выпускаются с набором цветофильтров. Волны света распространяются в параллельных плоскостях, степень поляризации достигает примерно 95%. Генерируемый свет, являясь некогерентным, характеризуется низким уровнем энергии (плотность энергии излучения – $2,4 \text{ Дж/см}^2$), что обуславливает его выраженное биостимулирующее действие, а также безопасность вследствие оптимального энергетического потока.

Первичный механизм действия монохроматического поляризованного света связывают с феноменами специфической фотоакцепции и переизлучения. Последний увеличивает глубину проникновения, а, следовательно, биологическую эффективность воздействия. Местные и рефлекторно-сегментарные эффекты монохроматического поляризованного света заключаются в стимуляции микроциркуляции, фагоцитоза, антителообразования, а также в снятии спазма гладких и поперечно-полосатых мышц, блокировании воспалительных реакций и снижении интенсивности болевого синдрома [22, 26].

Вместе с тем недостаточно исследований о роли низкоинтенсивного монохроматического поляризованного света в педиатрии, имеются лишь единичные публикации по применению селективной хромотерапии зеленого и синего цвета у детей [3, 22], что определило актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: научное обоснование применения селективной хромотерапии в медицинской реабилитации часто болеющих детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рандомизированное проспективное исследование, проведенное в ГАУЗ МНПЦ МРВиСМ ДЗМ, на базе Центра медицинской реабилитации ГБУЗ ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова ДЗМ, Детского бронхолегочного санатория №15, вошло 60 детей (26 мальчиков, 34 девочки) в возрасте от 4 до 15 лет, часто болеющих ОРЗ. Из них 30 детей составили основную группу, получившую курс селективной хромотерапии (монохроматический поляризованный свет). Основная группа состояла из трех подгрупп: дети с начальными симптомами ОРЗ, дети с остаточными проявлениями ОРЗ и дети в состоянии клинического благополучия. Контрольную группу без применения физиотерапии составили 30 детей, сопоставимых по возрасту, представивших также три подгруппы: дети с начальными симптомами ОРЗ, дети с остаточными проявлениями ОРЗ и дети в состоянии клинического благополучия. Все дети с симптомами ОРЗ получали стандартную медикаментозную терапию.

При начальных признаках ОРЗ проводилось воздействие селективной хромотерапией синего спектра на проекцию очагов воспаления и зелено-

го – на биологически активные зоны (паравerteбральные зоны, шейный отдел позвоночника и область грудины) с кратностью 2 раза в день; при остаточных явлениях ОРЗ – воздействие селективной хромотерапией красного спектра на проекцию очагов воспаления и зеленого – на биологически активные зоны (паравerteбральные зоны, шейный отдел позвоночника и область грудины) с кратностью 1 раз в день; в период клинического благополучия – воздействие селективной хромотерапией голубого спектра на проекцию очагов воспаления и зеленого – на биологически активные зоны (паравerteбральные зоны, шейный отдел позвоночника и область грудины) 1 раз в день. Длительность курса составляла 8–10 дней.

С целью изучения эффективности селективной хромотерапии у часто болеющих детей, кроме общеклинического обследования до и после курса лечения, применялись следующие методы исследования:

- субъективная оценка жалоб с помощью сенсорно-аналоговой шкалы (САШ);
- ринофарингоскопия с оценкой ее результатов по ВАШ;
- определение исходного вегетативного тонуса и вегетативной регуляции методом кардиоинтервалографии;
- исследование функции внешнего дыхания методом компьютерной пневмотахометрии;
- психологическое исследование с определением уровня тревожности (методика R. Temml, M. Dorky, W. Amen, 1992);
- оценка заболеваемости в случаях ОРЗ на 1 ребенка за год и по числу дней отсутствия ребенка в детском учреждении.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием пакета программ SPSS 16.0. Соответствие статистического распределения эмпирических показателей теоретическому нормальному распределению Гаусса оценивалось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Оценка статистической значимости полученных результатов проводилась при помощи t-критерия Стьюдента. Статистический анализ качественных показателей проводился на основе данных, сгруппированных в аналитические таблицы сопряженности, с применением критерия χ^2 . Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

На основании проведенного исследования выявлена отчетливая положительная динамика клинических симптомов ОРЗ под влиянием селективной хромотерапии. Среди детей с начальными признаками ОРЗ уже во время 1-й процедуры селективной хромотерапии у 30% детей отмечалось уменьшение заложенности носа и боли в горле. К 7-й процедуре (4-й день лечения) положительная динамика регистрировалась у достоверно большего числа детей основной группы по сравнению с контрольной. Так, по данным риноскопии определялось уменьшение отека носовых раковин и объема отделяемого секрета у 80% детей. При фарингоскопии регистрировалось купирование воспаления, характеризующееся сокращением фолликулов миндалин у 30%, отсутствием отделяемого на задней стенке глотки, исчезновением или значительным уменьшением казеозного налета на небных миндалинах у детей с сопутствующим тонзиллитом.

Оценка динамики интоксикационного синдрома включала наличие или отсутствие слабости, недомогания, снижения повседневной активности и аппетита ребенка. В основной группе на 3-й день лечения у большинства детей симптомы интоксикации были купированы, а у 10% отмечался значительный регресс, в отличие от контрольной группы (различия статистически значимы). Суммарная субъективная оценка клинических проявлений ОРЗ в эти сроки позволила выявить положительную динамику в основной группе больных с начальными признаками ОРЗ, получавших комплексную терапию с применением селективной хромотерапии.

В подгруппе детей с остаточными проявлениями ОРЗ наблюдалась более выраженная динамика клинических симптомов под воздействием селективной хромотерапии. Так, уже после 3-й процедуры отмечалось значительное улучшение носового дыхания, исчезновение выделений слизистого характера из носа, что сопровождалось улучшением ринофарингоскопической картины у 60% детей. У детей со слизисто-гнойными выделениями из носа характер секрета изменился на слизистый. Отмечалось более быстрое купирование кашля у пациентов с появлением значимых отличий от контрольной группы на 3-и сутки терапии. Выявлены различия и в характере кашля: у каждого третьего ребенка, не получавшего фототерапию,

Таблица 1. Динамика клинических симптомов острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей, баллы

Признак	Процедуры	Группы			
		Основная (начальные признаки ОРЗ)	Контроль	Основная (остаточные признаки ОРЗ)	Контроль
Суммарная оценка жалоб (САШ)	№ 1	9,9 ± 2,53	9,7 ± 2,45	7,8 ± 2,61	7,2 ± 2,31
	№ 6	2,9 ± 1,22	7,3 ± 1,9	1,4 ± 1,15	4,8 ± 1,9
Риноскопическая картина (ВАШ)	№ 1	4,5 ± 2,18	4,9 ± 1,9	1,6 ± 1,8	2,4 ± 1,16
	№ 6	2,0 ± 1,19	3,8 ± 1,72	0,6 ± 0,2	2,0 ± 1,25
Фарингоскопическая картина (ВАШ)	№ 1	3,7 ± 1,39	4,0 ± 2,26	1,9 ± 1,31	2,0 ± 1,12
	№ 6	1,9 ± 1,27	3,2 ± 1,21	1,2 ± 0,91	1,4 ± 0,96

Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала. САШ – сенсорно-аналоговая шкала.

статистически значимо чаще ($p < 0,05$) кашель сопровождался отделением слизистой мокроты.

Показатель балльной оценки симптомов ОРЗ по САШ и ВАШ в соответствующей контрольной группе в эти сроки оставался достаточно высоким (таблица 1). В группе контроля в 70% случаев сохранялись признаки воспаления в виде отека слизистой оболочки и гиперсекреции.

На 7-й день лечения клиническое выздоровление зарегистрировано у большинства пациентов основной группы, преимущественно (80%) за счет детей с остаточными признаками ОРЗ. У 20% детей с рецидивирующим аденоидитом и явлениями бронхита сохранялись остаточные явления клинических симптомов. У детей с начальными признаками ОРЗ выздоровление регистрировалось в 50% случаев.

К концу курса лечения позитивные результаты становились более выраженными и устойчивыми. Восстановление риноскопической и фарингоскопической картины до нормы отмечалось у большинства пациентов обеих групп (80%). Однако более выраженный терапевтический эффект установлен в основной группе, где в комплексном лечении использовалась селективная хромотерапия. Так, санация носа и зева в основной группе наступила быстрее – через $7,8 \pm 2,9$ дня в первой и через $4,6 \pm 1,9$ дня во второй подгруппах, по сравнению с $10,4 \pm 1,4$ и $10,5 \pm 4,6$ дня в соответствующих контрольных подгруппах ($p < 0,05$).

В группе контроля, среди детей с остаточными признаками ОРЗ при наличии аденоидита, неустойчивая клиническая картина провоцировала затяжное течение воспалительного процесса с распространением на околоносовые пазухи, в 3-х

случаях (30%) выявлены осложнения в виде двустороннего туботита.

Результаты исследований среди детей без признаков ОРЗ свидетельствовали об устранении застойных явлений слизистой оболочки носа, зева, сокращении лакун миндалин и фолликулов на задней стенке глотки у большинства детей под воздействием селективной хромотерапии.

По данным компьютерной флоуметрии, у детей с рецидивирующими бронхитами в анамнезе под влиянием комплексного лечения отмечались благоприятные изменения функции внешнего дыхания в виде улучшения проходимости проксимальных бронхов, характеризующегося увеличением сниженного объема форсированного выдоха за 1 сек и пиковой объемной скорости.

Клиническое улучшение сопровождалось благоприятными сдвигами показателей гемограммы, характеризующих активность воспалительного процесса, у детей основной группы. Так, к концу курса наблюдалось достоверное уменьшение исходно повышенного содержания лейкоцитов с $10,13 \pm 1,17$ до $7,1 \pm 1,22 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), а сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов с $69,71 \pm 2,18\%$ до $49,32 \pm 2,65\%$ ($p < 0,05$).

Под влиянием курсового лечения у всех детей основной группы улучшилось самочувствие, уменьшилась раздражительность, у половины детей не отмечалось нарушений сна и повышенной утомляемости.

Анализ показателей кардиоинтервалографии в динамике свидетельствовал о перестройке взаимосвязей симпатического и парасимпатического отделов ВНС преимущественно по пути уменьшения симпатических влияний и повышения числа детей

Таблица 2. Эффективность применения селективной хромотерапии у часто болеющих детей, %

Подгруппа		Значительное улучшение	Незначительное улучшение	Без перемен
Начальные признаки ОРЗ	Основная	80	20	0
	Контроль	70	30	0
Остаточные признаки ОРЗ	Основная	90	10	0
	Контроль	70	20	10
Без клинических симптомов ОРЗ	Основная	80	10	10
	Контроль	60	20	20

с эйтонией. При этом нормальная вегетативная реактивность регистрировалась у большинства (60%) детей. В соответствующей группе контроля положительная динамика изучаемых параметров отмечалась у меньшего числа детей и характеризовалась увеличением числа детей с эйтонией на 10%.

Благоприятное влияние селективной хромотерапии на психоэмоциональную сферу отмечалось уже к 4-й процедуре. Результаты психологического тестирования, проведенные до и после лечения, свидетельствовали о снижении числа детей с высоким уровнем личностной тревожности в 1,7 раза в основной группе и в 1,2 раза – в контрольной. Положительные сдвиги характеризовались не только уменьшением числа детей с высоким уровнем тревожности, но и снижением среднего значения высокого уровня тревожности в целом по группе: с $58,1 \pm 2,01\%$ до $52,4 \pm 1,88\%$ ($p < 0,05$), что свидетельствует о восстановлении адаптивных резервов организма. В группе контроля выраженных благоприятных изменений не отмечалось (рисунок).

Индивидуальная оценка влияния селективной хромотерапии на состояние здоровья часто болеющих детей давалась на основании комплексного анализа всех изучаемых показателей. При индивидуальном анализе учитывались: субъективная

оценка жалоб с помощью САШ, оценка ринофарингоскопической картины по ВАШ, исследование вегетативной регуляции с помощью кардиоинтервалографии; исследование функции внешнего дыхания; психологическое тестирование с определением уровня тревожности. Полноценная динамика («значительное улучшение») учитывалась в случаях положительных сдвигов по всем анализируемым критериям, «незначительное улучшение» – в случаях, когда регистрировалось улучшение большинства параметров. В случаях, когда не наблюдалось существенных сдвигов наблюдаемых показателей, давалась оценка «без перемен» (таблица 2).

Катамнестические наблюдения, проведенные через 3 и 6 месяцев, показали стойкость терапевтического эффекта. Через 3 месяца число ОРЗ и обострений хронических заболеваний ЛОР-органов на одного ребенка уменьшилось под влиянием светотерапии в 1,7 раза, через 6 месяцев – в 1,3 раза. В контрольной группе, в которой физиотерапия не проводилась, снижения числа ОРЗ и обострений хронических заболеваний ЛОР-органов не регистрировалось.

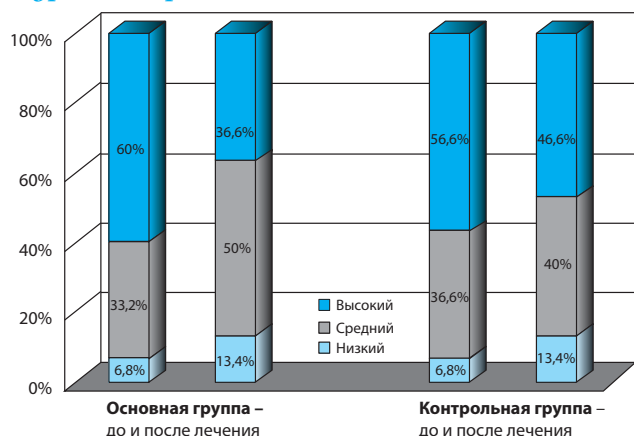
ВЫВОДЫ

Таким образом, на основании проведенного исследования доказана целесообразность применения селективной хромотерапии в комплексной реабилитации часто болеющих детей. Применение селективной хромотерапии способствует раннему регрессу клинических симптомов ОРЗ, сокращает длительность его течения, снижает риск возникновения осложнений и число повторных случаев ОРЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быкова Н.И., Хан М.А., Рассулова М.А. К вопросу о диагностических технологиях восстановительной медицины в оценке состояния здоровья детей

Рисунок. Структура часто болеющих детей по уровню тревожности до и после лечения



- в учреждениях оздоровительного типа // *Вестн. восстанов. медицины.* – 2009. № 5. – С. 47–50.
2. Разумов А.Н., Разинкин С.М., Хан М.А. Новейшие отечественные медицинские технологии детям и юношеству // *Диагностические и оздоровительные технологии восстановительной медицины.* – М.: Медицина, 2005. – 258 с.
 3. Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В. Оптимизация терапии острых бронхитов у детей // *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* – 2012. Т. 91. № 5. – С. 97–102.
 4. Кучма В.Р., Рапопорт И.К. Научно-методические основы охраны и укрепления здоровья подростков России // *Гигиена и санитария.* – 2011. № 4. – С. 53–59.
 5. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. часто болеющие дети: клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. – Саратов, 1986. – 184 с.
 6. Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Иммунокорригирующая терапия часто и длительно болеющих детей : руководство для врачей. – М., 1998. – 44 с.
 7. Хан М. А. Оздоровительные технологии в педиатрии // *Здоровье здорового человека: научные основы восстановительной медицины.* – М.: Медицина, 2007. – С. 453–473.
 8. Хан М.А., Куянцева Л.В., Рассулова М.А., Быкова Н.И. Эффективность оздоровления часто болеющих детей в детском учреждении оздоровительного типа // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры* – 2011. Т. 88. № 5. – С. 21–24.
 9. Лешкевич И.М., Хан М.А., Вахова Е.Л. Санаторно-курортное лечение детей города Москвы // *Курорт. ведомости.* – 2010. Т. 61. № 4. – С. 39–40.
 10. Разумов А.Н., Хан М.А., Вахова Е.Л. Роль санаторно-курортного лечения в педиатрии // *Соврем. мед. технологий.* – 2009. № 2. – С. 77–83.
 11. Разумов А.Н., Хан М. А., Вахова Е.Л. Оздоровительные технологии в педиатрии : учебное пособие. – СПб.: Экстрепринт, 2008. – 120 с.
 12. Разумов А.Н., Хан М.А., Кривцова Л.А. Физиотерапия в педиатрии: учебное пособие. – Москва–Омск: ОГМА, 2005. – 132 с.
 13. Хан М.А., Вахова Е.Л. Оздоровительные технологии в педиатрии // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры* – 2012. Т. 89. № 4. – С. 53–56.
 14. Хан М.А., Червинская А.В., Микитченко Н.А., Вахова Е.Л. и др. Галотерапия: современные технологии медицинской реабилитации часто болеющих детей // *Доктор.Ру. Педиатрия. Гастроэнтерология.* – 2013. Т. 81. № 3. – С. 34–37.
 15. Кирьянова В.В., Бабурин И.Н., Гончарова В.Г., Веселовский А.Б. Фототерапия и фотохромотерапия в комплексном лечении больных с астенодепрессивным синдромом при невротических расстройствах // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* – 2012. Т.89. №1. – С. 3–6.
 16. Физиотерапия и курортология. / Под ред. В.М. Боголюбова. – М.: БИНОМ, 2008. – С. 292–344.
 17. Буйлин В.А., Наседкин А.Н. Низкоинтенсивная лазерная терапия в оториноларингологии. – М.: НЛПЦ "Техника", 2003. – 72 с.
 18. Москвин С.В., Наседкин А.Н., Осин А.Я., Хан М.А. Лазерная терапия в педиатрии. – Москва–Тверь: Триада, 2009. – 480 с.
 19. Андреева И.Н. Хромотерапия // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* – 2007. № 4. – С. 39–46.
 20. Буйлин В.А., Москвин С.В. Низкоинтенсивные лазеры в терапии различных заболеваний. – М.: Техника, 2004. – 176 с.
 21. Василькин А.К., Жирнов В.А., Кирьянова В.В., Жулёв Н.М., Гузалов П.И. Селективная фотохромотерапия в комплексном лечении больных с рефлекторными синдромами остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника // *Профилактическая и клиническая медицина.* – 2009. №4. – С.187–191.
 22. Физическая и реабилитационная медицина : национальное руководство. / Под ред. Г.Н. Пономаренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 685 с.
 23. Готовский Ю.В., Вышеславцев А.П., Косарева Л.Б., Перов Ю.Ф. и др. Цветовая светотерапия. – М.: Имедис, 2001. – 432 с.
 24. Батраков А.В., Кирьянова В.В., Васильев А.В., Шабашова Н.В. Влияние синего света (470 нм) на клетки врожденного (нейтрофилы) и адаптивного (Т- и В-лимфоциты) иммунитета больных фурункулами лица // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* – 2011. №3. – С.28–31.
 25. Медицинская реабилитация / Под ред. В.М. Боголюбова. Книга 1. – М.: Бином, 2010. – 416 с.
 26. Медицинская реабилитация / Под ред. В.М. Боголюбова. Книга 3. – М.: Бином, 2010. – 368 с. ■

РАЗДЕЛ XVI

ЦИТОКИНЫ
И АУТОАНТИТЕЛА К ЦИТОКИНАМ

Часть 1

Е.Н. Супрун

Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, Москва

Цитокины – универсальные регуляторы жизненного цикла клеток, контролирующие процессы их дифференцировки, пролиферации, функциональной активности и апоптоза.

Напомним, что существует несколько различных классификаций цитокинов, основанных на их строении, функциональной активности, происхождении, типе цитокиновых рецепторов. Исходя из биологических эффектов, принято выделять несколько групп цитокинов.

- Интерлейкины (IL-1 – IL-34) – секреторные белки иммунной системы, обеспечивающие внутрисистемные медиаторные взаимодействия и связь иммунной системы с другими системами организма. Среди их на основе функциональной активности выделяют провоспалительные цитокины, ростовые факторы лимфоцитов, регуляторные цитокины.
- Интерфероны – противовирусные агенты с выраженным иммунорегуляторным действием (интерфероны 1 типа – α , β , δ , κ , ω , τ ; интерфероны 2 типа – γ , группа интерфероноподобных цитокинов – IL-28A (INF- λ 2), IL-28B (INF- λ 3), IL-29 (INF- λ 3)).
- Факторы некроза опухоли – цитокины с цитотоксическим и регуляторным действием: TNF- α , лимфотоксины.
- Факторы роста гемопоэтических клеток – фактор роста стволовых клеток (с-Kit-лиганд, IL -3, IL -7, IL -11, эритропоэтин, тромбопоэтин, ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ).
- Хемокины (СС, СХС (IL -8), СХС3С, С) – регуляторы хемотаксиса различных типов клеток.
- Факторы роста – регуляторы роста, дифференцировки и функциональной активности клеток различной тканевой принадлежности (фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелиальных клеток, фактор роста эпидер-

миса) и трансформирующий фактор роста (ТФР) [1].

Цитокины – это, как правило, гликозилированные полипептиды средней молекулярной массы (меньше 30 кДа), которые вырабатываются клетками иммунной системы и некоторыми другими клетками в ответ на активирующий стимул (патогены, цитокины и др.) и участвуют в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета, регулируя их силу и продолжительность. Синтез цитокинов всегда начинается с транскрипции генов. Клетки вырабатывают цитокины в низкой концентрации (пикограммы). Цитокины действуют кратковременно. Их воздействие распространяется на клетки-мишени, находящиеся в непосредственной близости от продуцента. Основное место их активности – межклеточный синапс. Избыточность системы цитокинов проявляется в том, что каждый тип клеток способен продуцировать несколько цитокинов, и каждый цитокин может секретироваться различными клетками. Для всех цитокинов свойственна плеiotропность, или полифункциональность действия. Например, проявление признаков воспаления обусловлена действием IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8. Дублирование функций обеспечивает надежность работы системы цитокинов. Действие цитокинов на клетки-мишени опосредуется высокоспецифичными мембранными рецепторами, представляющими собой трансмембранные гликопротеины, которые состоят более чем из одной субъединицы. Внеклеточная часть рецепторов отвечает за связывание цитокина. Существуют рецепторы, устраняющие избыток цитокинов в патологическом очаге – рецепторы-ловушки. Растворимые рецепторы являются ферментативно отщепленным внеклеточным доменом мембранного рецептора. Растворимые рецепторы способны нейтрализовать цитокины, а

также участвовать в их транспорте в очаг воспаления и выведении из организма.

Цитокины работают по принципу сети. Они могут действовать согласованно – синергизм действий. Примеры синергического взаимодействия цитокинов – стимуляция воспалительных реакций IL-1, IL-6, ФНО- α , TNF- α , а также синтез IgE под действием IL-4, IL-5 и IL-13.

Одни цитокины способны индуцировать синтез других цитокинов – каскад. Каскадность действия цитокинов необходима для развития воспалительных и иммунных реакций. Способность одних цитокинов усиливать или ослаблять образование других служит основой для важных механизмов позитивной и негативной регуляции.

Действие цитокинов может быть антагонистическим: INF- γ тормозит выработку IgE В-лимфоцитами, при увеличении концентрации TNF- α происходит образование IL-6, который может угнетать образование этого медиатора воспаления.

Цитокиновая регуляция функций клеток-мишеней осуществляется по аутокринному, паракринному или эндокринному механизмам. Некоторые цитокины (например, IL-1, IL-6, TNF- α) могут обладать тремя механизмами действия.

Ответ клеток на цитокины зависит от нескольких факторов: типа клеток и их исходной функциональной активности, локальной концентрации цитокина, наличия других медиаторных молекул. Таким образом, клетки-продуценты, цитокины и специфические для них рецепторы на клетках-мишенях формируют единую медиаторную сеть. Именно набор регуляторных пептидов, а не индивидуальные цитокины, определяют окончательный ответ клетки [2].

КЛЕТКИ-ПРОДУЦЕНТЫ ЦИТОКИНОВ

Основную группу клеток-продуцентов цитокинов в адаптивном иммунном ответе составляют Т-хелперы. При распознавании антигена происходит взаимодействие корцепторных молекул CD28 и CD80/86. Т-лимфоциты активируются и индуцируется транскрипция генов цитокинов, трансляция и секреция гликозилированных пептидов в межклеточное пространство. Отметим, покоящиеся клетки не секретируют цитокины.

Дифференцированные Th1-клетки вырабатывают INF- γ , IL-2, IL-3, TNF- α , ГМ-КСФ, усиливающие клеточно-опосредованный иммунный ответ против внутриклеточных патогенов и опухолей. Th1 и секретируемые ими цитокины также участвуют в развитии аутоиммунных процессов клеточного типа. Дифференциальные Th2-клетки вырабатывают типичные для них цитокины (IL-4, 5, 6, 9, 10, 13, 21, 23, ГМ-КСФ), усиливающие гуморальный иммунный ответ и участвующие в аллергических реакциях, противогельминтном ответе, гуморальных аутоиммунных процессах. Цитокины Th1 и Th2 негативно регулируют активность Th, их продуцирующих. IL-4, IL-10 подавляют функцию Th1. INF- γ угнетает выработку Th2-клетками IL-4.

Выбор пути дифференцировки между Th1 и Th2 определяется природой антигена, действием IL-12 и IL-4, регулирующих белки STAT4 и STAT6 соответственно. Под влиянием бактериальных, вирусных агентов и сигналов опасности активируются TLR, индуцирующие синтез IL-12 дендритных клеток, что в дальнейшем активирует STAT4 и транскрипционный фактор T-bet, который запускает Th1-ответ лимфоцитов. В ряде случаев (СПИД, туберкулез, малярия, вирусные инфекции, действие ингибиторов: глюкокортикостероидов, витамина D3, IL-10, простогландина E) нарушается образование IL-12. Th2-клетки дифференцируются главным образом при действии IL-4, который может синтезироваться тучными клетками и базофилами в ответ на проникновение аллергенов. Дифференцировка Th2-клеток находится под контролем STAT6 и транскрипционного фактора GATA-3. В развитии из CD4⁺ клеток Th17 участвуют IL-1 β и IL-2.

Во врожденном иммунитете основными продуцентами цитокинов служат клетки миелоидного ряда. В результате распознавания молекулярной структуры различных патогенов с помощью паттернраспознающих рецепторов запускается внутриклеточный сигнальный каскад, приводящий к экспрессии генов двух основных групп цитокинов – провоспалительных и интерферонов типа I: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , ГМ-КСФ, INF, хемокины и др., индуцирующих развитие воспаления и участвующих в защите организма от бактериальных и вирусных инфекций.

Клетки соединительной ткани, эпителия, эндотелия спонтанно, т.е. без антигенной стимуляции, конститутивно секретируют аутокринные факторы роста и цитокины, поддерживающие пролиферацию гемопоэтических клеток [2].

КЛЕТКИ-МИШЕНИ

Действие цитокинов на клетки-мишени опосредованно через специфические рецепторы, связывающие цитокины с очень высокой аффинностью. Каждый цитокин взаимодействует со своим специфическим рецептором.

Рецепторы цитокинов – трансмембранные белки пяти различных типов. Первый тип – гемопоэтиновые рецепторы, которые имеют два внеклеточных домена, один из которых содержит общую последовательность аминокислотных остатков, который состоит из двух повторов триптофана и серина, разделенных любой аминокислотой. Второй тип рецепторов может иметь два внеклеточных домена с большим количеством консервативных цистеинов – рецепторы семейства IL-10 и INF. Третий тип представлен рецепторами цитокинов, относящихся к группе фактора некроза опухоли. Четвертый тип рецепторов цитокинов относится к суперсемейству иммуноглобулиновых рецепторов, имеющих внеклеточные домены, сходные по строению с доменами молекул иммуноглобулинов (пример, IL-1 рецептор). Пятый тип рецепторов представлен трансмембранными белками, семикратно пронизывающими клеточную мембрану. Рецепторы цитокинов могут существовать в растворимой форме, сохраняя способность связывать лиганды.

Связывание цитокина с рецептором вызывает его димеризацию, что приводит к фосфорилированию и активации Jak-киназы, которая способствует фосфорелированию и последующей димеризации STAT-киназы. STAT-киназа связывается с промоторным участком генов цитокинов и индуцирует их экспрессию.

Цитокины могут влиять на пролиферацию, дифференцировку, функциональную активность и апоптоз клеток-мишеней. Существует несколько вариантов проявления биологической активности цитокинов в клетках-мишенях в зависимости от участия различных внутриклеточных систем в передаче сигнала от рецептора. В проведении сигнала к апоптозу участвует специфиче-

ский домен рецепторов группы фактора некроза опухоли – так называемый домен смерти. Дифференцировочные сигналы передаются с участием внутриклеточных белков семейства STAT (сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции). В передаче сигнала от хемокиновых рецепторов участвуют G-белки (ГТФ-связывающие сигнальные белки), что приводит к усилению миграции и адгезии клеток.

Многочисленные эффекты Th1-клеток опосредуются плеiotропным действием ИНФ- γ . ИНФ- γ усиливает фагоцитоз, микробицидную активность макрофагов, выработку ими провоспалительных цитокинов, усиливает процессинг и презентацию антигенов макрофагами и дендритными клетками. ИНФ- γ индуцирует активацию НК-клеток, созревание цитотоксических лимфоцитов и опсонизацию внеклеточных патогенов с помощью IgG, синтез которых усиливается при действии этого цитокина на В-лимфоциты.

Одно из основных биологических свойств IL-4, IL-13, секретируемых Th2, – их способность стимулировать пролиферацию активированных антигеном В-лимфоцитов. Механизм действия IL-4 связан с переключением синтеза изотипов иммуноглобулинов с IgM на IgE и IgG4. Этот цитокин служит фактором роста для базофилов, тучных клеток и эозинофилов. IL-4, IL-13 участвуют в иммунопатогенезе многих аллергических заболеваний. IL-5 отвечает за развитие эозинофилии. IL-4, IL-5, IL-13 играют важную роль в патогенезе астмы. Избыточное образование в тканях IL-4, IL-13 при паразитарных инвазиях вызывает серьезные патологические изменения. Кроме того, IL-4, IL-13 вызывают альтернативную активацию макрофагов, индуцируя экспрессию маннозного рецептора, хемокинов CCL17, CCL18, CCL22.

Секретируемый Th2-лимфоцитами человека, IL-9 действует на кроветворные клетки-предшественники, преактивные Т- и В-лимфоциты, лабораторно доказано его влияние на дифференцировку тучных клеток у мышей [1].

ЦИТОКИНЫ И ВОСПАЛЕНИЕ

По характеру воздействия на воспалительный процесс цитокины подразделяются на провоспалительные (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , IL-12) и противовоспалительные (IL-4, IL-10, TFP- β).

На местном уровне цитокины отвечают за последовательные этапы развития адекватного ответа на внедрение патогена, его локализацию и удаление, активацию метаболизма соединительной ткани, стимуляцию пролиферации фибробластов и клеток эпителия, т.е. заживление повреждений и восстановление целостности ткани.

Распознавание патогена нейтрофилами и макрофагами происходит при участии Toll-подобных рецепторов. В первые сутки в очаге воспаления преобладают нейтрофилы, затем преобладает количество моноцитов и макрофагов. Макрофаги способны вырабатывать IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α – провоспалительные цитокины. В клетках воспалительного экссудата под влиянием IL-1 возрастает концентрация продуктов метаболизма фосфолипидов – простагландины, тромбоксан, тромбоцитактивирующий фактор, что приводит к расширению стенок кровеносных сосудов. С повышением локального уровня IL-1 усиливаются процессы дегрануляции. Под действием TNF- α увеличивается количество молекул адгезии на эндотелиальных клетках сосудов, что способствует привлечению лейкоцитов в очаг воспаления; происходит активация клеток, участвующих в воспалительной реакции; увеличивается количество молекул главного комплекса гистосовместимости на поверхности инфицированных клеток, что способствует их разрушению цитотоксическими клетками.

При контакте с микроорганизмами цитокины могут выделять и другие клетки: НК-клетки и Т-лимфоциты – ИНФ- γ , базофилы – ИЛ-4.

Следующий этап воспаления, который развивается при несостоятельности местной иммунной защиты, это системная воспалительная реакция или острофазовый ответ на системном уровне. Провоспалительные цитокины влияют почти на все органы и системы организма, вовлеченные в систему гомеостаза.

Действие провоспалительных цитокинов на ЦНС снижает аппетит, изменяет поведенческие реакции. Начало воздействия цитокинов на терморегуляторный центр гипоталамуса сопровождается повышением температуры тела. Повышение температуры уменьшает способность ряда бактерий к размножению и усиливает пролиферацию лимфоцитов.

В печени под влиянием цитокинов усиливается синтез белков острой фазы и компонентов системы комплемента, но ослабевает интенсивность синтеза альбумина.

Изменение ионного состава плазмы крови при развитии системной воспалительной реакции: снижается уровень железа, что угнетает пролиферацию бактериальных клеток; увеличивается уровень цинка, что необходимо для образования биологически активного сывороточного фактора тимуса – одного из тимических гормонов, обеспечивающих дифференцировку лимфоцитов [2].

Влияние цитокинов на кроветворную систему связано с существенной активацией гемопоэза, увеличением количества лейкоцитов и их функциональной активности, усилением свертываемости [3].

В иммунной системе цитокины осуществляют взаимосвязь между реакциями врожденного и адаптивного иммунитета, координируя их активность при уничтожении патогенов.

На уровне организма цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами и вовлекают их в формирование единой защитной реакции и ее регуляцию.

ЦИТОКИНЫ – САМОРЕГУЛИРУЮЩАЯСЯ СИСТЕМА

Избыточная экспрессия цитокинов небезопасна для организма и может привести к развитию чрезмерной воспалительной реакции, острофазового ответа. В регуляцию выработки провоспалительных цитокинов вовлечены различные ингибиторы. Например, для IL-1 описан ряд молекул, неспецифически связывающих цитокин и препятствующих проявлению его биологического действия – $\alpha 2$ -макроглобулин, компонент комплемента C3, уромодулин. Специфическими ингибиторами IL-1 могут выступать растворимые рецепторы-ловушки, антитела и рецепторный антагонист IL-1. При развитии воспаления происходит усиление экспрессии гена, кодирующего рецепторный антагонист IL-1. В норме этот антагонист присутствует в циркуляции в высокой концентрации (до 1 нг/мл и более), блокируя действие эндогенного IL-1.

Появление цитокинов в кровотоке сразу приводит к увеличению синтеза стероидных гормо-

нов, усилению синтеза рилизинг-факторов, стимуляции продукции гормонов клетками коры надпочечников. Как известно, стероидные гормоны – одни из наиболее сильных иммуносупрессоров. Они блокируют синтез цитокинов и не позволяют их уровню превысить предельных значений. Это служит эффективным механизмом отрицательной обратной связи для контроля гиперпродукции цитокинов [2].

Необходимо отметить, что агрессивный воспалительный ответ организма-хозяина при некоторых инфекционных заболеваниях представляет даже большую проблему, чем сама инфекция. Так, у пациентов с молниеносной граммотрицательной бактериальной инфекцией развивается тяжелое клиническое состояние – сепсис, приводящий к септическому шоку с полиорганной недостаточностью и высокой смертностью. В патогенезе играют роль следующие факторы. Повреждающее воздействие цитокинов на эндотелий сосудов и альвеолярный эпителий легких приводит к затруднению диффузии кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану и резко снижает выработку сурфактанта. В результате развивается острый респираторный дистресс-синдром, приводящий к прогрессирующей кислородозависимой гипоксемии. Кроме того, цитокины стимулируют тромбообразование, которое при их системном действии способно вылиться в развитие синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС-синдром). Во-вторых, медиаторы воспаления и цитокины (в частности, $\text{TNF-}\alpha$) способствуют гиперпродукции клетками эндотелия сосудов оксида азота (NO), молекулы которого обладают мощным сосудорасширяющим эффектом. Действие оксида азота на сосуды дополняется третьим основным патогенным эффектом цитокинов – их влиянием на сердечную мышцу, которое проявляется аритмиями и ослаблением сократительной способности миокарда.

Сочетание всех этих повреждающих факторов в большинстве случаев приводит к гибели организма. Таков, к сожалению, весьма вероятный итог генерализации воспалительного процесса и развития «цитокиновой бури» в организме, который не смог локализовать первичный воспалительный очаг.

В подобных случаях эффективны препараты, направленные на подавление действия цитокинов. Эти препараты могут угнетать синтез или секрецию цитокинов, связываться с секретируемыми цитокинами, с его рецептором на клетке-мишени или блокировать передачу сигнала с цитокинового рецептора.

Измерение содержания цитокинов в сыворотке представляет одну из потенциальных возможностей оценки воспалительных реакций. Действительно, они являются основными медиаторами иммунного ответа, во многом определяя его направление. Их соотношение и динамика их содержания теоретически позволяют описать иммунный статус и определить фазу и прогноз заболевания.

Цитокины осуществляют преимущественно паракринные взаимодействия, и содержание большинства из них в системной циркуляции непостоянно и рассматривается как вторичное явление. Диагностическое значение определения цитокинов возрастает при их исследовании непосредственно в очаге специфического воспалительного процесса. С этой целью используется определение цитокинов в жидкостях полостей и секретах, таких как синовиальная и цереброспинальная жидкость, слюна, моча, отделяемое из хирургических дренажей. В связи с этими особенностями действия цитокинов, их концентрация в биологических жидкостях, таких как спинномозговая или синовиальная, имеет большую ценность по сравнению с определением цитокинов в сыворотке крови [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // *Цитокины и воспаление*. – 2004. – Т.3, № 2. – С. 16–23.
2. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. *Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 633 с.
3. Фрейдлин И.С., Шейкин Ю.А. *Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов* // *Медицинская иммунология*. – 2001. – Т.3, № 4. – С. 499–514.
4. Лапин С.В., Тотолян А.А. *Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний*. – С-Пб.: Человек, 2010. – 272 с. ■