

## Содержание

### ИСТОРИЧЕСКИЕ ЭКСКУРСЫ

Жак Миллер .....	4
------------------	---

### ОБЗОР

Абсолютные и относительные противопоказания к проведению аллерген-специфической иммунотерапии <i>Е.Н. Супрун</i> .....	7
--	---

### СЕМИНАР

Сложности дифференциальной диагностики наследственного ангионевротического отека <i>Е.А. Грищенко</i> .....	18
---	----

### СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Высокочастотная осцилляция грудной клетки в комплексном лечении детей, больных бронхиальной астмой <i>М.А. Хан, Н.А. Лян, Н.А. Микитченко, Л.И. Радецкая</i> .....	26
Магнитотерапия в лечении бронхиальной астмы у детей <i>Е.Г. Асирян, П.Д. Новиков, В.И. Новикова, Минина В.С.</i> .....	32

### ШКОЛА ДЕТСКОГО АЛЛЕРГОЛОГА-ИММУНОЛОГА

Аллергодиагностика <i>Е.Н. Супрун</i> .....	38
--	----

# ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY in PEDIATRICS

Volume 40 • Number 1 • March 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)**

<b>With support of</b>	University of Pittsburgh Medical Center (USA)	
<b>Editor-in-Chief</b>	Smolkin Yuri S., <i>Moscow, Russia</i>	
<b>Associate Editor</b>	Lyan Natalya A., <i>Moscow, Russia</i>	
<b>Chief Scientific Consultant</b>	Balabolkin Ivan I., <i>Moscow, Russia</i>	
<b>Scientific Consultant</b>	Meshkova Raisa Y., <i>Smolensk, Russia</i>	
<b>Editorial Board</b>	<p>Abelevich Maya M., <i>N-Novgorod, Russia</i> Belenki Sergei N., <i>Pittsburgh, USA</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, Russiaia</i> Grishchenko Elena A., <i>Moscow, Russiaia</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></p>	<p>Namazova-Baranova Leila S., <i>Moscow, Russia</i> Ovsyannikov Dmitry U., <i>Moscow, Russia</i> Pampura Alexander N., <i>Moscow, Russia</i> Prodeus Andrei P., <i>Moscow, Russia</i> Revyakina Vera A., <i>Moscow, Russia</i> Samsygina Galina A., <i>Moscow, Russia</i> Serdobintsev Cyril 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> <i>(honourable editor)</i> 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></p>

# Contents

## HISTORICAL DIGRESSIONS

Miller, Jacques .....	4
-----------------------	---

## REVIEW

Absolute and relative contraindications for allergen immunotherapy <i>E.N. Suprun</i> .....	7
---	---

## SEMINAR

Difficulties of differential diagnosis hereditary angioedema <i>E.A. Grishchenko</i> .....	18
---	----

## MODERN TECHNOLOGIES OF REHABILITATION

High-frequency chest wall oscillation in the complex treatment of bronchial asthma in children <i>M.A. Khan, N.A. Lyan, N.A. Mikitchenko, L.I. Radetskaya</i> .....	26
---	----

Magnetic therapy in the treatment of bronchial asthma in children <i>E.G. Asiryln, P.D. Novikov, V.I. Novikova, V.S. Minina</i> .....	32
---	----

## SCHOOL OF THE CHILDREN'S ALLERGIST-IMMUNOLOGIST

Allergodiagnosics <i>E.N. Suprun</i> .....	38
---	----

## ЖАК МИЛЛЕР

### JACQUES FRANCIS ALBERT PIERRE MILLER

2 апреля 1931 г.

Методы старой, так называемой классической биотехнологии давно подарили науке, в том числе иммунологии, способ *in vitro*, т.е. способ культивирования клеток, тканей и микроорганизмов в питательном растворе, который размещен в «стекле» – пробирке, флаконе, колбе, наконец, в ферментере, если дело доходило до промышленных методов производства различного рода клеток. Некоторые клетки крови, соединительной ткани, почки или раковые могут быть помещены в питательный раствор, налитый в специальные пробирки, в стекло. Они живут, функционируют и размножаются в культуре *in vitro*. Но некоторые клетки не могут жить в пробирке. Питательные растворы, даже самые совершенные, недостаточно хороши для них. Воспроизвести все условия, весь комфорт жизни, который они имеют в омываемых кровью тканях целостного организма, невозможно ни в какой пробирке. К таким клеткам относятся лимфоидные иммунокомпетентные клетки.

Как же их культивировать? Как изучать их жизнь? Нужен был какой-то специальный метод, позволяющий исследовать закономерности их жизни, сравнивать потенции клеток из разных тканей – из селезенки, из лимфатических узлов, из тимуса, из костного мозга.

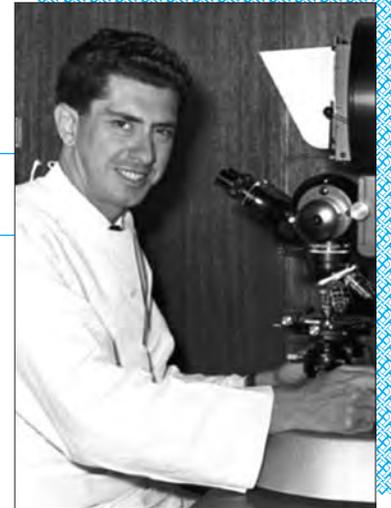
Такой метод был создан Т. Мэйкиноданом из Оук-Риджской национальной лаборатории, США. В качестве пробирки он использовал живую мышь со всеми возможностями целостного организма, обеспечивающими жизнь помещенных в него клеток. А как же собственные клетки мыши? Ведь они жили и развивались по свойственной их природе схеме и потому наверняка искажали бы картину наблюдаемых, привнесенных в мышиный организм чужих клеток. Чтобы собственные клетки не работали и не мешали изучать жизнь помещенных в такую «пробирку» клеток, Мэйкинодан облучал мышь рентгеновскими лучами. Таким

образом, чтобы не «загрязнять» эксперимент, собственные клетки мыши были убиты с помощью рентгеновских лучей, а те, которые он культивировал (теперь уже в культуре *in vivo*) – жили, функционировали, размножались.

Мэйкинодан изучал особенности функционирования иммунокомпетентных клеток, способных вырабатывать антитела. Было установлено, что наиболее активно вырабатывают антитела клетки селезенки. У клеток, взятых из лимфатических узлов, эта способность несколько снижена. У тимуса она еще меньше, а костно-мозговые клетки вообще не продуцируют антитела. Только один эксперимент остался за «бортом» проблем, занимавших авторов этого уникального метода: они ни разу не смешали изучаемые с его помощью клетки.

Это сделал Жак Миллер, тот самый знаменитый австралиец, с именем которого связано само «открытие» тимуса у человека.

Сначала исследователи, работающие под непосредственным руководством Ж. Миллера, пошли по стопам Т. Мэйкинодана, повторив уже проведенные им опыты, поместив *in vivo* 10 миллионов тимусных клеток, а затем подсчитали точно так же, как это делал и сам автор метода, количество клеток-продуцентов антител. То, что их оказалось очень мало, не смутило экспериментаторов, поскольку из тех же опытов Мэйкинодана они знали о чрезвычайной пассивности тимуса в производстве антител. Так или иначе, но огромное число (10 миллионов!) тимоцитов наработало всего 45 антителопродуцентов! Затем экспериментаторы поместили в такую же культуру все те же 10 миллионов костно-мозговых клеток и насчитали 22 антителопродуцента. И опять результат не удивил



исследователей, поскольку он заранее предопределялся работами Т. Мэйкинодана. Зато итоги третьего опыта, по условиям которого *in vivo* вводилось по 10 миллионов клеток каждого типа, буквально потрясли их: культура в «живой пробирке» содержала 1250 антителопродуцентов. Хотя простое сложение известных в том и другом случае количеств клеток давало гораздо более скромную сумму: 45 – за счет тимоцитов и 22 – за счет костно-мозговых клеток. А 45 да 22, как известно, 67. Налицо же 1250!

Так впервые был сделан вывод о том, что сила и эффективность иммунного ответа зависят от кооперации, взаимодействия клеток иммунной системы, способной многократно повышать защитные силы организма. Но как и за счет чего происходит наращивание мощи ответной реакции иммунной системы? За счет объединенных усилий? А может быть, за счет стимулирования одними клетками жизнедеятельности других?

Исследования *in vivo* очень скоро дали ответ и на этот вопрос: все антителопродуценты происходят «родом» из костно-мозговых клеток, а клетки тимуса выполняют лишь роль помощников. Но без их подключения костно-мозговые клетки в работу не включаются.

Именно с той поры иммунная система представлялась ученым в виде двух самостоятельных, но совместно работающих клеточных систем. Чтобы не употреблять длинные наименования вроде таких, как «тимусзависимые», эти системы стали обозначать символами Т и В.

Жак Франсис Альберт Пьер Мёнъеи родился 2 апреля 1931 года в Ницце, Франция. Детство свое провел во Франции, Швейцарии, Китае. После того как разразилась вторая мировая война, его семья, предвидев скорое вступление Японии в войну, переехала в 1941 году в г. Сидней, Австралия, и сменила фамилию на Миллер. Жак получил образование в колледже святого Алоисиуса (St. Aloysius' College) в г. Сиднее, там он встретил своего будущего коллегу сэра Густава Носсаля. Миллер изучал медицину в университете Сиднея и получил свой первый опыт лабораторных исследований в лаборатории профессора Патрика де Бурга, в которой он исследовал вирусные инфекции.

В 1958 году Миллер отправился в Великобританию для прохождения постдокторантуры. Он был принят в Институт научных исследований в области раковых заболеваний имени Честера Битти (является частью Института исследований рака), а также в качестве докторанта в университет Лондона. Миллер выбрал изучение патогенеза лимфатической лейкемии у мышей, развив исследование Людвика Гросса в области вирусов лейкоза у мышей. Миллер показал, что подопытные животные, у которых при рождении отсутствовал тимус, были не способны отторгать инородные ткани и противостоять многим вирусам. Таким образом было продемонстрировано большое значение тимуса для развития и функционирования адаптивной иммунной системы. Прежде тимус считался рудиментарным органом, не обладающим какими-либо функциями. Благодаря данному открытию многие стали говорить о Миллере как о «единственном в мире ныне живущем человеке, способном утверждать, что он первым сумел описать функции человеческого органа».

Разумеется, физиологи давно знали и внесли в анатомический атлас небольшую железу, находящуюся под грудиной, дав ей название тимуса, или вилочковой железы, поскольку форма ее напоминала двузубую вилку. Но как главный орган иммунной системы тимус был открыт Жаком Миллером.

Тимус долгое время оставался одним из самых загадочных органов. Удивительно, что с возрастом масса тимуса уменьшается в 100 раз. Действительно, у взрослых людей этот орган настолько атрофируется, что практически совершенно незаметен при патологоанатомических исследованиях. Такой метаморфозы не происходит ни с одним органом.

Если у взрослого человека тимуса почти нет, и без него люди живут нормально, так зачем он нужен в детском возрасте, да еще такой крупный? Может быть, природа ошиблась? Оставила тимус как «след прошлого», рудимент какого-то органа, развитого у животных, стоящих на низшей ступеньке эволюционной лестницы?

Как ни странно, но до 1960 года эта железа была «белым пятном» в биологическом атласе, о ее значении в деятельности организма никем не было сказано ничего определенного. Отдельные наблюдения по удалению оставшейся части тимуса у взрослых животных не выявляли никаких значимых последствий. В 1960 году загадкой тимуса заинтересовался выдающийся австралийский иммунолог, директор Института медицинских исследований в Мельбурне, лауреат Нобелевской премии Фрэнк Бернет. Он мог только догадываться, что тимус сродни иммунитету, так как клетки его очень напоминали лимфоциты крови, а пик его развития приходился на эмбриональный период.

Он поручил заняться исследованием функции вилочковой железы своему молодому сотруднику Жаку Миллеру и направил его в Лондонский национальный институт медицинских исследований, где в то время небольшая группа специалистов взялась за изучение этого органа.

Выбор Бернета оказался удачным. Миллер разгадал загадку тимуса. В 1961 году в американском журнале «Ланцет» появилась его первая работа о вилочковой железе, из названия которой («Иммунологическая функция тимуса») уже все было ясно. Миллер впервые показал, что тимус является основным органом иммунитета – защиты организма от воздействия чужеродных факторов. Именно в вилочковой железе в период новорожденности возникают лимфоциты – клетки иммунной системы. Миллер продемонстрировал, что тимус производит Т-клетки и что он удаляет аутореактивные Т-клетки (Т-клеточная толерантность). Из тимуса Т-клетки расселяются в другие органы – костный мозг, селезенку, лимфатические узлы. Выполнив свою родоначальную функцию, тимус отходит в тень, постепенно атрофируется, «передает дела» другим иммунокомпетентным органам.

Без тимуса невозможно развитие иммунной системы. Удаление тимуса у новорожденных и детей раннего возраста приводит к ослаблению защитных сил и к смерти. Тимус в период развития и становления организма – жизненно важный орган. Миллер начал с того, что разра-

ботал миниатюрную операцию удаления тимуса у крошечных мышинных эмбрионов с помощью вакуумного насоса. Когда в 1961 году Миллер удалил тимус у новорожденных мышей, он увидел, что у них, в отличие от взрослых животных, развивается патологическое состояние – так называемый вастинг-синдром (от английского *wasting* – истощение): замедляется рост, появляются облысение, кишечные расстройства, происходит «разжижение» крови (обеднение ее клеточными элементами – эритроцитами, лейкоцитами, тромбоцитами), а главное, возникают тяжелейшие иммунологические нарушения вплоть до полной потери иммунитета. Антитела вырабатываются плохо. Лимфоцитов в крови почти нет. Иммунитет так подавлен, что чужеродная кожа, пересаженная от других мышей и даже от крыс, не отторгается.

Любая, даже легкая микробная инфекция оказывается для таких мышей смертельной. Все описанные изменения отмечались только в тех случаях, когда тимус удаляли у новорожденных мышей, тимэктомия взрослых животных никак не отражалась на их самочувствии.

Миллер попробовал пересадить таким увечным животным тимус от однолинейных мышей или ввести в кровь тимические клетки и убедился в том, что все нарушенные функции волшебным образом восстанавливаются. Значит, действительно тимус необходим, чтобы запустить работу иммунной системы.

Тогда Миллер решил проверить, нельзя ли компенсировать нарушения, возникающие при вастинг-синдроме, введением экстрактов тимуса. Попробовали – можно. Описанные нарушения если и не исчезали полностью, то в значительной мере становились менее выраженными. Восстанавливающим эффектом обладал не только целый орган, возвращенный на свое место, но и жидкости, которые он вырабатывал при заточении его в капсулу, подсаживаемую под кожу ослабленным мышам. Работы Миллера послужили началом поисков гормонов тимуса. И вот тут исследователи столкнулись с обстоятельствами, которые не перестают удивлять научный мир до сих пор.

Дело в том, что тимус оказался в буквальном смысле «кладовой гормонов». Предполагали

выделить один, ну пусть два фактора из вилочковой железы, а их обнаружили значительно больше и пока, видимо, мы не знаем еще всех тех ценностей, которые запасены в вилочковой железе. Из центрального органа иммунитета тимус превратился в один из главных органов эндокринной системы. Известный советский физиолог член-корреспондент АМН СССР В. Серов образно назвал вилочковую железу «перекрестком иммунной и эндокринной систем регуляции». Без нее не могут начать работать лимфоциты, которые расселены по всем лимфатическим узлам, в селезенке, циркулируют в крови, чтобы узнавать и уничтожать чужеродные клетки.

Данные открытия считаются основополагающими для понимания таких заболеваний, как рак, аутоиммунные болезни и СПИД, а также процессов отторжения трансплантата, аллергии и антивирусного иммунитета.

Находясь на пенсии и работая с 1996 года неполный день, Миллер до сих пор вовлечен в иммунологические исследования. Миллер с

давних лет интересуется искусством и даже изучал его в 1980-х годах. Его картины выставлялись в Мельбурне. Ж. Миллер удостоен многих наград, среди которых медаль Копли – высшая награда Королевского общества Великобритании, он является кавалером Ордена Австралии.

В 2011 году Жак Миллер был в числе претендентов на присуждение нобелевской премии за описание иммунологической функции тимуса и обнаружение Т-клеток и В-лимфоцитов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Вакула В.Л. Биотехнология: что это такое? М.: Молодая гвардия, 1989. – 301 с.
2. Петров Р.В. Беседы о новой иммунологии. М.: Молодая гвардия, 1976. – 224 с.
3. Miller JEA. A scientific odyssey: unravelling the secrets of the thymus // *Med J. Aust* 2005; 183 (11): 582–584.

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

## Абсолютные и относительные противопоказания к проведению аллерген-специфической иммунотерапии

Е.Н. Супрун

Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, г. Москва

### Absolute and relative contraindications for allergen immunotherapy

E.N. Suprun

*The material on farmoeconomicheskoy need to conduct courses Asit in patients suffering from allergic diseases. An algorithm for treatment. Data on the indications and contraindications for immunotherapy according to international regulations and Russian recommendations.*

За последние 50 лет в индустриально развитых странах наблюдается устойчивый подъем распространенности аллергических заболеваний: 10–30% среди взрослого населения и 20–50% среди населения детского возраста.

Сенсибилизация к одному или нескольким широко распространенным аллергенам встречается у 40–50% детей школьного возраста. Стратегии, направленные на снижение роста распространенности аллергических заболеваний, практически неэффективны. Осуществить первичную профилактику сложно, так как неизвестны причины повышения частоты сенсибилизации и механизмы ее прогрессирования. По сообщению всемирной организации аллергии (WAO) причины следует искать на ранних этапах развития человека, возможно, с внутриутробного периода. Достоверных ранних маркеров IgE-опосредованных заболеваний пока не обнаружено. Результаты недавно завершенных исследований свидетельствуют о

том, что ключевое значение для профилактики аллергии имеет индукция толерантности [1].

Поскольку распространенность аллергии увеличивается стремительно, ее необходимо рассматривать как одну из главных проблем здравоохранения. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от аллергического ринита страдают сотни миллионов людей, а от астмы – около 300 млн. Эти заболевания заметно ухудшают качество жизни как самих пациентов, так и членов их семей, и отрицательно сказываются на социально-экономическом благосостоянии общества: увеличивается количество дней временной потери трудоспособности населения, снижается успеваемость учащихся на всех образовательных уровнях, происходит инвалидизация лиц трудоспособного возраста. Соответственно отмечается резкое повышение прямых и косвенных затрат на лечение аллергических заболеваний [2].

Во многих странах специализированной медицинской помощи для больных аллергией не существует. В зависимости от конкретной нозологической формы лечением занимаются специалисты узкого профиля – пульмонологи, оториноларингологи, дерматологи. Терапия назначается адекватно состоянию, но врач рассматривает аллергию только через призму своей специальности, т.е. лечит конкретный орган, в то время как зачастую аллергия носит полиорганный характер. Например, аллергический ринит, конъюнктивит и астма манифестируют, как правило, в сочетании, поражая три разных органа [1].

WAO обращает внимание здравоохранения на то, что помощь пациентам с аллергией должны оказывать врачи-аллергологи. Отсутствие специализированной медицинской помощи обуславливает высокую заболеваемость и смертность, а также значительное повышение затрат на здравоохранение в национальных бюджетах. Экспертами ВОЗ подсчитано, что каждый год из-за астмы умирают до 250 000 человек. Квалифицированный врач-аллерголог должен уметь выявлять причинные аллергены, провести мероприятия по профилактике возникновения клинических симптомов и замедлению их прогрессирования, а не просто назна-

чать симптоматическую терапию с целью купировать проявления аллергии.

Не следует забывать, что аллергические заболевания – это пожизненные хронические патологические процессы системного характера, которые затрагивают различные органы. При оценке экономического ущерба от аллергии необходимо учитывать затраты на лечение органоспецифических заболеваний (аллергического ринита, риносинусита, астмы, атопического дерматита и пр.). Анализ экономической эффективности подразумевает сравнительную оценку различных мероприятий при условии, что имеется потребность в повышении эффективности лечения относительно его стоимости. При некорректном применении даже экономически эффективные мероприятия могут привести к ненужным затратам, не дать никакого результата и даже навредить. Поэтому врач-аллерголог обязан квалифицированно назначать терапию для каждого конкретного пациента: подбирать подходящие лекарственные препараты и методы аллерген-специфической иммунотерапии, а также своевременно корректировать дозы препаратов. Только аллерголог на основании проведенного обследования способен оценить значимость внешних триггеров в патогенезе различных форм аллергии. Неправильная интерпретация результатов диагностических тестов врачами смежных специальностей может привести к гипердиагностике и назначению неправильного лечения, которое нанесет вред больному. Как следствие, врач рекомендует ненужные лекарственные средства и мероприятия по элиминации аллергенов, которые подразумевают, кроме всего прочего, коррекцию пищевого рациона и впоследствии дефицит нутриентов, что приводит к развитию на этом фоне вторичных заболеваний. Недооценка тяжести астмы – причина назначения малоэффективного лечения и отказа от иммунотерапии, которая улучшает качество жизни. Об экономической эффективности консультации аллерголога также свидетельствует улучшение исходов лечения аллергии и сокращение расходования средств налогоплательщиков, общества, пациентов и членов их семей [1].

Первое проспективное исследование по фармакоэкономике аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) проведено в США в 1997 году. В группу были включены 25 взрослых пациентов, страдающих аллергическим ринитом, которые в течение года исследования получали только медикаментозную терапию, а затем в течение последующих трех лет – АСИТ в сочетании с медикаментозной терапией. Затраты за первый год лечения (до АСИТ) составили  $1129 \pm 321$  USD, а за четвертый год лечения –  $950 \pm 352$  USD. Уже после первого года проведения АСИТ качество жизни пациентов существенно улучшилось по сравнению с начальным периодом наблюдения ( $p < 0,001$ ). Отмечалась прямая корреляция между количеством лет проведения АСИТ и дальнейшим улучшением качества жизни [3].

Другой анализ стоимости лечения аллергического ринита и бронхиальной астмы, проведенное группой исследователей в США в 2003 году, показал, что проведение медикаментозной терапии в течение 5 лет потребует 10200 USD (учитывая лишь затраты на антигистаминные препараты и топические глюкокортикостероиды), а проведение АСИТ в течение 5 лет – 4700 USD. Принимая наиболее осторожную оценку эффективности АСИТ в 50% случаев, а также учитывая снижение затрат на медикаменты после лечения как минимум в 2 раза, общая стоимость АСИТ в комбинации с медикаментозной терапией оказывается еще более низкой [4].

В ФБГУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России в 2004 году проведен клинико-экономический анализ лечения больных атопическими респираторными заболеваниями, обусловленными сенсibilизацией к пыльцевым и бытовым аллергенам. Сравнивали следующие варианты терапии:

- а) применение медикаментозной терапии в сезон поллинозиса причинно-значимых растений (включая препараты симптоматической, базисной терапии и антигистаминные препараты);
- б) назначение медикаментозной терапии в последующий сезон после проведения предсезонной АСИТ водно-солевыми аллергенами ускоренным методом.

Второй вариант терапии при лечении больных с поллинозом показал значительное и достоверное уменьшение затрат как на медикаменты, так и на медицинские услуги – до АСИТ 1359,4 $\pm$ 42,3 руб. (из них на медицинские услуги 331,2 руб.), после АСИТ 257,5 $\pm$ 23,1 руб. (из них на медицинские услуги 19,7 $\pm$ 17,0 руб.). Кроме того, при увеличении количества проводимых курсов АСИТ имелась тенденция к улучшению качества жизни пациентов, сокращению числа госпитализаций [5].

Проанализировав полученные результаты, можно сделать вывод: аллерген-специфическая иммунотерапия является эффективным методом лечения и с клинической, и с экономической точек зрения. Дополнительные преимущества аллерген-специфической иммунотерапии заключаются в пролонгированном клиническом эффекте и нарушении естественного хода развития заболевания. Благодаря этому можно предотвратить развитие астмы у больных аллергическим ринитом и формирование новых видов сенсibilизации [1].

Показания и противопоказания к проведению подкожной АСИТ, ограничения и практические рекомендации по выполнению прописаны во множестве руководств. Руководство «Allergen immunotherapy: A practice parameter third update» было разработано в 2011 году совместной рабочей группой, включающей Американскую академию Аллергии, астмы и иммунологии (AAAAI), Американский колледж аллергии, астмы и иммунологии (ACAAI) и Объединенный совет аллергии, астмы и иммунологии (JCAAI), а двумя годами ранее, в 2009 году, был выпущен Программный документ WAO, в котором детально описаны показания, противопоказания и методология проведения сублингвальной АСИТ. Пересмотренный и обновленный документ вышел в 2013 году. Вслед за этим документом в 2013 году президиумом РААКИ были пересмотрены и уточнены позиции по АСИТ.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям, в настоящее время расширены показания к проведению АСИТ. Кроме пациентов с аллергическим ринитом, риноконъюнктивитом, контролируемой атопической бронхиальной астмой (легкой и среднетяжелой

формы, при показателях FEV1 более 70% от должных величин на фоне адекватной фармакотерапии), пациентов с сочетанными бронхиальным и риноконъюнктивальным симптомами, пациентов с анафилактическими реакциями на яд перепончатокрылых насекомых, АСИТ назначают пациентам, страдающим atopическим дерматитом легкого и среднетяжелого течения с высокой степенью сенсибилизации. Наилучшие результаты АСИТ были показаны у пациентов с доказанной сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли. Наличие atopического дерматита не является противопоказанием для проведения АСИТ у пациентов с сопутствующими респираторными аллергическими заболеваниями (аллергический риноконъюнктивит, atopическая бронхиальная астма).

Перед началом АСИТ врач должен убедиться, что у пациента заболевание носит IgE-зависимый характер (положительные результаты кожных тестов и/или уровень специфических IgE 2 класса реакции и выше), а аллерген, которым будет проводиться АСИТ, клинически значим [6]. Положительные кожные пробы не являются показателем выраженности клинических проявлений и могут регистрироваться задолго до дебюта заболевания и сохраняться после проведения АСИТ у пациентов с хорошей эффективностью терапии и отсутствием симптомов болезни. Проведение АСИТ аллергенами злаковых трав больным поллинозом с клинически значимой сенсибилизацией к пыльце деревьев и латентной к пыльце злаковых трав может спровоцировать манифестацию «злакового» сезона. Однако это не относится к тем случаям, когда речь идет об отсутствии или латентной сенсибилизации к внутригрупповым родственным аллергенам. Феномен перекрестной реактивности между родственными аллергенами обуславливает не только эффективность АСИТ при использовании только основных аллергенов, но и снижение перекрестной пищевой непереносимости. Тем не менее при наличии сенсибилизации к нескольким родственным аллергенам оптимальным является применение микст-аллергена с наиболее полным антигенным представ-

ительством, приближенным к естественным условиям экспозиции [2].

С целью снижения риска побочных эффектов необходимо провести элиминационные мероприятия, разъяснить пациенту необходимость соблюдения диеты, учесть перечень противопоказаний к АСИТ.

Противопоказания для проведения АСИТ:

- тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты;
- онкологические заболевания в любой стадии развития;
- тяжелые психические расстройства, когда контакт с пациентом затруднен;
- лечение блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов, включая топические формы;
- прием ингибиторов MAO в комбинации с симпатомиметиками;
- невозможность соблюдения пациентом схемы назначенного лечения;
- отсутствие контроля бронхиальной астмы (FEV1 менее 70% на фоне адекватной фармакотерапии, в том числе тяжелая форма бронхиальной астмы);
- сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании адреналина (эпинефрина);
- наличие в анамнезе анафилактического шока при проведении АСИТ (для подкожной АСИТ);
- дети младше 5 лет (для подкожной АСИТ);
- беременность, грудное вскармливание.

При исследовании потенциальных тератогенных и эмбриотоксических свойств лечебных аллергенов не было получено статистически достоверных данных, свидетельствующих об их влиянии на сперматогенез, овоариогенез или фертильность. Также не было получено данных о нежелательном влиянии аллергенов на плод у женщин, получавших АСИТ во время беременности. Однако необходимо учитывать возможный риск развития системных реакций во время проведения АСИТ, которые сами по себе могут привести к прерыванию беременности, а также потребовать дополнительного введения таких препаратов, как адреналин. Если беременность развилась во время лечения, то проведение АСИТ следует прекра-

щать. Не рекомендуется начинать АСИТ во время грудного вскармливания.

Необходимо прервать курс АСИТ в случаях обострения основного и любого сопутствующего заболевания, вакцинации. Желательно проводить плановую вакцинацию за 1 месяц до начала АСИТ или, при наличии возможности, перенести сроки вакцинации на период после окончания курса АСИТ. Вакцинация не проводится на первом этапе наращивания дозы. При долгосрочном проведении АСИТ (в режиме «без остановки» в течение 3 и более лет) на втором этапе поддерживающей терапии возможно проведение вакцинации при соблюдении следующих условий: не следует проводить инъекцию АСИТ и профилактическую вакцинацию в один день; вакцинация проводится не ранее, чем через 7–10 дней после инъекции аллергена; следующая инъекция аллергена вводится не ранее, чем через 3 недели после вакцинации (при отсутствии побочных реакций на введение вакцины). При сублингвальной АСИТ на этапе поддерживающей терапии для проведения вакцинации требуется временное прерывание приема аллергенного препарата: за 3 дня до предполагаемой вакцинации, в день вакцинации и в течение 10–14 дней после вакцинации.

При проведении сублингвальной терапии существуют дополнительные противопоказания с учетом способа поступления лечебной смеси аллергенов:

- персистирующие повреждения слизистой оболочки ротовой полости: язвы, эрозии;
- персистирующие заболевания пародонта;
- открытая рана в полости рта;
- недавняя экстракция зуба, другие хирургические манипуляции в полости рта;
- гингивит, сопровождающийся кровоточивостью десен;
- тяжелые воспалительные заболевания слизистой оболочки ротовой полости (красный плоский лишай, микозы и др.) [2, 6].

«Allergen immunotherapy: A practice parameter third update» доработан АСААИ в 2011 году и основывается на предыдущем документе «Allergen immunotherapy: A practice parameter second update», опубликованном в журнале *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007. Данное руководство реко-

мендует, как и ранее, проведение иммунотерапии аэроаллергенами у пациентов с аллергическим ринитом/конъюнктивитом или астмой с доказанной IgE-опосредованной реакцией. Указывается также эффективность в проведении АСИТ пациентам с атопическим дерматитом с выявленной сенсibilизацией к аэроаллергенам. Показаниями к проведению АСИТ относят отсутствие контроля над симптомами при адекватной фармакотерапии, предотвращение развития побочных эффектов лекарств, уменьшение длительности приема лекарств. Изменения в документе связаны с расширением показаний для иммунотерапии: атопический дерматит у пациентов с чувствительностью к аэроаллергенам. Пациентам с умеренной или тяжелой формами анафилактических реакций на ужаление насекомыми рекомендуют измерение базового уровня триптазы. Ее повышение прямо пропорционально частоте и тяжести системных реакций. Нет четких ограничений нижней и верхней границ возраста, следует оценивать риск/пользу от проводимой терапии [7]. В текущем документе вновь затронута проблема проведения АСИТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией и на фоне аутоиммунных расстройств; мнение остается прежним – иммунотерапию можно рассматривать как способ лечения. Беспокойство о повышенной опасности иммунотерапии у таких больных носит гипотетический характер. Нет никаких существенных доказательств того, что для пациентов с аутоиммунными расстройствами АСИТ является вредным. В обзоре приведены принципы лечения ВИЧ-положительных пациентов, состояние которых удовлетворяет критериям проведения иммунотерапии. Иммунотерапия была проведена пыльцевыми и клещевыми лечебными аллергенами пациентам в ранней стадии ВИЧ-инфекции, у которых определялось в периферической крови лимфоцитов CD4 400 или более клеток/мл, отсутствовали в анамнезе оппортунистические инфекции или другие СПИД-ассоциированные заболевания [8]. Тщательный мониторинг проводят ежемесячно в первые 3 месяца, далее ежеквартально. Есть сообщения о проведении АСИТ у больных ВИЧ-инфекцией, контролируемых высокоактивной антиретровирусной терапией [9, 10].

В одном случае проведение иммунотерапии вызвало временную пролиферацию Т-клеток и небольшое увеличение РНК вирусной нагрузки, данному пациенту была усилена антиретровирусная терапия. В другом случае пациент, страдающий поллинозом, получавший в течение 3,5 лет курс иммунотерапии пылью деревьев, имел положительный результат лечения – снизились субъективные симптомы и объем лекарств почти на 90%. Во время терапии его уровень CD4 клеток составил более 350 клеток/мл, а уровень РНК ВИЧ оставался меньше, чем 50 копий/мл. Симптомы были хорошо контролируемы в течение 3 лет после прекращения иммунотерапии. Поэтому преимущества и риски иммунотерапии у больных с ВИЧ-инфекцией и другими иммунодефицитами, с аутоиммунными расстройствами, согласно рекомендаций АСААI, должны быть оценены индивидуально.

Обсуждается вопрос АСИТ на фоне приема кардиоселективных  $\beta$ -блокаторов, так как описаны тяжелые случаи анафилаксии на фоне сочетания АСИТ с приемом данной группы препаратов. Анафилактические реакции наблюдаются чаще, чем у других пациентов, получающих АСИТ, они более тяжелые и крайне плохо поддаются лечению [11, 12]. Продолжительность приема кардиоселективных  $\beta$ -блокаторов не влияет на частоту анафилактических реакций [13]. При использовании топических  $\beta$ -блокаторов системные реакции наблюдаются значительно реже [14]. На этапе планирования курса АСИТ необходимо предупредить пациента о возможных последствиях и о необходимости подбора другого варианта лечения с кардиологом.

Наблюдения за пациентами, получающими АСИТ и принимающими ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), дают противоречивые данные. Ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов тормозят метаболизм ангиотензина, брадикинина, и вещества P [15]. Напомним, брадикинин является мощным сосудодилататором, который может внести свой вклад в развитие гиповолемии и гипотензии у больных с тяжелой анафилаксией [16]. Описаны два случая анафилактического шока у двух пациентов,

получавших АСИТ на фоне приема ингибиторов АПФ. Два других ретроспективных исследования не нашли связи между использованием ингибиторов АПФ и системными реакциями [17, 18]. Комбинацию  $\beta$ -блокаторы и ингибиторы АПФ, как правило, назначают для пациентов с сердечной недостаточностью и при вторичной профилактике инфаркта миокарда. Назначение каждого связано с продолжительностью жизни пациента. В этом случае рекомендуют рассматривать вопрос о проведении АСИТ только в случае необходимости профилактики анафилактических реакций на насекомых с оценкой риск/польза [19–21].

Программный документ WAO по сублингвальной АСИТ, в котором детально описаны показания, противопоказания и методология проведения сублингвальной АСИТ, пересмотрен в 2013 году. В настоящее время следует руководствоваться документом «Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update». Остановимся на некоторых моментах.

При выборе данного способа введения приоритетны пациенты:

- впервые получающие курс АСИТ;
- для которых аллергия является неконтролируемой при оптимальной фармакотерапии (тяжелые хронические заболевания верхних дыхательных путей);
- для которых медикаментозное лечение индуцирует нежелательные побочные эффекты;
- отказывающиеся от инъекций;
- не желающие быть на постоянной или долговременной фармакотерапии [22].

Нет указаний на конкретный нижний возрастной предел для начала сублингвальной АСИТ. Детям младшего возраста АСИТ чаще всего не назначают в первую очередь из-за трудности взаимодействия, а также в связи с тяжестью системных реакций. Тем не менее частота системных реакций у детей сопоставима с частотой и тяжестью их среди всей популяции [23, 24]. Соответственно иммунотерапия может быть инициирована у детей в возрасте до 5 лет, если подтверждена сенсibilизация, тяжелый характер течения заболевания, оценено соотношение риск/польза [25]. Исследования, оценивающие безопасность АСИТ у

**Схема. Алгоритм проведения АСИТ**



детей, показали, что нежелательные реакции были слабо или умеренно выражены и разрешились без фармакотерапии [26]. С учётом важности соблюдения рекомендаций во время лечения проведено исследование на 150 пациентах в возрасте менее 6 лет в течение двухлетнего периода [27]. Процент прекращения терапии был значительно выше у детей младше 4 лет, и в среднем длительность АСИТ в данной группе составила 3 месяца. Наиболее распространённой причиной для прекращения лечения у детей младше 4 лет был «... субъективный дискомфорт в ротовой полости после приема под язык капель/таблеток или отказ ребёнка без видимых побочных эффектов». Родители связали отказ от приёма аллергенов детьми с неприятным вкусом. У детей старшей возрастной группы не было приверженности в приеме между таблетками или каплями, тогда как дети младше 4 лет в 100% случаев сразу отказывались от приема таблеток. Описан один случай возникновения приступа бронхиальной астмы в группе детей младше 4 лет. Авторы исследования приходят к выводу, что сублингвальную АСИТ лучше начинать после 4 лет из-за плохого соблюдения схемы лечения.

При выборе АСИТ уделяется внимание особым состояниям, а именно аутоиммунным процессам, иммунодефицитам, беременности. Изучение эффективности сублингвальной АСИТ проводилось у взрослых и детей, не страдающих хроническими заболеваниями. Никаких контролируемых исследований для оценки эффективности и возможных рисков, связанных с сублингвальной иммунотерапией у больных с иммунодефицитом и аутоиммунными расстройствами, не проводилось. Учитывая похожий механизм сублингвальной и инъекционной АСИТ, рабочая группа опирается на исследования по инъекционной АСИТ и утверждает, что «иммунотерапия может рассматриваться у пациентов с иммунодефицитом и аутоиммунными расстройствами» [25, 28].

Исследование на протяжении шести лет 155 пациенток, получавших сублингвальную АСИТ во время беременности (24 пациентки на фоне беременности впервые получали АСИТ), показало более низкую частоту абортов, пери-

натальной смертности, недоношенности, токсемии и врожденных пороков развития, чем среди населения в целом [29].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АСИТ – вид патогенетической терапии, эффективность которой доказана при лечении заболеваний, относящихся к немедленному IgE-опосредованному (реагиновому) типу аллергической реакции: аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, атопическая бронхиальная астма, а также анафилактические реакции на ужаление перепончатокрылыми насекомыми. АСИТ не является альтернативой медикаментозному лечению [30]. Эти два метода взаимно дополняют друг друга, позволяя проводить комбинированную терапию, что повышает эффективность лечения. Учитывая уникальность АСИТ в ее профилактическом действии, приводящем к ограничению расширения спектра сенсибилизации и прогрессирования патологического процесса, необходимо начинать ее проведение как можно раньше. Обязательным условием выбора тактики лечения по-прежнему остается индивидуальный подход к каждому больному, учитывающий клинические особенности формы и тяжести патологии, а также социальные, поведенческие и психические аспекты, являющиеся существенными для данного пациента. Для облегчения понимания тактики ведения пациента представляем алгоритм проведения АСИТ (схема) [7].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белая книга ВАО по аллергии 2011–2012: резюме. На русском языке ; под ред. Р.И. Сетиашвили, Т.А. Славянской. – М.: Медицина-Здоровье, 2011. – 12 с.
2. Гуцин И.С., Курбачева М.О. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. – М.: Фармарус Принт Медиа, 2010. – 228 с.
3. Kumar P., Kamboj S., Rao P. et al. The cost of care and quality of life in patient with allergic rhinitis on allergen immunotherapy // *Allergy Clin. Immun. Intern.* 1997. Vol. 9. – P. 133–135.
4. Law A.W., Reed S.D., Sundy J.S. et al. Direct costs of allergic rhinitis in the United States: Estimates from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey // *J.*

- Allergy Clin. Immunol.* 2003. Vol. 111. – P. 296–300.
5. Павлова К.С., Курбачева О.М., Гищин И.С. Клинико-экономические аспекты аллерген-специфической иммунотерапии больных поллинозом // *Рос. аллерголог. журн.* 2004. – № 3. – С. 30–35.
  6. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии ; утверждено Президиумом РААКИ 23 декабря 2013 года. – М., 2013. – 13 с.
  7. Cox L., Nelson H., Lockey R. et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011.
  8. Marshall G.D. Jr. AIDS, HIV-positive patients, and allergies // *Allergy Asthma Proc.* 1999;20:301–4, IV.
  9. Randhawa I.S., Junaid I., Klaustermeyer W.B. Allergen immunotherapy in a patient with human immunodeficiency virus: effect on T-cell activation and viral replication // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98:495–7.
  10. Steiner U., Furrer H., Helbling A. Specific Immunotherapy in a Pollen-Allergic Patient With Human Immunodeficiency Virus Infection // *World Allergy Organization Journal.* 2009;2:57–8.
  11. Lang D.M., Alpern M.B., Visintainer P.F., Smith S.T. Increased risk for anaphylactoid reaction from contrast media in patients on beta-adrenergic blockers or with asthma // *Ann Intern Med* 1991;115:270–6, III.
  12. Greenberger P.A., Meyers S.N., Kramer B.L. Effects of beta-adrenergic and calcium antagonists on the development of anaphylactoid reactions from radiographic contrast media during cardiac angiography // *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:698–702, III.
  13. Frishman W.H. Beta-adrenergic blockers // *Med Clin North Am.* 1988;72:37–81, IV.
  14. Zaloga G.P., DeLacey W., Holmboe E., Chernow B. Glucagon reversal of hypotension in a case of anaphylactoid shock // *Ann Intern Med* 1986;105:65–6.
  15. Kaplan A.P., Joseph K., Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease // *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:195–209.
  16. Smith P.L., Kagey-Sobotka A., Bleecker E.R. et al. Physiologic manifestations of human anaphylaxis // *J Clin Invest* 1980;66:1072–80.
  17. Rank M.A., Oslie C.L., Krogman J.L., Park M.A., Li J.T. Allergen immunotherapy safety: characterizing systemic reactions and identifying risk factors // *Allergy Asthma Proc* 2008;29:400–5, III.
  18. White K.M., England R.W. Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors while receiving venom immunotherapy // *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101:426–30, III.
  19. Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J* 2005;26:1115–40, IV.
  20. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction) // *Circulation* 2004;110:588–636, IV.
  22. Lieberman P., Nicklas R.A., Oppenheimer J. et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update // *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:477–80, e1–42.
  22. Canonica G.W., Cox L., Baena C.E. et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update // *World Allergy Organization Journal* 2014, 7:6.
  23. Roberts G., Hurley C., Turcanu V., Lack G. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma // *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:263–268.
  24. Rodriguez Perez N., Ambriz Moreno Mde J. Safety of immunotherapy and skin tests with allergens in children younger than five years // *Rev Alerg Mex* 2006, 53:47–51.
  25. Cox L., Nelson H., Lockey R., Calabria C., Chacko T., Finegold I., Nelson M., Weber R., Bernstein D.I., Blessing-Moore J., Khan D.A., Lang D.M., Nicklas R.A., Oppenheimer J., Portnoy J.M., Randolph C., Schuller D.E., Spector S.L., Tilles S., Wallace D. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update // *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127:S.1–55.
  26. Agostinis F., Tellarini L., Canonica G.W., Falagiani P., Passalacqua G. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children // *Allergy* 2005, 60:133.
  27. Pajno G.B., Caminiti L., Crisafulli G., Barberi S.,

- Landi M., Aversa T., Valenzise M., Passalacqua G. Adherence to sublingual immunotherapy in preschool children // *Pediatr Allergy Immunol* 2012, 23:688–689.
28. Scadding G., Durham S.R. Mechanisms of sublingual immunotherapy // *Immunol Allergy Clin North Am* 2011, 31:191–209.
29. Shaikh W.A., Shaikh S.W. A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy // *Allergy* 2012, 67:741–43.
30. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология. Клинические рекомендации. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 227 с. ■

### **Kündig TM, Klimek L, Schendzielorz P, Renner WA, Senti G, Bachmann MF**

#### **Is The Allergen Really Needed in Allergy Immunotherapy?**

**[Действительно ли необходимо наличие аллергена при иммунотерапии аллергии?]**

*Curr Treat Options Allergy. 2015;2(1):72-82.*

Иммунотерапия аллергических реакций I типа на данный момент общепризнанна и считается самым эффективным методом лечения помимо исключения контакта с аллергеном. На сегодняшний день в этом направлении используются различные формы препаратов аллергенов, а также различные способы применения. Вирусоподобные частицы (VLPs) являются высокоактивной платформой для вакцины с доказанной антигенностью и клинической активностью. Добавление лиганд толл-подобных рецепторов и/или депо-адьювантов усиливает активизацию как врожденных, так и адаптивных иммунных ответов. CpG ДНК-мотивы являются тщательно изученными и высокоактивными прямыми стимуляторами плазмацитойдных дендритных клеток и В-клеток, в то время как ответы Т-клеток усиливаются косвенно с помощью увеличенного представления антигена и высвобождения цитокинов. В данной статье основное вни-

мание уделено функционированию вирусоподобных частиц, нагруженных ДНК, богатыми неметиловыми CpG-мотивами, а также опыту клинических исследований, полученному в процессе лечения аллергического ринита и демонстрирующему клиническую эффективность даже без использования аллергенов. В нескольких опубликованных исследованиях доказано наличие благотворного влияния лечения с использованием VLPs, нагруженных CpG. Подкожная инъекция VLPs, нагруженных CpGs, была протестирована вместе с использованием и без использования вспомогательного адьюванта при наличии и отсутствии аллергена. Полученные результаты служат стимулом для продолжения исследований VLPs и CpG-мотивов в иммунотерапии, причем в качестве как самостоятельного продукта, так и адьюванта для аллерген-специфической иммунотерапии.

*O.P.*

### **Pfaar O, Sager A, Robinson DS**

#### **Safety and effect on reported symptoms of depigmented-polymerised allergen immunotherapy: a retrospective study of 2927 paediatric patients**

**[Безопасность и влияние депигментированной полимеризованной аллерген-специфической иммунотерапии на описанные симптомы: ретроспективное исследование 2927 детей]**

*Pediatr Allergy Immunol. 2015 Jan 30. doi: 10.1111/pai.12347.*

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является эффективным методом лечения аллергических заболеваний, и использование подкожных инъекций депигментированных полимеризованных экстрактов аллергена может обеспечить быстрое достижение дозы и безопас-

ную терапию. На сегодняшний день имеется мало информации об их безвредности и клинических эффектах для детей и подростков с аллергическими заболеваниями. Авторы провели ретроспективный анализ медицинских карт 2927 детей и подростков из 136 центров, которые получали

аллерген-специфическую иммунотерапию с депигментированными полимеризованными экстрактами пыльцы или клещевого аллергена в течение как минимум 1 года с целью сбора документального подтверждения безопасности процедур и наличия клинических симптомов.

У 38% пациентов наблюдались местные реакции, из них в 145 случаях они были более 12 см в диаметре. Системная реакция была зафиксирована у 2,7% детей и 1,2% подростков. Случаи анафилактического шока не были зафиксированы. В течение всего периода лечения наблюдалось значительное сокращение частоты появления пациентов с симптомами аллергического ринита. Более того, норма выписанных рецептов (количе-

ство рецептов на одного пациента) на препараты неотложной терапии была снижена в течение всего периода подкожной (инъекционной) иммунотерапии.

Таким образом, представленные авторами данные крупного ретроспективного анализа, включающего 2927 детей и подростков с симптомами риноконъюнктивита на пыльцу и/или клещей с или без аллергической астмы, указывают на то, что аллерген-специфическая иммунотерапия с использованием депигментированных полимеризованных экстрактов является хорошо переносимой и соответствует клиническому ответу.

O.P.

*Lozano J, Cruz MJ, Piquer M, Giner MT, Plaza AM.*

### **Assessing the efficacy of immunotherapy with a glutaraldehyde-modified house dust mite extract in children by monitoring changes in clinical parameters and inflammatory markers in exhaled breath**

**[Оценка эффективности иммунотерапии с применением глутаральдегид-модифицированного экстракта аллергена клеща домашней пыли у детей посредством мониторинга изменений клинических параметров и маркеров воспаления в выдыхаемом воздухе]**

*Int Arch Allergy Immunol. 2014;165(2):140-7. doi: 10.1159/000368832.*

Целью данного исследования являлась оценка эффективности осуществления специфической иммунотерапии (СИТ) с применением алергоидов у детей с аллергической астмой посредством мониторинга изменений клинических параметров и маркеров воспаления в выдыхаемом воздухе.

Было обследовано 43 пациента (24 из них – мальчики) в возрасте от 6 до 14 лет, у которых наблюдалась аллергическая астма и повышенная чувствительность к клещам. 23 человека получали подкожную (инъекционную) специфическую иммунотерапию (PURETHAL® Mites, HAL Allergy) в течение 8 мес. – группа СИТ. 20 пациентам были даны медикаменты для лечения только лишь симптомов – контрольная группа. Перед лечением и спустя 4 и 8 мес. были установлены некоторые клинические параметры, а также уровни выдыхаемого оксида азота и рН конденсата выдыхаемого воздуха.

Группа СИТ продемонстрировала улучшение в рамках классификации по тяжести обострения астмы, уменьшение поддерживающей лекарственной терапии и улучшение показателей каче-

ства жизни согласно проведенному опросу. Данные изменения в контрольной группе не наблюдались. В обеих группах произошло значительное уменьшение значений рН конденсата выдыхаемого воздуха через 4 и 8 мес. после начала лечения в сравнении с начальным уровнем. Однако в группе СИТ анализ переменного коэффициента показал увеличение значений рН конденсата выдыхаемого воздуха через 8 мес. лечения по сравнению с четырехмесячными показателями.

Таким образом, СИТ с применением стандартизированного экстракта аллергена из клещей сокращает количество симптомов астмы у детей. Снижение показателей рН конденсата выдыхаемого воздуха наблюдалось в обеих группах, хотя группа СИТ продемонстрировала тенденцию улучшения показателей через 8 мес. лечения. Для определения эффективности данного маркера необходимы будущие исследования мониторинга рН конденсата выдыхаемого воздуха в долгосрочном периоде.

O.P.

*Senti G, von Moos S, Tay F, Graf N, Johansen P, Kündig TM*

## Determinants of efficacy and safety in epicutaneous allergen immunotherapy: summary of three clinical trials

[Показатели эффективности и безопасности накожной аллерген-специфической иммунотерапии: резюме трех клинических испытаний]

*Allergy. 2015 Feb 20. doi: 10.1111/all.12600.*

В статье представлены результаты проведенного третьего испытания накожной аллерген-специфической иммунотерапии (НАСИТ) и обсуждение их в контексте проведенных ранее исследований.

Данное моноцентровое плацебоконтролируемое двойное слепое I/IIa исследование включило 98 пациентов с риноконъюнктивальным синдромом. До сезона пыления в 2009 г. пациенты получали 6 пэтчей (экстракт аллергена: n=48; плацебо: n=50) с недельными интервалами, применяемых накожно методом TAPE-STRIPPED. Использование НАСИТ в среднем привело к улучшению показателей симптомов на 48% в 2009 г. и на 40% в 2010 г. по сравнению с 10 и 15%

ным улучшением после использования плацебо (p=0,003). После применения НАСИТ конъюнктивальная реактивность аллергенов, в отличие от плацебо, значительно снизилась, и аллерген-специфические IgG4-ответы были резко увеличены (p<0,001).

Три испытания НАСИТ показали, что данный метод может снизить выраженность симптомов аллергии на пыльцу. В целом эффективность лечения определяется дозой аллергена. Местные побочные эффекты определяются длительностью использования патчей, в то время как риск системных аллергических побочных эффектов связан со степенью разрушения рогового слоя.

*O.P.*

## Сложности дифференциальной диагностики наследственного ангионевротического отека

**Е.А. Грищенко**

*Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, г. Москва*

### Difficulties of differential diagnosis hereditary angioedema

*E.A. Grishchenko*

*Angioedema is defined as localized swelling of the subcutaneous tissue and submucosal tissue associated with a temporary increase in vascular permeability due to release of vasoactive substances. Angioedema may be mediated by bradykinin or mast cell mediators, including histamine. Hereditary angioedema refers to bradykinin-mediated angioedema. This article discusses the main diagnostic criteria of hereditary angioedema and other forms of angioedema in accordance with the new consensus to suspect the diagnosis, differential diagnosis and adequate therapy.*

жество трудностей в диагностике этого заболевания. Говоря о наследственном ангионевротическом отеке (НАО), этот факт подтверждается тем, что, по некоторым данным, от момента первых клинических проявлений до постановки правильного диагноза в среднем проходит 8 лет, что связано с низкой осведомленностью врачей о данном заболевании [1]. Недавнее исследование подчеркнуло важность своевременной диагностики и лечения НАО, поскольку смертность среди пациентов, у которых НАО не диагностирован, составила 29% (в основном от обструкции верхних дыхательных путей) по сравнению с 3% среди пациентов с установленным диагнозом [2].

В данной статье рассматриваются основные диагностические критерии НАО и других форм ангионевротических отеков в соответствии с

Несмотря на современные возможности лечения ангионевротических отеков, сохраняется мно-

новым консенсусом, позволяющие врачам вовремя заподозрить заболевание, а, значит, успешно контролировать его течение.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ангioneвротический отек определяется как локализованный отек подкожной клетчатки и подслизистой ткани, связанный с временным увеличением сосудистой проницаемости вследствие выделения вазоактивных веществ. Ангioneвротический отек должен быть выставлен как самостоятельный диагноз в том случае, когда возникает изолированно (без уртикарных элементов сыпи) [3].

### КЛАССИФИКАЦИЯ

Ангioneвротический отек может быть опосредован брадикинином либо медиаторами тучных клеток, в том числе гистамином. Определить значение того или иного медиатора в патогенезе ангионевротического отека можно несколькими методами, в том числе исходя из эффективности антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов. Брадикинин-опосредованные ангионевротические отеки не отвечают на терапию вышеуказанными препаратами. Поэтому успех в лечении ангионевротического отека зависит от правильно определенной формы заболевания.

Брадикинин-опосредованный ангионевротический отек может быть наследственным или приобретенным. Выделены три формы НАО: НАО I типа (вследствие дефицита С1-ингибитора количественно и функционально); НАО II типа (вследствие снижения функции С1-ингибитора при нормальной или повышенной его концентрации); НАО с нормальной концентрацией и функцией С1-ингибитора (ранее НАО III типа). Приобретенный ангионевротический отек, связанный с дефицитом С1-ингибитора, возникает в случае повышения потребления С1-ингибитора либо за счет образования антител к С1-ингибитору. Существуют приобретенные брадикинин-опосредованные ангионевротические отеки, не связанные с дефицитом С1-ингибитора (например, ангионевротический отек, ассоциированный с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [4, 5].

Также в настоящее время среди приобретенных ангионевротических отеков эксперты предлагают

выделять следующие формы: идиопатический негистаминергический и идиопатический гистаминергический [3].

### НАО I И II ТИПА

НАО I и II типа является редким аутосомнодоминантным заболеванием, распространенность которого, по разным данным, колеблется от 1:10000 до 1:100000 и в среднем составляет 1:50000. Минимальная распространенность составляет от 1,09:100000 до 1,51:100000 [3–5].

Известно достаточное количество (более 200) различных мутаций в гене С1-ингибитора (SERPING 1), которые связаны с клиническими проявлениями НАО. Ген SERPING 1 картирован на хромосоме 11q12. Около 85% мутаций приводят к развитию НАО I типа, 15% – II типа. Исследования демонстрируют высокую частоту мутаций *de novo* (примерно в 20–25% случаев) и экзогенных делеций в гене С1-ингибитора среди пациентов с НАО без семейного анамнеза [2, 4].

Возрастных различий в распространенности НАО I и II типов не установлено. Данные недавних исследований в Японии (n=132), Китае (n=133), Бразилии (n=210) свидетельствуют о более низкой распространенности НАО в этих странах по сравнению со странами Европы и Северной Америки, что, возможно, связано с гиподиагностикой либо с более низкой распространенностью НАО среди азиатской популяции [4].

В 75% случаев у пациентов с НАО выявляется семейный анамнез ангионевротических отеков [4].

Средний возраст дебюта заболевания составляет 8–12 лет. В 50% случаев первые атаки возникают в возрасте 5–11 лет. В литературе описан НАО у трехлетнего пациента. Ранние клинические проявления свидетельствуют о более тяжелом последующем течении заболевания. Как правило, в пубертатном периоде отмечается ухудшение симптомов [4, 5].

Продромальные проявления, такие как усталость, раздражительность, слабость, тошнота, маргинальная эритема, предшествуют развитию отеков в 50% случаев НАО и развиваются за несколько часов либо суток до обострения. Маргинальная эритема чаще встречается в педиатрической популяции (в 42–58% случаев) и часто ошибочно принимается за крапивницу [4, 5].

Классически отек развивается медленно (в течение 36 часов) и полностью купируется спонтанно в течение 3–4, а по некоторым данным, 5 суток [2–4].

Клинические проявления значительно варьируют от бессимптомного течения до угрожающих жизни приступов [3].

Локализация отеков самая разнообразная и может затрагивать лицо, конечности, ротоглотку, гортань, мочеполовые пути, кишечник и т.д. Отек кожных покровов является наиболее ранним и самым распространенным симптомом заболевания. Отеки при НАО «бледные» (кожные покровы в месте отека не гиперемированы), не сопровождаются зудом [4, 5].

Примерно у 50% пациентов, по меньшей мере однократно, развивается отек верхних дыхательных путей с возможным риском асфиксии [4]. У некоторых пациентов средний интервал между началом симптомов и развитием отека гортани составляет 8,3 часа [2]. Отек верхних дыхательных путей редко является начальным проявлением заболевания. У детей асфиксия может наступить быстрее вследствие меньшего диаметра дыхательных путей [5].

Почти у всех пациентов с НАО (93%) присутствуют рецидивирующие боли в животе, связанные с временной кишечной непроходимостью из-за отека слизистой оболочки. Оценка распространенности брюшных атак в педиатрической популяции затруднительна, поскольку боль в животе является распространенным симптомом у детей. У женщин брюшные атаки возникают несколько чаще. Брюшные симптомы могут быть единственным проявлением заболевания на протяжении нескольких лет, прежде чем возникнут отеки подкожной клетчатки. В результате пациенты подвергаются неоправданному хирургическому и медикаментозному лечению под маской самых разнообразных неправильных диагнозов, в том числе острый живот, аппендицит, желчная колика, гепатит, энтерит, панкреатит, холецистит, холедохолитиаз, почечнокаменная болезнь, пиелонефрит, разрыв кисты яичника, непроходимость кишечника, язва двенадцатиперстной кишки, язвенный колит и т.д. Гастроэнтерологам следует заподозрить диагноз у всех пациентов с эпизодически повторяющейся необъяснимой спастической болью в животе, сопровождающейся тошно-

той, рвотой или вздутием. Между обострениями пациенты с НАО, в отличие от пациентов с функциональными расстройствами кишечника, никаких клинических проявлений не отмечают [1, 3, 5].

Симптомы НАО могут провоцироваться различными факторами. Травмы случайные либо связанные со стоматологическими, хирургическими и другими медицинскими манипуляциями обычно приводят к развитию отеков. Отеки, связанные с оперативным вмешательством, как правило, развиваются спустя 4–30 часов. Поскольку обычно отеки возникают вблизи места травмы, стоматологические манипуляции представляют особенно высокий риск из-за возможного развития отека гортани. Применение эстрогенсодержащих контрацептивов, препаратов заместительной гормональной терапии, ингибиторов АПФ может спровоцировать приступ НАО. Также в качестве триггеров могут выступать стресс, физическое перенапряжение, заболевания с повышением температуры тела, употребление алкоголя, менструальный цикл, возможно – инфекция, связанная с *Helicobacter pylori*. Пациенты должны быть осведомлены о потенциально опасных триггерах, чтобы уменьшить частоту обострения заболевания [4, 5].

Провоцирующие факторы НАО незначительно различаются среди детей и взрослых. Инфекции и травмы как триггеры НАО менее характерны для детей. Лекарственные препараты, побочным эффектом которых может быть ангионевротический отек, включая ингибиторы АПФ, детьми используются реже. Однако поскольку раннее начало приема гормональных контрацептивов наблюдается все чаще, этот фактор может приводить к обострению заболевания в подростковом возрасте [5].

В связи с нехваткой информации об особенностях течения НАО в педиатрической популяции, недавно в США был проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов в возрасте от 1 до 18 лет с подтвержденным диагнозом НАО с 2001 по 2011 годы. Всего было выявлено 25 пациентов, из них 13 женского, 12 мужского пола. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 7 лет. У большинства пациентов (84%) отмечался положительный семейный анамнез заболевания. Наиболее распространенными начальными симптомами были отеки верхних конечностей, затем боли в животе, отеки лица

и/или нижних конечностей, отеки мошонки. У трех пациентов клинические симптомы отсутствовали при наличии семейного анамнеза НАО и снижении лабораторных показателей (С4-компонент комплемента, концентрация и функция С1-ингибитора) [6].

Итак, НАО I и II типов следует заподозрить в случае наличия следующих признаков: рецидивирующий ангионевротический отек изолированно без крапивницы; положительный семейный анамнез отеков; появление симптомов с детства/юности; повторяющиеся боли в животе; возникновение отеков верхних дыхательных путей; наличие продромальных симптомов до развития отеков; отсутствие положительной динамики на фоне антигистаминных препаратов, глюкокортикоидов и адреналина [5].

Для постановки диагноза НАО I и II типов необходимо лабораторное подтверждение. В качестве скрининга используется определение уровня С4-компонента комплемента, поскольку его концентрация снижена даже между обострениями и только в исключительных случаях остается в пределах нормы. Снижение уровня С1-ингибитора (количественного или функционального) в плазме ниже 50% от нормальных значений подтверждает диагноз [3, 4].

Итак, диагноз наследственного ангионевротического отека с дефицитом С1-ингибитора (НАО I или II типа) должен быть основан на двух сниженных уровнях С4-компонента комплемента и концентрации и/или функции С1-ингибитора, зарегистрированных с интервалом в 1–3 месяца. При НАО I типа отмечается снижение и концентрации, и функции С1-ингибитора, при НАО II типа снижена лишь функция С1-ингибитора при нормальной или повышенной его концентрации. Определение низкого уровня С4-компонента комплемента одновременно со снижением функции С1-ингибитора для диагностики наследственного ангионевротического отека с дефицитом С1-ингибитора имеет специфичность 98–100% [3, 4].

Возможность выявления ложноотрицательных результатов возрастает у пациентов, принимающих анаболические андрогены [5]. Также для получения достоверных результатов функции С1-ингибитора необходимо соблюдать особые условия хранения образцов крови, чтобы избежать потери активности С1-ингибитора в пробирке [3].

Концентрация компонентов комплемента в пуповинной крови доношенных новорожденных ниже, чем в материнской. Концентрация и функция С1-ингибитора составляют соответственно 70 и 62% от таковых значений у взрослого человека. Таким образом, лабораторная диагностика НАО I и II типов в возрасте до 1 года не всегда достоверна и должна быть повторно проведена в более зрелом возрасте [5].

Особенностью лабораторной диагностики НАО во время беременности является то, что уровень С1-ингибитора в плазме уменьшается и возвращается в нормальное состояние после родов. Таким образом, необходимо повторное определение уровня С1-ингибитора после родов, чтобы подтвердить диагноз НАО [5].

Проведение генетического тестирования необходимо на первом году жизни, когда уровень С1-ингибитора может быть ложно низким, в случае дифференциальной диагностики с приобретенным ангионевротическим отеком с дефицитом С1-ингибитора. Однако неоднородность мутаций, ответственных за НАО, делает генетическую диагностику относительно непростой задачей [3].

Пренатальная диагностика НАО I и II типов не получила широкого распространения в клинической практике по следующим причинам: в ряде случаев мутация гена С1-ингибитора может быть не обнаружена; идентичные мутации могут быть ассоциированы с совершенно различными фенотипами; предсказать тяжесть заболевания по выявленной мутации невозможно [5].

Визуализирующие исследования для подтверждения отека кишечника при НАО включают рентгенографию, ультразвуковое исследование, компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию органов брюшной полости [1].

Поскольку НАО I и II типов является генетическим заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, все члены семьи пациентов с НАО, включая бабушек, дедушек, родителей, братьев, сестер, детей и внуков, должны быть обследованы путем определения концентрации С4-компонента комплемента, концентрации и функции С1-ингибитора. При выявлении нормальных показателей у членов семьи с необъяснимой болью в животе или ангионевротическими отеками исследования необходимо повторить во время обострения заболевания [5].

Дифференциальный диагноз НАО I и II типов проводится с НАО с нормальной концентрацией и функцией С1-ингибитора; приобретенным ангионевротическим отеком, связанным с дефицитом С1-ингибитора; ангионевротическим отеком, связанным с ингибитором АПФ; аллергическим ангионевротическим отеком; ангионевротическим отеком при хронической спонтанной крапивнице; идиопатическим ангионевротическим отеком [5].

Сравнительные характеристики различных форм ангионевротических отеков представлены в таблицах 1 и 2 [3, 4].

### НАО С НОРМАЛЬНОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ И ФУНКЦИЕЙ С1-ИНГИБИТОРА (FХII-НАО, U-НАО)

В 1985 году была зарегистрирована семья, в которой пять женщин отмечали периодические ангионевротические отеки кожных покровов, сочетающиеся с рецидивирующими эпизодами болей в животе и симптомами обструкции верхних дыхательных путей. При обследовании у всех этих пациенток снижения функции С1-ингибитора выявлено не было. В 2000 году были зарегистрированы девять других семей с подобными клиниче-

Таблица 1. Сравнительная характеристика различных форм ангионевротических отеков [3]

Характеристики	АО врожденный			АО приобретенный			
	НАО I и II типов	FХII-НАО	U-НАО	С1-ингибитор-ПАО	Ингибитор АПФ-АО	Идиопатический негистаминергический АО	Идиопатический гистаминергический АО
Периферический АО	+++	++	+++	++	±	++	+
АО лица	++	++	++	+++	+++	++	+++
Абдоминальные атаки	+++	+++	+++	++	±	+	-
АО верхних дыхательных путей	+++	+++	+++	+++	+++	++	±
Возраст начала	Менее 20 лет	Менее 30 лет	Менее 30 лет	Более 40 лет	Более 65 лет	Любой	Любой
Время развития АО	24–36 часов	24–36 часов	24–36 часов	24 часа	12 часов	12 часов	Менее 6 часов
Длительность сохранения АО	36–72 часа	36–72 часа	36–72 часа	36–72 часа	12–48 часов	24–48 часов	Менее 24 часов
Распределение по полу (женщины/мужчины)	1:1	10:1	1:1	1:1	2:1	1:1	1:1
Этническая предрасположенность	Нет	Немцы, французы, испанцы	Неизвестно	Нет	Афроамериканцы	Неизвестно	Неизвестно
Критерии для подтверждения диагноза	Дефект гена С1-ингибитора	Мутация гена XII фактора свертывания	Семейный анамнез АО без установленного генетического дефекта	Нет генетического дефекта гена С1-ингибитора	На фоне приема ингибиторов АПФ	Причина не установлена. Нет эффекта от антигистаминных препаратов.	Причина не установлена. Есть эффект от антигистаминных препаратов.

Сокращения: АО – ангионевротический отек; С1-ингибитор-ПАО – приобретенный ангионевротический отек, связанный с дефицитом С1-ингибитора.

Таблица 2. Сравнительная характеристика лабораторных показателей различных форм ангионевротических отеков [4]

Тип ангионевротического отека	Концентрация С1-ингибитора	Функция С1-ингибитора	С4-компонент комплемента	С1q
НАО I типа	Снижена	Снижена	Снижен	Норма
НАО II типа	Норма	Снижена	Снижен	Норма
НАО с нормальной концентрацией и функцией С1-ингибитора	Норма	Норма	Норма	Норма
Приобретенный ангионевротический отек, связанный с дефицитом С1-ингибитора	Снижена	Снижена	Снижен	Снижен
Ангионевротический отек, связанный с ингибитором АПФ	Норма	Норма	Норма	Норма

скими симптомами и нормальной функцией С1-ингибитора (в общей сложности 36 женщин). Тогда и была предложена новая форма НАО с нормальной концентрацией и функцией С1-ингибитора, либо НАО III типа. До 2003 года все пациенты, описанные в литературе с таким диагнозом, были женского пола, поэтому считалось, что данному заболеванию подвержены лишь женщины. Но в 2006 году в одной семье с доминантно наследуемыми ангионевротическими отеками и нормальной концентрацией и функцией С1-ингибитора заболевание было выявлено не только у пяти членов семьи женского пола, но и у трех – мужского. В 2006 году при генетическом исследовании у ряда таких пациентов были установлены мутации в гене XII фактора свертывания крови, но у части пациентов мутации обнаружены не были [3].

Для пациентов с семейным анамнезом ангионевротических отеков, нормальной концентрацией и функцией С1-ингибитора и мутацией в гене XII фактора свертывания предложен термин «фактор XII ассоциированный НАО» (FXII-НАО). Когда же мутация в гене XII фактора свертывания не обнаружена и генетический дефект не идентифицирован, то говорят о НАО с неизвестной причиной (U-НАО). В настоящее время рекомендуется не использовать термин «НАО III типа», поскольку НАО I и II типов включает два конкретных вида дефицита С1-ингибитора [3].

НАО с нормальной концентрацией и функцией С1-ингибитора является очень редким заболеванием [5].

Распределение по полу пациентов с U-НАО неясно, в то время как FXII-НАО чаще страдают женщины. Наследование происходит по аутосомно-доминантному типу с низкой пенетрантностью [3].

Клиническая картина НАО с нормальной концентрацией и функцией С1-ингибитора напоминает клиническую картину НАО I и II типов, но имеет некоторые особенности: преобладают отеки кожных покровов, в том числе лица, конечностей; отеки кишечника возникают реже; беременность, прием оральных контрацептивов, заместительная гормональная терапия часто усиливают симптомы [3, 4].

Итак, диагностика FXII-НАО основывается на следующих критериях: наличие характерных клинических симптомов; семейный анамнез заболева-

ния; исключение хронической крапивницы, ассоциированной с ангионевротическими отеками; нет эффекта от антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов; нормальная концентрация и функция С1-ингибитора; наличие мутации в гене XII фактора свертывания крови. Диагностика же U-НАО основывается исключительно на клинических данных, поскольку генетический дефект остается неустановленным [3, 4].

### **ПРИБРЕТЕННЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК, СВЯЗАННЫЙ С ДЕФИЦИТОМ С1-ИНГИБИТОРА**

Негенетический характер приобретенного ангионевротического отека с дефицитом С1-ингибитора означает, что никакие мутации в гене SERPING 1 не происходят, и семейного анамнеза заболевания нет. Исследование плазмы у таких пациентов указывает на повышенное потребление С1-ингибитора и активацию комплемента по классическому пути, а во время обострений – на активацию контактной системы с высвобождением брадикинина. У этих пациентов часто встречаются лимфопролиферативные заболевания (лимфома, моноклональная гаммапатия и т.д.). Также приобретенный ангионевротический отек с дефицитом С1-ингибитора может быть вызван наличием аутоантител, нейтрализующих функцию С1-ингибитора [3].

В 94% случаев заболевание дебютирует в возрасте после 40 лет. Преимущественно развиваются отеки лица, языка, язычка, верхних дыхательных путей. Желудочно-кишечные атаки менее распространены [3].

Функциональный уровень С1-ингибитора ниже 50% является подтверждающим тестом для данной формы ангионевротического отека. Концентрация С1-ингибитора также обычно снижена, но у 20% пациентов может быть в пределах нормы. У некоторых пациентов, особенно в начале заболевания, дефицит С1-ингибитора может выявляться только во время атак. Значительное снижение уровня С4-компонента комплемента почти всегда присутствует. Достаточно часто в крови обнаруживаются антитела к С1-ингибитору. Большинство пациентов (70% и более) имеют низкие уровни С1q [3]. Определение уровня С1q обязательно должно быть проведено у пациентов с

впервые возникшими ангионевротическими отеками в возрасте старше 40 лет [5].

Когда клинические и лабораторные данные не позволяют полностью опровергнуть НАО, необходимо проведение генетического исследования для исключения мутации гена SERPING 1 [3].

### **АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК, СВЯЗАННЫЙ С ИНГИБИТОРОМ АПФ**

Ингибирование (АПФ), который участвует в разрушении брадикинина до неактивных пептидов, приводит к повышению уровня плазменного брадикинина, что вызывает развитие ангионевротического отека. Метаанализ клинических исследований, оценивающих ангионевротический отек в качестве побочного эффекта лекарственных препаратов, показывает, что частота отека на фоне ингибиторов АПФ составила 0,3% (ДИ 0,28–0,32), блокаторов рецепторов ангиотензина – 0,11% (ДИ 0,09–0,13), прямых ингибиторов ренина – 0,13% (ДИ 0,08–0,19), плацебо – 0,07% (ДИ 0,05–0,09) [3]. По некоторым данным, у одного из 200–1000 пациентов, получающих ингибиторы АПФ, развивается ангионевротический отек [5].

У 10% пациентов с ингибитор АПФ-ассоциированными ангионевротическими отеками симптомы могут развиваться и на фоне приема блокаторов рецепторов ангиотензина [7].

Риск развития отеков на фоне приема ингибиторов АПФ возрастает у курильщиков, лиц женского пола, лиц старше 65 лет, афроамериканцев (в 3–4,5 раза чаще), пациентов, одновременно принимающих препараты глиптины (для лечения сахарного диабета) или иммунодепрессанты [3, 4, 7].

Ангионевротические отеки, связанные с приемом ингибиторов АПФ, наиболее часто сопровождаются отеками лица, губ, век, языка, шеи, верхних дыхательных путей. Отеки кишечника встречается редко. Были зарегистрированы смертельные исходы вследствие отека гортани на фоне приема ингибиторов АПФ [3, 4, 7].

Чаще всего отеки возникают в первый месяц приема препарата, однако у ряда пациентов (не менее 25%) первый эпизод развивается спустя 6 месяцев и более. Некоторые пациенты принимают ингибиторы АПФ в течение многих лет, прежде чем возникнет первый эпизод ангионевротического отека. Почти у 50% пациентов возникают рецидивы заболевания, продолжающиеся и после

отмены ингибиторов АПФ. Причина этого явления изучена недостаточно [3, 4, 7].

Специфических лабораторных тестов для диагностики не существует. Диагноз устанавливается в случае исключения других возможных причин ангионевротического отека у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ [3].

### **ИДИОПАТИЧЕСКИЙ НЕГИСТАМИНЕРГИЧЕСКИЙ ПРИОБРЕ- ТЕННЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК**

Этот диагноз можно выставить в том случае, если нет семейного анамнеза заболевания, все известные причины ангионевротического отека исключены и рецидивы сохраняются на фоне лечения антигистаминными препаратами, в том числе высокими дозами. По данным медицинской литературы, термин «идиопатический негистаминергический приобретенный ангионевротический отек» встречается только в нескольких работах. Тем не менее эксперты предлагают выделять такую форму ангионевротического отека, предполагая, что она может охватывать отдельную, однородную группу пациентов [3].

### **ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ГИСТАМИНЕРГИЧЕСКИЙ ПРИОБРЕТЕН- НЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК**

У большинства пациентов с изолированными ангионевротическими отеками ежедневное применение антигистаминных препаратов ликвидирует рецидивы заболевания. Такой ангионевротический отек определяется как гистаминергический. Если аллергия и другие возможные причины отека исключены и механизм, с помощью которого инициируется высвобождение гистамина, неизвестен, гистаминергический ангионевротический отек определяется как идиопатический, или спонтанный [3].

Из-за отсутствия публикаций, выделяющих эту форму ангионевротического отека, эксперты выделили следующие особенности заболевания: отеки развиваются быстро, достигая максимума в течение 6 часов; провоцирующие факторы не выявлены; в основном возникают отеки лица; отеки желудочно-кишечного тракта, верхних дыхательных путей не характерны; о случаях летальных исходов не сообщалось; начало заболевания в любом возрасте; нет семейного анамнеза;

положительный эффект от антигистаминных препаратов, глюкокортикоидов и адреналина [3].

Для диагностики данной формы отека предложено использовать такой же алгоритм, как и для диагностики крапивницы, поскольку некоторые из его клинических и патогенетических особенностей схожи с хронической крапивницей [3].

Эксперты считают, что идиопатический гистаминергический приобретенный ангионевротический отек является наиболее распространенной формой ангионевротического отека [3].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на низкую распространенность НАО, заболевание представляет серьезную проблему в челюстно-лицевой хирургии, стоматологии, оториноларингологии, эндоскопии, анестезиологии, поскольку даже простые медицинские манипуляции могут привести к отеку гортани. Безусловно, в диагностике НАО подтверждающее значение имеют лабораторные показатели, а в неясных случаях – генетическое исследование, однако на первый план выходит своевременное выявление характерных клинико-анамнестических данных, позволяющих провести дифференциальный диагноз с другими формами ангионевротических отеков.

**Nanda MK, Elenburg S, Bernstein JA, Assa'ad AH**

### Clinical features of pediatric hereditary angioedema

**[Клинические особенности наследственного ангионевротического отека]**

*J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015 Jan 15. pii: S2213-2198(14)00538-8.

На сегодняшний день получено недостаточное количество данных, описывающих клиническое течение наследственного ангионевротического отека (НАО) у детей.

Целью данного исследования явилось изучение клинических особенностей НАО у детей.

Электронные истории болезни за последние 10 лет в Медицинском центре детской больницы Цинциннати, а также записи амбулаторного лечения аллергических заболеваний были проанализированы на наличие ICD-9 кода 277.6 (другие дефекты циркулирующих энзимов). Критерии исключения включали лабораторные данные, не подтверждающие наличие диагноза НАО 1 или 2 типа, а также случаи, когда возраст пациентов превышал 18 лет. Был проведен анализ амбулаторных карт, а недостающую информацию удалось собрать

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ali M.A., Borum M.L. Hereditary angioedema: what the gastroenterologist needs to know // *Clin Exp Gastroenterol.* 2014 Nov 20;7:435–45.
2. Ferrante G., Scavone V., Muscia M. et al. The care pathway for children with urticaria, angioedema, mastocytosis // *World Allergy Organization Journal* 2015;8:5.
3. Cicardi M., Aberer W., Banerji A. et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group // *Allergy.* 2014 May;69(5):602–16.
4. Lang D.M., Aberer W., Bernstein J.A. et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109(6):395–402.
5. Craig T., Prysén E., Bork K. et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema // *World Allergy Organization Journal* 2012;5:182–199.
6. Bennett G., Craig T. Hereditary angioedema with a focus on the child // *Allergy Asthma Proc.* 2015 Jan;36(1):70–3.
7. Fain O., Mekinian A., Gobert D. et al. Drug induced angioedema (ACE-inhibitors and other) // *Presse Med.* 2014 Dec 12. pii: S0755-4982(14)00521-1. ■

посредством телефонных интервью с семьями пациентов.

Был идентифицирован 21 ребенок. Средний возраст пациентов составил 13,2 года (вероятное отклонение 9,1–18,8), из них 71% были мужского пола, у 86% отмечены случаи заболевания НАО в семье, 95% были европейцами. Средний возраст, при котором возникли первые симптомы и был поставлен диагноз, составил 5,7 (вероятное отклонение 5–9 лет) и 5 лет (вероятное отклонение 4–8 лет) соответственно. У пятерых детей заболевание было бессимптомным. У троих детей, в семьях которых не было случаев заболевания НАО, диагноз был поставлен с опозданием на 6 лет. Самыми распространенными областями проявлений отека были брюшная, периферическая и область гортани, причем эти проявления возникали по крайней

мере один раз у 93, 73 и 27% пациентов соответственно. Из 15 детей с первыми симптомами НАО только шестеро получили терапию, требуемую для острого начала заболевания, в то время как 13 детям была назначена либо краткосрочная, либо долговременная профилактическая терапия. В данной выборке пациентов с НАО были обнаруже-

ны первые симптомы и поставлен диагноз в среднем в возрасте 5 лет, с задержкой у детей, в семьях которых не были зафиксированы случаи данного заболевания. Среди 21 пациента обострение отека встречалось чаще в брюшной полости, чем в периферических органах.

O.P.

*Read N, Lim E, Tarzi MD, Hildick-Smith P, Burns S, Fidler KJ.*

**Paediatric hereditary angioedema: a survey of UK service provision and patient experience  
[Наследственный ангионевротический отек: исследование системы оказания услуг и опыта пациентов в Великобритании]**

*Clin Exp Immunol. 2014 Dec;178(3):483-8. doi: 10.1111/cei.12433.*

Наследственный ангионевротический отек (НАО) является редким заболеванием, характеризующимся эпизодами возникновения потенциально опасного для жизни состояния. В Великобритании на сегодняшний день существует относительно мало данных об аллергической заболеваемости, организации медицинской помощи и снижения качества жизни при НАО. Для того чтобы расширить знания в данных областях, авторы опросили ведущие организации, осуществляющие уход за детьми с НАО. Опросник был направлен в основные педиатрические центры с целью определить количество пациентов, симптомы, сложности, связанные с постановкой диагноза, методы лечения. 16 из 28 центров ответили, в них находились под наблюдением 111 детей. Кроме того, в одном из центров всем пациентам были выданы опросники для сбора информации об историях заболевания детей и их семей.

Семеро детей пережили опасные для жизни кризисы. 1/3 пациентов находились на долгосрочном профилактическом лечении, включая С1-ингибитор у четырех пациентов. Восемь центров

отметили, что некоторым пациентам изначально были поставлены неверные диагнозы. Были отмечены большие различия в лечении, особенно в условиях долгосрочной профилактики и контроллинга хода лечения. Авторы также отметили в центрах значительные различия в организации оказания медицинской помощи, включая количество консультантов, содействующих уходу за пациентами, наличие специализированных медсестер, тренингов по домашней терапии, а также в организации информирования пациентов. В 10 из 12 опросников, заполненных пациентами, были отмечены три распространенные темы: необходимость иметь доступ к специальным знаниям, важность домашней терапии, беспокойство относительно прямого влияния отека на повседневную жизнь. По мнению авторов исследования, данный анализ представляет собой первое специальное исследование сервиса обслуживания больных НАО в Великобритании и дает полезную информацию, необходимую для оптимизации системы медицинской помощи.

O.P.

## Высокочастотная осциляция грудной клетки в комплексном лечении детей, больных бронхиальной астмой

**М.А. Хан, Н.А. Лян, Н.А. Микитченко, Л.И. Радецкая**

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

**High-frequency chest wall oscillation in the complex treatment of bronchial asthma in children**

*M.A. Khan, N.A. Lyan, N.A. Mikitchenko, L.I. Radetskaya*

*The article provides the scientific rationale for the use of high-frequency chest wall oscillation (HFCWO) in the treatment of bronchial asthma in children. Proved*

*the possibility of the use of HFCWO in children with bronchial asthma, defined its therapeutic efficacy. Established tolerability of procedures and absence of adverse reactions. Found a beneficial effect on clinical symptoms, mucociliary clearance, which was characterized by increased sputum discharge, rapid regression and disappearance of cough, wheezing, normalization auscultation picture at an earlier date than in the control group. Combined therapy with the inclusion of high frequency chest wall oscillation improves lung function, as evidenced by the curve «flow-volume» parameters, especially when initially discounted rates. Vibro-compressive effect improves chest excursion and lung drainage function in children with b bronchial asthma.*

В последнее десятилетие все чаще публикуются данные о том, что негативные тенденции в состоянии здоровья детей имеют устойчивый характер. К особенностям формирования здоровья детей в современных условиях можно отнести уменьшение количества здоровых детей на фоне выраженного роста распространенности функциональных нарушений и хронической патологии.

Анализ уровня и структуры заболеваемости детского населения по классам болезней выявил, что заболевания органов дыхания лидируют во всех возрастных группах [1].

Ведущее место среди хронической патологии органов дыхания занимает бронхиальная астма (БА), являющаяся воспалительным заболеванием дыхательных путей, развивающимся вследствие взаимодействия различных клеток и медиаторов воспаления и различных факторов внешней среды. Результатом многочисленных исследований последних лет стало понимание трех основных аспектов патофизиологии бронхиальной астмы: аллергического воспаления, бронхиальной гиперреактивности и ремоделирования дыхательных путей. При бронхиальной астме воспаление охватывает всю респираторную систему и характеризуется гиперсекрецией слизи, гиперемией и отеком слизистой оболочки, сужением просвета бронхов. В некоторых случаях вследствие закупорки слизи бронхов, спазма мышц, бронхиолы и малые бронхи становятся почти неподвижными, что может привести к такому грозному осложнению, как эмфизема легких, когда альвеолы, из

которых состоит легочная ткань, перерастягиваются, уплотняются и теряют способность к достаточному сокращению. Ткань легких теряет способность динамично растягиваться и спадаться в соответствии с дыханием, что приводит к повышению количества воздуха в легких. Такой избыточный воздух не участвует в дыхании, что приводит к неполноценной работе легких [2–5].

На поздних стадиях заболевания в результате необратимых изменений структуры легких, снижения эластичности легких и динамической компрессии дыхательных путей развивается статическая гиперинфляция легких: увеличивается функциональная остаточная емкость (ФОЕ), остаточный объем (ООЛ) и отношение ООЛ к общей емкости легких (ОЕЛ). Степень гиперинфляции легких соответствует тяжести обструкции дыхательных путей [6].

Концепция патогенеза БА определяет проведение базисной противовоспалительной терапии, которая назначается с целью воздействия на аллергический воспалительный процесс в дыхательных путях для достижения стойкой ремиссии заболевания и профилактики осложнений. С целью бронходилатации применяют бронхоспазмолитики, с дренирующей целью – муколитики, массаж, лечебную физкультуру, методы аппаратной физиотерапии. Включение в программу лечения немедикаментозных методов позволяет снизить лекарственную нагрузку на организм ребенка, существенно сокращает сроки лечения, хорошо переносится детьми и сочетается с базисной терапией [7–9].

В связи с этим актуальным является применение методов физического воздействия, приводящее к улучшению пассажа мокроты по бронхам, функциональных и объемных показателей легких, уменьшению гиперинфляции у больных БА. Кинезитерапия, основной целью которой является очищение бронхиального дерева от вязкой мокроты, является одним из сложных компонентов терапии таких больных [10, 11]. Целесообразно комбинировать разные методы кинезитерапии, подбирать их индивидуально с учетом общего состояния больного, характера и степени поражения бронхолегочного процесса, функции легких, сатурации  $O_2$ , имеющихся осложнений.

В настоящее время имеется большое количество различных методик, включая аппаратные

средства, позволяющих эффективно удалять мокроту и тренировать дыхательную мускулатуру. Это физиотерапия грудной клетки, активный цикл дыхания, аутогенный дренаж, положительное давление на выдохе (PEP), вибрационная PEP, внутрилегочная перкуссионная вентиляция, экстрапульмональная высокочастотная осцилляция грудной клетки и др. Следует отметить, что до настоящего времени нет доказательств явного преимущества какого-то одного из методов кинезитерапии над другими [12].

Эффективность кинезитерапии в значительной степени зависит от возраста ребенка, уровня общей физической работоспособности. Ранний возраст ограничивает применение активных методик. Аппаратные методы кинезитерапии, особенно у детей младшего возраста, и у больных всех возрастов в тяжелом состоянии, не способных активно участвовать в дренаже мокроты и дыхательной гимнастике, играют важную роль в программе реабилитации.

В последние годы особое внимание привлечено именно к факторам механического воздействия, наиболее известным из числа которых является аппаратный вибромассаж. Под действием вибромассажа на определенные сегменты спинного мозга активно улучшаются функции внутренних органов, функциональное состояние респираторной системы вследствие прямого воздействия на мускулатуру грудной клетки, бронхов, диафрагмы, а также на подлежащие кожные покровы, подкожную клетчатку. Вибрация оказывает выраженное возбуждающее действие на различные группы механорецепторов кожи и сосудов, свободные нервные окончания и вегетативные нервные проводники.

Среди современных и высокотехнологических устройств механического воздействия следует отметить высокочастотную осцилляцию грудной клетки (ВЧОГК). Высокочастотная осцилляция создается специальным высокопрочным надувным жилетом, который плотно облегал грудную клетку и соединен с воздушным компрессором, надувающим жилет в пульсовом режиме с частотой до 20 Гц, при этом частота осцилляций и давление воздуха в жилете регулируются в зависимости от задач терапии и состояния пациента.

В конце 1970-х годов было замечено, что эндотрахеальная высокочастотная осцилляция улуч-

шает газообмен в легочной ткани за счет усиления диффузии и конвекции газа, поступающего в дыхательные пути. Десятилетием позже было предложено неинвазивно создавать высокочастотные осцилляции грудной клетки, которые передаются на стенки дыхательных путей и проходящий по ним поток газа и улучшают не только газообмен в легочной ткани, но и клиренс дыхательных путей.

Впервые метод высокочастотной осцилляции грудной клетки был апробирован на здоровых добровольцах в 1986 г. P.M.A. Calverley et al. [13]. Осцилляции с частотой 3 и 5 Гц способствовали снижению спонтанной минутной вентиляции и поддержанию нормального газообмена. В результате у здоровых добровольцев снижалась функциональная остаточная емкость легких по сравнению с ФОЕ при спонтанном дыхании, однако благодаря усиленной элиминации углекислого газа в результате высокочастотной осцилляции парциальное давление кислорода в артериальной крови ( $PaO_2$ ) сохранялось на нормальном уровне, что предполагает более эффективный транспорт газа в легких на фоне высокочастотной осцилляции грудной клетки.

В настоящее время в зарубежной литературе имеется ряд исследований о целесообразности применения метода при хронической обструктивной болезни легких, муковисцидозе, неврологических заболеваниях (детском церебральном параличе, заболеваниях, сопровождающихся поражением двигательных нейронов, мышечной дистрофии и другими заболеваниями мышц) [14–17].

Патогенетическая обоснованность применения высокочастотной осцилляции грудной клетки в педиатрической практике остается недостаточно изученной. Однако возможность применения данного метода у тяжелых категорий пациентов свидетельствует о безопасности применения метода у детей, что определяет необходимость более углубленного изучения механизма лечебного действия, разработки оптимальных параметров воздействия.

Клинические наблюдения проведены в динамике у 40 детей с бронхиальной астмой в возрасте от 6 до 16 лет.

Для оценки эффективности применения ВЧОГК при бронхиальной астме у детей использовались общеклинические и функциональные методы исследования.

Анализ результатов клинических и специальных методов исследования проводился в сравнительном аспекте у двух групп детей. Первая группа (20 детей), получала воздействие ВЧОГК, вторая группа (20 детей) – контрольная, не получала аппаратной кинезотерапии. Группы формировались методом рандомизации и наблюдались одновременно.

В течение всего периода наблюдения пациенты получали стандартную медикаментозную терапию в соответствии с клинической ситуацией (ингаляционные  $\beta$ 2-агонисты, ингаляционные бронхолитики, ингаляционные кортикостероиды, муколитики).

Большинство детей составили мальчики – 25 детей (62,5%), девочек было 15 (37,5%).

У 28 детей (70,0%) наблюдалось легкое течение бронхиальной астмы, у 12 (30,0%) – среднетяжелое течение заболевания. Большинство больных – 29 детей (72,5%) – находилось в периоде неполной ремиссии, 11 детей (27,5%) – в периоде полной ремиссии.

Сопутствующую аллергическую патологию имели 70% детей, среди которой преобладали поллиноз, атопический дерматит, аллергический ринит и пищевая аллергия.

До начала курса лечения у 26 человек (65,0%) при аускультации выслушивались сухие свистящие хрипы, которые более чем у половины из них (53,8%) сочетались с влажными. 25 детей (62,5%) жаловались на влажный кашель с трудно отделяемой вязкой мокротой, 12,5% – на сухой кашель.

Исследование состояния функции внешнего дыхания по данным кривой «поток–объем» выявило умеренное снижение МОС50 в среднем по выборке до  $70,20 \pm 6,21\%$ Д.

Для изучения непосредственного влияния высокочастотной осцилляции грудной клетки на динамику бронхиальной проходимости дыхательных путей у детей с бронхитом выполнялось мониторингирование пиковой скорости выдоха до и после каждой процедуры. Анализ пиковой скорости выдоха не выявил отклонений этого показателя от должных величин.

Оценка дыхательной экскурсии, отражающей подвижность грудной клетки, выявила ее снижение у большинства детей (75,0%), у 25,0% детей ее значения находились в пределах нормы. При этом

среднее значение дыхательной экскурсии грудной клетки составило  $5,34 \pm 0,1$  см при норме 6–8 см.

При легком течении бронхиальной астмы дыхательная экскурсия грудной клетки была снижена у 67,8% детей и составила  $5,23 \pm 0,12$  см, при среднетяжелом течении – была снижена у 75,0% детей и составила  $5,18 \pm 0,17$  см.

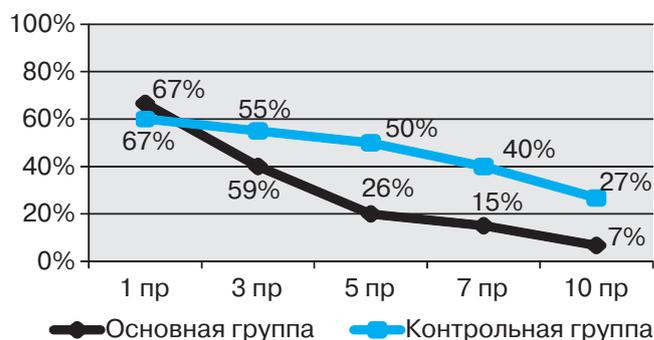
В ответ на проводимую терапию была выявлена выраженная положительная динамика основных клинических симптомов бронхиальной астмы.

Под влиянием ВЧОГК к 3-й процедуре отмечалось снижение частоты кашля у 20,0% детей, после 5-й процедуры положительная динамика данного симптома стала более отчетливой – продуктивность кашля увеличилась, его частота достоверно ( $p < 0,05$ ) снизилась в 3 раза (с 66,6 до 20,0%), к концу курса лечения этот симптом сохранялся только у 6,7% больных.

Усилилось отхождение мокроты, она стала менее густой и вязкой, откашливание ее стало легче, что свидетельствовало об улучшении клиренса слизи.

У детей контрольной группы в течение первых 3–5 процедур наблюдалась незначительная динамика частоты кашля, который сохранялся у 50,0% больных против 60,0% до лечения, характер его менялся менее выраженно, чем в первой группе, отхождение мокроты было менее интенсивное. К концу курса лечения частота кашля снизилась в 2,4 раза (с 60,0 до 26,7%) (рисунок 1).

Рисунок 1. Динамика кашля у детей с бронхиальной астмой (число детей с указанным симптомом, %)

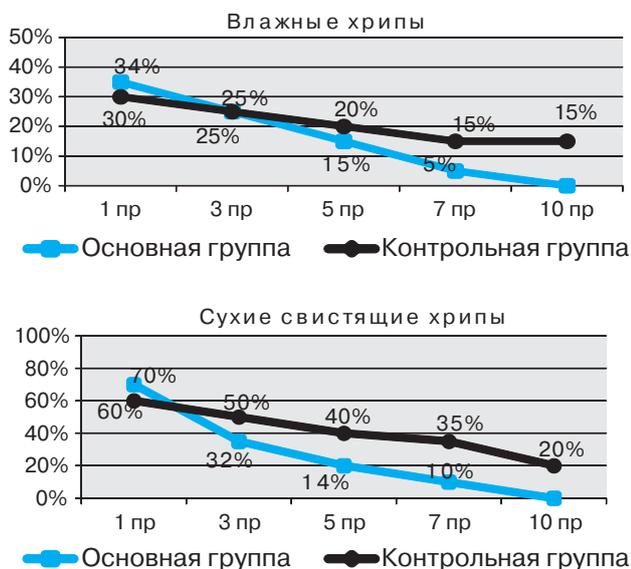


Под воздействием ВЧОГК отмечались существенные благоприятные изменения в аускультативной картине: уже к середине курса лечения в 3,5 раза достоверно сократилось число детей с сухими свистящими хрипами (с 70,0 до 20,0%)

( $p < 0,05$ ), влажные хрипы выслушивались в 15,0% случаев, что в 2,5 раза меньше, чем до лечения. К концу курса лечения аускультативная картина полностью нормализовалась у всех детей.

В контрольной группе наблюдалась менее выраженная положительная динамика хрипов: после 5-й процедуры количество больных с сухими свистящими и влажными хрипами уменьшилось с 60,0 до 40,0% и с 30,0 до 20,0% соответственно, что в 1,5–2 раза меньше, чем у детей основной группы. К концу курса в этой группе влажные хрипы сохранились у 15,0% детей, а сухие свистящие хрипы выслушивались у 20,0% больных (рисунок 2).

**Рисунок 2. Динамика аускультативной картины у детей с бронхиальной астмой (число детей с указанным симптомом, %)**



Под воздействием ВЧОГК отмечалось достоверное повышение показателей компьютерной флоуметрии ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ, МОС<sub>75</sub> по данным кривой «поток–объем», проходимость на уровне средних бронхов нормализовалась, что связано с улучшением дренажной функции легких на фоне вибрационного воздействия на грудную клетку.

В контрольной группе также отмечалась положительная динамика показателей функции внешнего дыхания, однако не такая выраженная (таблица 1).

Мониторинг пиковой скорости выдоха до и после каждой процедуры выявил увеличение данного показателя под влиянием ВЧОГК, анализ

**Таблица 1. Динамика показателей компьютерной флоуметрии у детей с бронхиальной астмой**

Показатель флоуметрии (в % к Д)	Группы	
	Основная (n=20)	Контрольная (n=20)
ФЖЕЛ	93,33±3,43 106,76±2,59**	89,99±2,55 94,34±2,72
ОФВ <sub>1</sub>	88,07±3,36 104,85±2,62*	81,18±1,97 85,96±1,66
ПСВ	78,36±3,20 99,81±2,61*	82,56±2,54 89,67±2,26
МОС <sub>25</sub>	74,88±3,86 89,58±2,59	76,69±1,59 80,83±1,04
МОС <sub>50</sub>	70,20±3,21 87,16±2,80	72,94±2,57 78,58±2,44
МОС <sub>75</sub>	71,10±3,16 91,35±2,18*	75,53±2,39 81,74±1,36

**Примечание.** В числителе – показатели до лечения, в знаменателе – после лечения. Достоверность различий до и после лечения: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,005$ .

динамики пиковой скорости выдоха показал достоверный прирост данного показателя к концу курса лечения ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе также отмечалась положительная динамика ПСВ, менее выраженная, чем в основной группе (рисунок 3).

В ходе исследования была выявлена достоверная положительная динамика показателя дыхательной экскурсии грудной клетки (ДЭГК) у детей под влиянием ВЧОГК, в контрольной группе статистически значимых изменений не отмечалось (таблица 2).

Выявленное увеличение дыхательной экскурсии грудной клетки, по-видимому, связано с дренажным влиянием на состояние дыхательной мускулатуры, нормализацией ее силы, тонуса и, как следствие, улучшением биомеханического компонента дыхания, что также косвенно свидетельствовало об улучшении вентиляционной функции бронхов, что подтверждалось положительной динамикой скоростных показателей ФВД, особенно на уровне мелких бронхов.

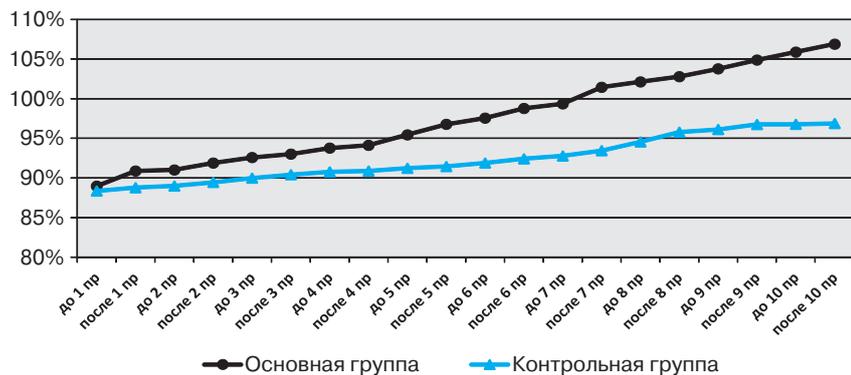
В ответ на курсовое воздействие ВЧОГК по результатам клинических и специальных (ДЭГК,

**Таблица 2. Динамика дыхательной экскурсии грудной клетки у детей с бронхиальной астмой**

Показатель	Группы	
	Основная	Контрольная
ДЭГК, см	5,34±0,20 6,37±0,24*	5,43±0,17 6,01±0,29

**Примечание.** В числителе – показатели до лечения, в знаменателе – после лечения. Достоверность различий: \*  $p < 0,02$ .

Рисунок 3. Динамика пиковой скорости выдоха у детей с бронхиальной астмой, %Д.



ФВД, пикфлоуметрия) методов исследования у всех больных была выявлена положительная динамика, характеризующаяся изменением характера и уменьшением частоты кашля, усилением выделения мокроты, нормализацией аускультативной картины в легких на фоне увеличения показателей функции внешнего дыхания и дыхательной экскурсии грудной клетки. В контрольной группе аналогичные благоприятные сдвиги клинико-функциональных показателей были менее выраженными и наблюдались в более поздние сроки.

Эффективность применения вибрационно-компрессионного воздействия на область грудной клетки у детей с бронхиальной астмой составила 90%, что достоверно выше, чем в контрольной группе (75%,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, на основании проведенных исследований научно обоснована возможность применения вибрационно-компрессионного воздействия на грудную клетку в комплексном лечении бронхиальной астмы у детей.

Установлена высокая терапевтическая эффективность высокочастотной осцилляции грудной клетки при лечении бронхиальной астмы у детей.

Высокочастотная осцилляция грудной клетки является простым в применении методом и хорошо переносится больными, что расширяет возможности ее применения в педиатрии. Использование данного метода особенно показано детям младшего возраста, не способным активно участвовать в дренаже мокроты и дыхательной гимнастике.

Выявлено благоприятное влияние метода высокочастотной осцилляции грудной клетки на клиническое течение заболевания, характеризую-

щееся усилением отхождения мокроты, быстрым регрессом и исчезновением кашля, нормализацией аускультативной картины в легких. Высокочастотные колебания передаются на стенки бронхов, мобилизуя секрет, способствуя его эвакуации в бронхи более крупного калибра, что облегчает откашливание мокроты.

Вибрационно-компрессионное воздействие улучшает проходимость бронхиального дерева в

результате механической стимуляции вибрационным воздействием, улучшения механики дыхания и стимуляции клиренса дыхательных путей; способствует повышению показателей дыхательной экскурсии грудной клетки за счет механического раздражения тканевых рецепторов прямым и рефлекторным путем, приводящего к усилению крово- и лимфообращения, улучшению трофики респираторных мышц, увеличению подвижности ребер, улучшению подвижности диафрагмы, формированию правильного стереотипа дыхания и улучшению биомеханики дыхания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кучма В. Р., Научно-методические основы охраны и укрепления здоровья подростков России // Гигиена и санитария. – 2011. – № 4. – С. 53–59.
2. Аллахвердиева Л. И., Иммунные нарушения при вирусиндуцированной бронхиальной астме у детей. Иммунология. – 2013. – Т. 34, № 4. – С. 217–220).
3. Ильенкова Н. А. Значение факторов риска в формировании бронхиальной астмы у детей // Н. А. Ильенкова, Л. В. Степанова, О. С. Тютина; Красноярский медицинский университет. – Красноярск: Луна-Река, 2013. – 135 с.
4. Булгакова В. А., Персистенция вирусной инфекции при атропической бронхиальной астме у детей. Российский педиатрический журнал. – 2013. – № 2. – С. 11–16).
5. Кузьменко Л. Г. Гетерогенность бронхиальной астмы в детском возрасте // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 3. – С. 102–109).
6. Булгакова В. А., Респираторная вирусная инфекция у детей и подростков с аллергической

- патологией. – 2005 (Детские инфекции. 2005. – Т. 4, № 4. – С. 17–24).
7. Хан М.А., Иванова Д.А., Лян Н.А. Импульсное низкочастотное электростатическое поле, лечебная физическая культура, их комплексное применение в реабилитации детей, страдающих бронхиальной астмой // Вестник восстановительной медицины. – 2012. – № 1. – С. 17–20.
  8. Лян Н.А., Хан М.А., Иванова Д.А., Чукина И.М. Физические факторы в реабилитации детей с бронхиальной астмой // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2012. – № 6. – С. 47–53.
  9. Хан М.А., Мизерницкий Ю.Л., Лян Н.А. Принципы и современные технологии медицинской реабилитации в детской пульмонологии // Детская и подростковая реабилитация. – 2012. – № 2 (19). – С. 53–62.
  10. Симонова О.И. Место кинезотерапии в базисном лечении хронических неспецифических заболеваний легких у детей: новые методики, ошибки и трудности // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 143–146.
  11. Lester M.K., Flume P.A. Airway-clearance therapy guidelines and implementation // Respir Care. 2009 Jun; 54 (6): 733-50; discussion 751–3.
  12. Бабаханова Б.Н., Ашерова И.К. Метод высокочастотной осцилляции грудной клетки в лечении детей с респираторной патологией // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 3 – С. 117–120.
  13. Calverley P.M.A., Chang H.K., Vartian V., Zidulka A. High frequency chest wall oscillation. Assistance to ventilation in spontaneously breathing subjects // Chest. 1986. Vol. 89, № 2. – P. 218–223.
  14. Мецереякова Н.Н., Черняк А.В. Влияние методов высокочастотной осцилляции грудной клетки на функциональное состояние легких у больных с легочной патологией // Пульмонология. – 2011. – № 5. – С. 57–60.
  15. Ашерова И.К., Бабаханова Б.Н. Метод высокочастотной осцилляции грудной клетки в лечении детей с респираторной патологией // Вopr. соврем. педиатрии. – 2010. – № 3. – С. 117–120.
  16. Crescimanno G., Marrone O. High frequency chest wall oscillation plus mechanical in\_exsufflation in Duchenne muscular dystrophy with respiratory complications related to pandemic Influenza A/H1N1 // Rev. Port. Pneumol. 2010. Vol. 16, № 6. – P. 912–916.
  17. Yuan N., Kane P., Shelton K. et al. Safety, tolerability, and efficacy of high frequency chest wall oscillation in pediatric patients with cerebral palsy and neuromuscular diseases: an exploratory randomized controlled trial // J. Child. Neurol. 2010. Vol. 25, № 7. – P. 815. ■

## Магнитотерапия в лечении бронхиальной астмы у детей

Е.Г. Асирян, П.Д. Новиков, В.И. Новикова

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;  
кафедра педиатрии

В.С. Минина

УЗ «Витебская детская областная больница»

### Magnetic therapy in the treatment of bronchial asthma in children

E.G. Asiryun, P.D. Novikov, V.I. Novikova, V.S. Minina

Purpose – to study the dynamics of the clinical picture, as well as varying levels of total IgE in the appointment of children with asthma, along with standard treatment sessions magnetic therapy to the area of the spleen. The first group of children (n=25) received standard therapy and magnetic therapy sessions on the

spleen (10 sessions of 3 minutes), the second group (n=27) - standard therapy alone. In the study of the dynamics of the clinical picture we used a validated questionnaire (AST). It was found that the appointment of magnetic therapy on the splenic simultaneously with standard therapy can be achieved more quickly complete asthma control compared with a group of children receiving standard therapy alone. Level of total IgE decreased in both groups after the treatment, but in

*the first group the result achieved was maintained at 6 months, in the second group showed a tendency to increase in total IgE.*

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма является хроническим заболеванием, которое может привести к значительным ограничениям в физическом, эмоциональном и социальном аспектах жизни пациентов, снижению качества жизни. Рост людей, страдающих бронхиальной астмой, наблюдается как среди детского, так и среди взрослого населения. В структуре пациентов, имеющих данное заболевание, дети в возрасте до 14 лет составляют в среднем 18,4%, подростки 14–18 лет – 7,2 %, взрослые – 74,4 % [1–3]. Это заболевание, как правило, требует очень длительного лечения, которое в большинстве случаев не приводит к полному выздоровлению. Не вызывает сомнений актуальность изучения вопросов лечения бронхиальной астмы, особенно в детском возрасте, а также поиск методов повышения эффективности используемого лечения. В практической деятельности основное внимание уделяется фармакотерапевтическим методам лечения. Наряду с положительным эффектом, они имеют ряд недостатков, особенно у детей: неудобства в использовании, длительность применения, развитие побочных эффектов, часто безуспешность в достижении контроля над симптомами бронхиальной астмы [4, 5].

Физиотерапевтические методы лечения широко используются при аллергических заболеваниях, в том числе и при бронхиальной астме, при этом наблюдается положительная динамика клинической картины заболевания и результатов лабораторных исследований. Известно, что они оказывают положительное влияние на аллергический процесс, предупреждают рецидивы заболевания, использование их возможно как в стационаре, так и в поликлинике. Однако вопрос о немедикаментозных методах лечения с доказанной клинической, лабораторной и иммунологической эффективностью остается недостаточно изученным [6, 7].

Одним из физиотерапевтических методов, используемых как в лечебных, так и в профилактических целях, является магнитотерапия. При воздействии магнитного поля на тот или иной

орган на фоне повышенной функции наблюдается ее снижение, применение же фактора в условиях угнетения функции способствует ее повышению, т.е. магнитотерапия играет нормализующую роль. Магнитные поля, постоянное и переменное, стимулируют функцию лимфоидной ткани, что способствует повышению неспецифической резистентности организма [7, 8].

Известно, что общая магнитотерапия оказывает влияние на патогенез бронхиальной астмы. В работах Богдановой Т.А. с соавторами у пациентов с бронхиальной астмой до лечения определялось исходное снижение уровня CD4+ клеток и повышение уровня CD8+ клеток, а также повышение уровня CD25+ лимфоцитов, отражающих экспрессию рецептора и ИЛ-2 и служащих признаком активации Т-лимфоцитов. После курса лечения, с включением общей магнитотерапии, отмечена тенденция к увеличению содержания CD4+ клеток и уменьшению уровня CD8+ и CD25+ клеток, что, вероятно, отражает позитивную динамику иммунологических параметров в ходе лечения. В то же время использование этого метода в комплексном лечении больных с бронхиальной астмой приводит к положительной динамике клинических симптомов заболевания, снижению медикаментозной нагрузки, значительному приросту показателей бронхиальной проходимости, а также удлинению ремиссии заболеваний [9].

Согласно литературным данным, физические факторы как источники энергии могут изменять иммунологическую реактивность путем прямого воздействия на лимфоидную ткань или непосредственно через нервную и эндокринную систему. Для усиления «иммунотропности» физиотерапевтических агентов рекомендуется воздействовать ими на органы системы иммунитета или зоны их проекции на коже [10].

Одним из периферических органов лимфоидной системы является селезенка. Белки и клетки, связавшие антиген, задерживаются в селезенке, которая является основным фильтром крови, где происходит обработка и процессинг антигенов макрофагами, стимуляция лимфоцитов, появление антителпродуцирующих клеток [11]. Воздействие физическими методами на область проекции селезенки, в частности магнитотерапией, которая оказывает нормализующее влияние на

функцию органов, может благоприятно влиять на иммунологические показатели, что будет способствовать положительной клинической динамике заболевания.

### ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

В ходе работы было обследовано 52 ребенка (28 мальчиков и 24 девочки) в возрасте от 12 до 15 лет с бронхиальной астмой. Пациенты проходили обследование и лечение в аллергологическом отделении Витебской детской областной клинической больницы. Дети, включенные в наше исследование, поступали в стационар в период ремиссии. В этот период они получали курсы аутосеротерапии, назначалась гипоаллергенная диета, гипоаллергенный быт, при необходимости назначалась базисная терапия.

Все дети были рандомизированы с помощью таблиц случайных чисел на две группы: первая группа (n=25) проходила стандартное лечение и магнитотерапию на область селезенки (10 сеансов по 3 минуты), вторая группа (n=27) получала только стандартную терапию. Физиотерапевтическое лечение пациентам данной группы не назначалось.

Магнитотерапия проводилась аппаратом «АМТ-01», предназначенным для физиотерапевтического воздействия на организм человека переменным магнитным полем в лечебно-профилактических учреждениях. Аппарат располагали контактно в области проекции селезенки. Магнитная индукция на рабочей поверхности аппарата  $30 \pm 9$  мТл.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки клинической эффективности мы использовали валидизированный опросник АСТ (АСТ – Asthma Control Test) (разрешен для детей с 12 лет), а также учитывали количество приступов в различный временной интервал после проведенного лечения [12, 13]. Для оценки лабораторных данных использовали уровень IgE общего.

### МЕТОДИКА АНАЛИЗА ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Полученные результаты обработали на ПЭВМ-ИВМ с использованием пакета прикладных статистических программ STATISTICA 6.0. Использовались параметрические и непараметрические методы статистического анализа. Для принятия

решения о виде распределения использовали критерий Шапиро-Уилка. Для описания количественных признаков использовали показатели описательной статистики. Для описания признака, распределение которого отличается от нормального, использовали медиану и интерквартильный интервал. Для сравнения относительных частот внутри одной группы и в двух независимых группах применяли точный критерий Фишера – вычисляли двусторонний критерий статистической значимости.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагноз бронхиальной астмы и оценка степени ее тяжести у детей установлены и подтверждены в стационаре на основании общепринятых критериев, а также с учетом материалов доклада рабочей группы «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы 2014 г. (GINA)» [2, 3].

У 33 (63,5%) пациентов БА имела легкое течение, 19 (36,5%) детей находились в стационаре по поводу БА средней степени тяжести. Анализируя данные анамнеза заболевания, следует отметить, что давность заболевания менее 2 лет наблюдалась у 22 (42,3%) детей, более 2 лет – у 30 (57,7%) детей.

Для оценки эффективности проведенной терапии мы пользовались стандартным тестом по контролю над астмой (АСТ), разрешенным для детей старше 12 лет. Тест включает 5 вопросов:

1. Как часто за последние 4 недели астма мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?
2. Как часто за последние 4 недели Вы отмечали у себя затрудненное дыхание?
3. Как часто за последние 4 недели Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы (свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, чувства стеснения или боли в груди)?
4. Как часто за последние 4 недели Вы использовали быстродействующий ингалятор (например, Сальбутамол, Вентолин, Беротек) или небулайзер (аэрозольный аппарат) с лекарством (например, Беродуал, Вентолин, Беротек)?
5. Как бы Вы оценили, насколько Вам удалось контролировать астму за последние 4 недели?

Таблица 1. *Результаты АСТ в процессе лечения*

Время от начала терапии	Сумма результата теста по контролю над астмой (АСТ) в баллах (M±m)	
	Первая группа (n=25)	Вторая группа (n=27)
До лечения	21,2±1,2	20,7±1,3
3 месяца	23,6±1,1	21,2±1,2
6 месяцев	24,5±1,4*	21,6±1,3

\*  $p < 0,05$  достоверные отличия в пределах одной группы.

Ответы оцениваются по пятибалльной системе от 1 до 5, максимальное число баллов 25. Результат 25 свидетельствует о том, что пациент достиг полного контроля над астмой за последние 4 недели. При получении результатов от 20 до 24 можно говорить, что данное заболевание хорошо контролируемое, но не полностью. Если же при ответе на 5 вопросов результат менее 20, то следует говорить о том, что контролировать астму не удастся.

В первой группе мы получили достоверные отличия по результатам теста до и после проведенного лечения. Средний балл теста через 6 месяцев после проведенной терапии достоверно отличался от среднего балла до проведенного лечения, т.е. наблюдалось его увеличение, что говорит о том, что достигнут полный контроль над астмой. Во второй группе детей показатели теста достоверно не различались между собой до проведенного лечения, а также через 3 и 6 месяцев от начала терапии. Наблюдалась тенденция к росту среднего балла АСТ, однако полный контроль над астмой не был достигнут (таблица 1).

Отдельно мы проанализировали частоту приступов после проведенной терапии в двух группах детей. При сочетании стандартного лечения с маг-

Таблица 1. *Динамика частоты бронхообструкций у детей с бронхиальной астмой в процессе лечения*

Время от начала терапии	Частота бронхообструкций (M±m)	
	Первая группа (n=25)	Вторая группа (n=27)
До лечения	2,3±1,2	2,2±1,1
3 месяца	1,8±1,1	1,7±1,4
6 месяцев	1,2±0,2*	2,1±0,5

\*  $p < 0,05$  по сравнению с периодом до лечения.

нитотерапией в первой группе детей наблюдалось уменьшение частоты приступов за период наблюдения уже через 3 месяца. Через 6 месяцев после проведенного лечения частота приступов в этой группе была достоверно реже в сравнении с частотой приступов до начала терапии (таблица 2). ОРВИ, наблюдаемые у детей первой группы, достоверно реже сопровождалась эпизодами обструкции, чем у детей второй группы. Во второй группе пациентов через 3 месяца после проведенной терапии также наблюдалась положительная динамика, однако к 6 месяцам количество эпизодов бронхообструкции, требующих использования ингаляторов с бронхолитиками, вернулось к прежнему уровню.

Повышение уровня общего IgE (более 100 КЕ/л) в сыворотке крови имело место у 42 (80,6%) детей, включенных в исследование. Значительные уровни, более 500 КЕ/мл, выявлялись у 24 (46,2%) пациентов. Мы проанализировали уровень общего IgE и длительность заболевания. Достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) высокие уровни общего IgE, превышающие норму в 5 и более раз, определялись у детей с продолжительностью заболевания более двух лет, а также имеющих сопутствующую аллергопатологию (аллергический ринит, атопический дерма-

Таблица 3. *Медиана и интерквартильный интервал общего IgE в сыворотке крови детей с бронхиальной астмой в процессе лечения*

Время от начала терапии	Показатели общего IgE в КЕ/л			
	Первая группа (n=25)		Вторая группа (n=27)	
	а) уровень общего IgE >100КЕ/л (n=20)	б) уровень общего IgE <100КЕ/л (n=5)	а) уровень общего IgE >100КЕ/л (n=22)	б) уровень общего IgE <100КЕ/л (n=5)
До лечения	620 420–690	80 60–100	645 480–710	75 60–100
3 месяца	340 280–570	70 50–95	370 190–510	70 55–95
6 месяцев	275* 90–340	85 70–100	460 370–650	85 65–105

\*  $p < 0,05$  достоверные отличия в пределах одной подгруппы.

тит). При БА средней степени тяжести в среднем определялись более высокие концентрации общего IgE, однако у двоих детей уровень общего IgE был в пределах нормы. У четырех пациентов с легким течением заболевания имелись очень высокие уровни общего IgE в сыворотке крови.

В каждой группе мы выделили две подгруппы. Подгруппа «а» соответствовала высокому уровню общего IgE (более 100 КЕ/л), подгруппа «б» – низкому уровню общего IgE (менее 100 КЕ/л). В подгруппах с низким уровнем общего IgE достоверных отличий при определении медианы и интерквартильного интервала общего IgE в динамике в двух группах не было выявлено. В первой группе у детей с низким уровнем общего IgE достоверных повышений не определялось. Однако в подгруппе «б» второй группы спустя 6 месяцев у одного ребенка уровень общего IgE превышал норму и составил 140 КЕ/л (таблица 3).

Степень повышения общего IgE в подгруппах «а» существенно варьировала у пациентов в двух группах наблюдения и превышала верхнюю границу в 2–14 раз. Через 3 месяца после проведенной терапии содержание общего IgE в сыворотке крови детей первой и второй групп подгруппы «а» снижалось в среднем в 2 раза от исходных значений. Данная тенденция наблюдалась в первой группе подгруппы «а», получавших стандартную терапию в сочетании с магнитотерапией, и через 6 месяцев от начала лечения. При определении общего IgE в сыворотке крови через 6 месяцев во второй группе подгруппы «а» наблюдалась тенденция к повышению этого показателя. Динамика общего IgE в сыворотке крови наблюдаемых детей с бронхиальной астмой представлена в таблице 3.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Магнитотерапия постоянным или переменным магнитным полем повышает неспецифическую резистентность организма, в связи с чем может использоваться как иммуномодулирующий фактор. В терапевтических дозах этот метод физиотерапевтического воздействия оказывает противовоспалительное действие, а также стимулирует регенерацию, активизирует фагоцитоз, ослабляет аллергические реакции [8, 14].

В ходе работы выявлены достоверные отличия по результатам теста (АСТ) до и после проведен-

ного лечения у пациентов, получавших наряду со стандартной терапией сеансы магнитотерапии на область селезенки: до лечения  $21,2 \pm 1,2$ , через 6 месяцев после проведенной терапии –  $24,5 \pm 1,4$ . В группе детей, получавших только стандартную терапию, достоверных отличий не было установлено: до лечения средний балл  $20,7 \pm 1,3$ , через 6 месяцев после лечения –  $21,6 \pm 1,3$ .

В настоящее время во всем мире уделяется большое внимание научным и организационным направлениям в профилактике и лечении бронхиальной астмы. Одним из современных направлений в этой области является коррекция нарушений в системе иммунитета пациента с помощью физических факторов. Как правило, сильные воздействия оказывают иммунодепрессивный эффект, а слабые и средние – стимулирующий [6], что способствует нормализации клинических и иммунологических показателей. Вероятно, этим можно объяснить положительную динамику симптомов бронхиальной астмы у детей, получавших наряду со стандартной терапией курсы магнитотерапии на область селезенки. Однако, на наш взгляд, следует проводить посимптомный учет для наиболее полной оценки клинической эффективности проводимого лечения.

При анализе частоты эпизодов бронхообструкции после проведенной терапии в первой группе детей, получавших стандартную терапию в сочетании с магнитотерапией на область селезенки, наблюдалось достоверное уменьшение частоты приступов через 6 месяцев после проведенного лечения: до лечения  $2,3 \pm 1,2$ , через 6 месяцев после проведенной терапии –  $1,2 \pm 0,2$ . Частота приступов у детей контрольной группы достоверно не отличалась:  $2,2 \pm 1,1$  до лечения и  $2,1 \pm 0,5$  после лечения.

На основании полученных данных следует отметить, что изучение клинической картины заболевания, динамики симптомов в результате проведенного лечения наиболее полно отражает эффект от использования тех или иных методов лечения.

Установлена динамика общего IgE у детей на фоне использования магнитотерапии на область селезенки. Через 3 месяца после проведенной терапии у детей с бронхиальной астмой, получавших стандартную терапию в сочетании с магнитотерапией, а также у детей, в лечении которых не

использовалась магнитотерапия, содержание общего IgE в сыворотке крови снижалось в среднем в 2 раза от исходных значений ( $p < 0,05$ ). Однако при повторном определении общего IgE в сыворотке крови через 6 месяцев достоверное снижение этого показателя наблюдалось только у детей, получавших магнитотерапию на область селезенки: до лечения 620 КЕ/л (420–690 КЕ/л), после лечения – 275 КЕ/л (90–340 КЕ/л).

Магнитотерапия имеет немало преимуществ по сравнению с другими методами лечения. Этот метод является безболезненным, хорошо переносится пациентами, его применение возможно как в стационаре, так и в условиях поликлиники, так как не требует особых затрат и применения сложной аппаратуры [7]. Главным недостатком исследований физиотерапевтических методов лечения является отсутствие адекватного обоснования доз, времени и места воздействия, что требует дальнейшего изучения.

Таким образом, магнитотерапия на область иммунокомпетентных органов, как один из методов физиотерапевтического воздействия, является перспективным для использования в аллергологии как для профилактики, так и для лечения заболеваний.

### ВЫВОДЫ

1. При изучении динамики клинической картины с использованием опросника (АСТ) установлено, что при назначении магнитотерапии одновременно со стандартной терапией быстрее удается достичь полного контроля над бронхиальной астмой у детей в сравнении с группой детей, получавших только стандартную терапию.

2. Включение в стандартное лечение детей с бронхиальной астмой сеансов магнитотерапии на область селезенки способствует сокращению эпизодов бронхообструкции.

3. Показатели общего IgE снижались в двух группах после проведенного лечения, однако при назначении магнитотерапии эта тенденция сохранялась и через 6 месяцев, тогда как во второй группе наблюдался рост этого показателя.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *The incidence of adult asthma: a review* / T.M. Eagan [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2005;9 (6):603–612.
2. *Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (for Adults and Children than 5 Years) 2014 (update)*. The GINA reports are available on [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). – 32 p.
3. *International consensus on (ICON) pediatric asthma* / N.G. Papadopoulos [et al.] // *Allergy*. 2012;67:976–997.
4. Cantani A. *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology* // Springer. 2008:706–708.
5. Жерносек В.Ф. *Диагностика и лечение аллергических болезней у детей*. – Минск: РИВШ, 2013. – 120 с.
6. Смирнова А.В., Выхристенко Л.Р., Янченко В.В. *Иммунофизиотерапия бронхиальной астмы* // *Рецепт*. 2011;1(75):67–77.
7. Улащик В.С. *Инновационные технологии магнитотерапии* // *Главврач : ежемесячный научно-практический журнал*. 2013;6:3–24.
8. Луферова Н.Б., Кончугова Т.В., Гусакова Е.В. *Теоретические аспекты современной магнитобиологии и магнитотерапии : обзор* // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2011;3:52–55.
9. Богданова Т.А., Бакунова Л.А., Нуждина Т.В. [и др.] *Эффективность общей магнитотерапии у детей с бронхолегочной патологией* // *Курортные ведомости: научно-информационный журнал*. 2007;1(40):43–48.
10. Новиков Д.К., Новиков П.Д., Титова Н.Д. *Иммунокоррекция, иммунопрофилактика, иммунореабилитация*. – Витебск: ВГМУ, 2006. – 98 с.
11. Новиков Д.К., Новиков П.Д. *Клиническая иммунология*. – Витебск: ВГМУ, 2009. – 460 с.
12. Ильина Е.В., Курбачева О.М., Ильина Н.И. *Способы оценки контроля бронхиальной астмы* // *Российский аллергологический журнал*. 2009;2:6–17.
13. Выхристенко Л.Р., Новиков Д.К. *Эффективность и безопасность пероральной низкодозовой аллерговакцины при атопической бронхиальной астме* // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2013;1:26–40.
14. Максимов А.В., Кирьянова В.В., Максимова М.А. *Лечебное применение магнитных полей* // *Физиотерапия. Бальнеология. Реабилитация*. 2013;3:27–34.

## РАЗДЕЛ XIV

## АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКА

Е.Н. Супрун

Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, Москва

Проведение аллергенспецифической диагностики при аллергических заболеваниях позволяет установить причинно-значимый аллерген в развитии болезни, что имеет большое значение для разработки эффективных терапевтических и профилактических программ для детей и взрослых с аллергической патологией [1]. Аллергодиагностика включает в себя специальные методы диагностики *in vivo* и *in vitro* для выявления заболеваний или состояний, обусловленных аллергенспецифической гиперчувствительностью (таблица 1) [2].

Для выявления IgE-опосредованной аллергии и установления спектра причинно-значимых аллергенов рекомендован следующий алгоритм:

- сбор аллергологического анамнеза;
- постановка кожных проб (прик-тесты, скарификационные, внутрикожные);
- постановка аллергенспецифических провокационных проб;
- *in vitro* лабораторные исследования для выявления аллергенспецифического IgE или специфической чувствительности клеток-мишеней аллергии к определенным аллергенам.

## АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИЙ АНАМНЕЗ

Аллергологический анамнез позволяет определить не только нозологическую форму заболевания, но и одновременно помогает установить возможный механизм развития заболевания и вид аллергена, к

которому у пациента повышена чувствительность, определить тактику дальнейших исследований *in vivo* и/или *in vitro*, характер и объем лечения. Сбор анамнеза условно разделяют на несколько этапов: установление сведений о наследственной предрасположенности пациента к аллергии; определение «шагов атопии»; установление вида причинно-значимого аллергена; наличие профессиональных вредностей; выяснение триггеров и факторов возникновения либо обострения настоящего заболевания.

При сборе анамнеза у детей раннего возраста необходимо дополнительно оценить следующие факторы: характер течения антенатального периода с целью определения возможной внутриутробной сенсибилизации; наличие внутриутробной гипоксии, которая может способствовать ранней сенсибилизации плода; характер вскармливания ребенка и диету кормящей матери; сроки введения докормов и прикормов, их объем и кратность. Важно обратить внимание на возраст пациента: у детей до 2-летнего возраста преобладает пищевая аллергия, затем присоединяется бытовая и к 5–7 годам – пыльцевая. У подростков и взрослых большую роль играют аэро-аллергены, лекарственные, инсектные, вызывающие IgE-опосредованные заболевания.

Соответственно первый этап диагностики позволяет установить нозологическую форму, предположить возможную этиологию и патогенез аллергиче-

Таблица 1. Аллергодиагностика *in vivo* и *in vitro* [2]

Тип аллергической реакции	Заболевание	Диагностика	
		<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>
IgE-опосредованный (гиперчувствительность немедленного типа)	Аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма, атопический дерматит, анафилактический шок, аллергическая крапивница, инсектная аллергия, пищевая аллергия, лекарственная аллергия	Кожное тестирование: скарификационные тесты, прик-тесты, внутрикожные пробы.  Провокационные тесты: назальный, конъюнктивальный, ингаляционный, подязычный	Определение уровня общего и аллергенспецифического IgE в сыворотке крови; иммуноферментный, радиоизотопный, хемилюминесцентный анализы и др; базофильные тесты
Гиперчувствительность замедленного типа	Аллергический контактный дерматит, лекарственная аллергия, инфекционные заболевания (туберкулез, кандидоз, токсоплазмоз и др.)	Аппликационные кожные тесты	Реакция бласттрансформации лимфоцитов в ответ на аллергены и антигены

ского заболевания, разделив больных на «атопиков» (с наследственно обусловленной IgE-опосредованной гиперчувствительностью) и «неатопиков» (заболевания развиваются как аллергические, но обусловлены другими типами гиперчувствительности, либо как болезни, в основе которых лежат «псевдоаллергические» механизмы) [2, 3].

### КОЖНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Кожные пробы – информативный метод аллергологического обследования, с помощью которого выявляют сенсibilизацию к различным аллергенам, стандартизированным и разрешенным к применению в лечебно-диагностических целях (пыльцевые, пищевые, бытовые, эпидермальные, инсектные, грибковые аллергены). Кожные тесты имеют более выраженную чувствительность в отличие от других способов определения специфических IgE. Они позволяют немедленно получить результат. На один тест затрачивается меньше реагентов и времени, чем при определении специфических IgE *in vitro* [2, 3].

Постановку кожных тестов следует проводить в специализированных аллергологических кабинетах, оборудованных в соответствии с нормативными требованиями (приказ Минздравсоцразвития России от 01.12.2005 №753). Кабинет должен быть оснащен средствами по оказанию экстренной помощи при развитии анафилактической реакции.

Противопоказания к постановке кожных аллергопроб:

- острые инфекционные заболевания;
- обострение хронических заболеваний;
- тяжелые формы бронхиальной астмы (ОФВ1 менее 70%);
- декомпенсированные заболевания печени, почек, кровеносной системы, болезни крови, эндокринной системы и др.;
- туберкулез, сифилис, бруцеллез;
- аутоиммунные заболевания в стадии обострения (СКВ, ревматоидный артрит, склеродермия, дерматомиозит и др.);
- первичные (врожденные) иммунодефициты;
- анафилактический шок в анамнезе;
- злокачественные новообразования;
- психические заболевания;
- беременность и лактация;
- СПИД [2].

При проведении детям специфической диагностики и иммунотерапии следует руководствоваться

приказом МЗ РФ от 04.11.2002 г. «О совершенствовании аллергологической помощи детям РФ». Кожные пробы следует проводить: через 1 неделю после постановки туберкулиновой пробы; через 2 недели после применения инактивированных вакцин и терапии антигистаминными препаратами (согласно приказу, однако в практике перед проведением кожного тестирования достаточно отмены антигистаминных препаратов в течение 4 суток); через 4 недели после применения живых вакцин; через 8–12 недель после применения вакцины БЦЖ. Хотя проведение прик-тестов обычно не зависит от возраста, пола и расы пациента, особенности кожи в определенные возрастные периоды (дети первого года жизни и взрослые старше 65 лет) может влиять на интерпретацию результатов. Возраст пациента влияет на размер кожной реакции: положительные прик-тесты отмечены даже у младенцев (в том числе в возрасте 1 месяц), в пожилом возрасте, наоборот, наблюдается уменьшение размера реакции. Существуют состояния, при которых проведение аллергологических проб противопоказано в связи с высоким риском развития системных реакций:

- обострение аллергического заболевания;
- указания в анамнезе на системные и анафилактические реакции при контакте с определенными аллергенами (проведение кожных тестов с этими ингредиентами недопустимо).

Кроме того, проведение подобных тестов запрещено при:

- инфекционных заболеваниях;
- хронических заболеваниях в стадии декомпенсации;
- туберкулезе любой локализации в период обострения;
- системных заболеваниях соединительной ткани.

Нецелесообразно проведение кожного тестирования и при проведении гормональной терапии, терапии антигистаминными препаратами в связи с высокой вероятностью получения ложноотрицательных результатов. На результатах тестирования также может отразиться применение бронхоспазмолитических средств [4, 5].

В один день можно исследовать 10–15 аллергенов, относящихся к одной группе. Максимально допустимое количество исследуемых аллергенов у взрослых – от 18 до 20. При высокой степени сенсibilизации количество аллергенов следует сокра-

титель. Тестирование проводят на коже предплечья, в особых случаях (например, при поражении кожи рук) – на коже спины [2].

На вводимые при кожном тестировании экстракты аллергенов возможно возникновение кожных аллергических реакций 1-го типа (IgE-опосредованные реакции), 3-го типа (артюсоподобные реакции), 4-го типа (реакции замедленного типа). IgE-опосредованные кожные реакции проявляются немедленно (через 15–20 мин. после постановки теста). Развивающаяся по немедленному типу кожная реакция на аллерген является высокочувствительным биологическим методом обнаружения специфических аллергических антител. Высвобождающийся при экспозиции с аллергеном в коже из тучных клеток гистамин вызывает расширение капилляров с развитием гиперемии и отека (папулы). Возникшая через 15–20 мин. кожная реакция может быстро угаснуть или сохраняться в течение 1 часа. В месте введения аллергенов отмечается инфильтрация кожи эозинофилами, полиморфноядерными лейкоцитами. Такие реакции чаще всего возникают на аллергены домашней пыли, клещевые, пыльцевые и эпидермальные аллергены. Артюсоподобные реакции возникают спустя 3–6 ч после постановки пробы с максимумом проявлений через 8–12 ч после введения антигена и последующим обратным развитием к концу суток после постановки пробы. Артюсоподобные реакции имеют в своей основе иммунокомплексный механизм развития, приводящий к местному воспалению кожи. Возникновение таких реакций возможно на пищевые, грибковые, бактериальные антигены. Реакции замедленного типа нередко возникают при постановке внутрикожных проб с аллергенами. Они проявляются гиперемией и инфильтрацией кожи через 12–48 ч после введения антигена и нередко развиваются при постановке кожных проб с бактериальными и грибковыми аллергенами [1].

## МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ВИДОВ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБ *IN VIVO*

### *Скарификационные кожные пробы*

С их помощью выявляют причинно-значимый аллерген и степень сенсibilизации к нему. Пробы проводят со всеми неинфекционными аллергенами. Техника постановки: на обработанную 70% этиловым спиртом кожу сгибательной поверхности предплечья, наносят отдельными шприцами по капле гистамина 0,01%, аллергенов и тест контрольной жидкости на расстоянии 4–5 см друг от друга. Отдельным скарификатором проводят через каждую каплю по две параллельные царапины длиной 4–5 мм на расстоянии 2 мм, детям до 5 лет – по одной царапине. Через 10 минут промокают каждую каплю отдельным ватным тампоном, еще через 10 минут оценивают пробы.

Обязательное условие при оценке проб – отрицательный результат с тест-контрольной жидкостью и положительный с гистамином (таблица 2) [2, 3]. Выраженность кожных проб может зависеть от возраста обследуемых детей. У детей первых двух лет жизни реакция на аллерген проявляется, как правило, в виде эритемы, а у детей старшего возраста развивается и эритема, и папула [1].

Необходимо учитывать возможность появления ложноположительных реакций: на тест-контрольную жидкость при повышенной чувствительности кожных покровов к механическому воздействию, реакция на компоненты тест-контрольной жидкости (например, фенол); на аллергены при нарушении техники постановки кожного тестирования (глубокое введение аллергена) и/или повышенной индивидуальной чувствительности кожных покровов к механическому воздействию.

Возможны ложноотрицательные реакции: на гистамин при снижении индивидуальной чувствительности к гистамину, при приеме антигистамин-

Таблица 2. Оценка скарификационной пробы [2]

Результат реакции	Условные обозначения	Местная реакция кожи
Отрицательный	–	Соответствует контролю
Сомнительный	±	Гиперемия без волдыря
Слабоположительный	+	Волдырь размером до 2–3 мм, гиперемия
Положительный средней степени	++	Волдырь размером до 5 мм, гиперемия
Резко положительный	+++	Волдырь до 5–10 мм, гиперемия, псевдоподии
Очень резко положительный	++++	Волдырь размером больше 10 мм, псевдоподии, гиперемия

ных или гормональных препаратов; на аллергены при отсутствии полного набора аллергенов одного типа, неправильное хранение аллергенов, введение аллергенов поверхностно, проведение тестирования на фоне обострения аллергического или соматического заболевания, при приеме лекарственных средств (антигистаминных препаратов, мембраностабилизаторов, гормонов, бронхолитиков) [2].

#### **Тест уколом (Prick-тест)**

Тест при помощи укола или пункции считается в 5 раз более чувствительным, чем скарификационные пробы, и приблизительно в 100 раз менее чувствительным, чем внутрикожные пробы. Разновидностью теста уколом является прик-тест, при котором после введения иглы под косым углом через каплю в поверхностные слои кожи приподнимают ее острым концом. Прик-тест достаточно специфичен, его результаты коррелируют с уровнем специфических IgE в сыворотке крови при определении их методом РАСТ. Прик-тест считается положительным при возникновении папулы диаметром 3 мм и более. Эксперты Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, ВОЗ рекомендуют применять кожный прик-тест в качестве основного метода диагностики IgE-опосредованных аллергических заболеваний [1, 6]. С целью уточнения спектра сенсибилизации используют постановку прик-тестов с возраста 1 год [4].

#### **Внутрикожные пробы**

Показанием для постановки внутрикожных проб являются указания в анамнезе на причинную значимость тех или иных групп аллергенов при отрицательных или сомнительных результатах скарификационных кожных проб, или теста уколом. Внутрикожный тест обладает наибольшей чувствительностью по сравнению с другими кожными пробами. Туберкулиновым шприцом внутрикожно вводят 0,01–0,02 мл аллергена в разведении 1:1000, используя при этом короткие иглы 27-го калибра со скошенным острием. Показателем достаточного введения раствора аллергена является образование на месте его введения папулы диаметром 3 мм. При внутрикожных пробах обычно возникают местные реакции. При предположении высокого уровня сенсибилизации внутрикожное тестирование целесообразно начинать с больших разведений аллергена. Результаты проб учитываются через 15–20 мин. и через 24 ч. При слишком глубоком введении аллергена в кожу возможен отрицательный результат.

При внутрикожном введении пузырька воздуха развивается гиперемия кожи, которая может быть ошибочно принята за положительный результат. В случае внутрикожного введения аллергенов на расстоянии менее 2,5 см при развитии сильной реакции оценка может оказаться невозможной из-за слияния папул [1].

#### **Аппликационные пробы**

Используются для диагностики аллергии замедленного типа (профессиональной аллергии, аллергических контактных дерматитов и др.). С этой целью используют тест-системы промышленного производства в виде пластин с нанесенными на них аллергенами. Пластины приклеивают в межлопаточной области и оставляют на 48 часов. Учет реакций проводят через 30 мин. после удаления пластин и повторно через 1–2 суток. Результаты интерпретируют путем сравнения данных в контрольной зоне и в зонах с аллергенами. Реакции могут быть сомнительными (однородная эритема), положительными (инфильтрация, эритема, папулы, везикулы), резко положительными (буллы на месте контакта с аллергеном). Проявление положительной реакции на месте контакта с аллергеном исчезает, как правило, через 1–2 недели. Противопоказана постановка этого теста беременным, кормящим грудью женщинам [2, 3].

#### **Провокационные тесты**

Провокационные тесты основаны на оценке реакции шокового органа на аллерген и применяются, если данные анамнеза расходятся с результатами кожного тестирования. Проводят только в условиях стационара [2]. В зависимости от вида аллергена и способа его введения в организм различают назальный, конъюнктивальный, ингаляционный, сублингвальный, оральный тесты.

Назальный тест проводят с бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми аллергенами для диагностики аллергического ринита. Результаты этих проб коррелируют с результатами кожных проб и РАСТ [1]. Методика: в один носовой ход закапывают одну каплю тест-контрольной жидкости, в другой носовой ход – последовательно по одной капле разведения аллергена 1:100, 1:10 и затем цельный аллерген. Интервал между закапываниями аллергенов должен составлять не меньше 30 мин. Тест оценивают как положительный при проявлении клинических признаков ринита.

Конъюнктивальный тест используют для диагностики аллергического конъюнктивита. Конъюнктивальные пробы более чувствительны, чем скарификационные пробы, и менее чувствительны, чем внутрикожные [1]. Выполнять пробу можно у детей старше 5 лет. Методика: в конъюнктивальный мешок глаза закапывают тест-контрольную жидкость, в другой последовательно закапывают по 1 капле аллергена в разведении от 1:2048, 1:1024, 1:512 до 1:2. Интервал между нанесениями не менее 30 мин. Концентрацию аллергена увеличивают при отсутствии реакции на предыдущее разведение дозы. Тест оценивают как положительный при проявлении клинических признаков конъюнктивита.

Сублингвальный тест применяют для диагностики пищевой и лекарственной аллергии. При пищевой аллергии применяют натуральные продукты в разведении 1:10, при лекарственной – в разведении 1/5–1/4 разовой дозы лекарственного препарата в таблетированном или растворенном виде. Методика: аллерген наносят на слизистую подъязычной области. Тест оценивают положительным, если через 10–20 минут возникает местная реакция на слизистой оболочке полости рта или системная реакция в виде учащения пульса, высыпаний на коже, чихания, кашля. После тестирования больной должен находиться под наблюдением врача в течение суток [2].

Ингаляционный тест ставят в тех случаях, когда отмечается возникновение приступов бронхиальной астмы на протяжении всего года. Показаниями для постановки ингаляционного теста являются невозможность установления причинной значимости аллергенов другими методами диагностики, выявление наиболее важных в развитии болезни аллергенов. Проведение ингаляционных провокационных тестов противопоказано при высоком уровне сенсибилизации организма и наличии бронхолегочной инфекции. Тест можно проводить детям старше 5 лет, не ранее чем через 12 ч после приема симпатомиметических и метилксантиновых препаратов и не ранее чем через 1–4 суток после последнего приема антигистаминных препаратов, не ранее 24 ч после приема интала и спустя 2 недели после последнего приема глюкокортикостероидов. Ингалируемый аллерген используют в двукратных разведениях, начиная с 1:1024, затем 1:512, 1:256 и так далее до 1:16. Методика: аллергены вводят с помощью струйного дозатора. Через каждые 10 мин.

после очередной ингаляции определяют ОФВ1. Провокационный ингаляционный тест оценивается как положительный, если через 15–20 мин. после ингаляции аллергена ОФВ1 снижается на 20% или возникает бронхоспазм; симптомы бронхоспазма могут возникнуть и через 6–8 ч после постановки теста как проявление поздней фазы аллергического ответа. В течение одних суток можно провести ингаляционный тест только с одним аллергеном [1].

Оральный тест применяют для диагностики пищевой аллергии. В качестве аллергенов используют натуральные продукты. Методика: за 2–3 суток до проведения теста из рациона пациента исключают исследуемый продукт, затем снова вводят этот продукт в рацион, оценивая общее состояние и состояние шоковых органов (кожи, слизистых, органов дыхания и пищеварения). Проба положительна, если в течение 1 часа после приема пищевого продукта проявляются реакции со стороны шокового органа.

Тест с кубиком льда является провокационным тестом для диагностики холодовой аллергии. Методика: кубик льда наносят на 10–15 мин. в область предплечья. Тест считается положительным при появлении волдыря в зоне воздействия холодом.

Внутрикожный тест с аутологичной сывороткой крови. Используют при диагностике аутоиммунной крапивницы. Особенностью является выполнение пробы в период обострения заболевания! Методика: внутрикожно вводят 50 мкл аутологичной сыворотки; контроль – 50 мкл гистамина и 50 мкл физиологического раствора NaCl. Оценивают спустя 30 мин. [2].

### АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКА *IN VITRO*

Напомним, что в норме IgE в минимальных концентрациях находится в крови и других жидкостях организма, когда большинство IgE-продуцирующих плазматических клеток содержится в лимфоидной ткани, связанной с пищеварительной системой и респираторным трактом (миндалины, аденоиды). Внутриутробно плод начинает продуцировать IgE не ранее 11-й недели гестации. После рождения концентрация сывороточных IgE низкая и достигает максимума между 10-м и 15-м годами жизни.

Из-за низкой концентрации уровень Ig E в сыворотке крови обозначают в международных единицах: (МЕ –англ., IU – International Units, 1 МЕ/мл –

2,4 нг/мл). Его повышение наблюдается не только при atopических заболеваниях, но и при паразитарных заболеваниях (аскаридоз, парагонизм, фасциолез, шистосомоз, трихинеллез, стронгилоидоз, эхинококкоз, малярия), инфекционных заболеваниях (аспергиллез, системный кандидоз, лепра, инфекционный мононуклеоз, ЦМВ-инфекция, ВИЧ1/СПИД, коклюш, туберкулез), кожных заболеваниях (буллезный пемфигоид, хронический акродерматит, стрептококковая эритема, другие дерматозы), других заболеваниях (нефротический синдром, лекарственно-индуцированный нефрит, заболевания печени за исключением гепатита С, болезнь Кавасаки, первичный легочный гемосидероз, синдром Гийне-Барре, ожоги, ревматоидный артрит, трансплантация костного мозга, курение, анемия Фанкони, алкоголизм), неопластических заболеваниях (болезнь Ходжкина, IgE-миелома, карцинома бронхов), иммунодефицитах (синдром Вискотта-Олдрича, гипер-IgE-синдром, аномалия Ди Джорджи, селективный IgA-дефицит). Снижение уровня IgE отмечается при семейном IgE-дефиците, повторной синопульмональной инфекции, первичном билиарном циррозе, инфицировании Т-лимфотропным вирусом типа 1 [2].

Клиническое определение уровня общего IgE в сыворотке и его интерпретация имеют меньшую ценность, чем определение специфических IgE [1].

Уровень аллергенспецифических IgE-антител определяют по аналогии с уровнем общего IgE нг/мл, МЕ/мл. Основным методом выявления

специфических IgE-антител *in vitro* является ИФА. К преимуществам данного метода можно отнести: не провоцирует развитие аллергических реакций, результаты не зависят от состояния кожи, возможен документированный контроль, но учитывает наличие только циркулирующих IgE [5].

Лабораторная диагностика иногда является единственно возможным методом выявления спектра сенсibilизации, а именно:

- в период обострения аллергического заболевания и у пациентов с высокой степенью сенсibilизации,
- при поливалентной сенсibilизации, когда нет возможности провести тестирование *in vivo* сразу со всеми предполагаемыми аллергенами, а сроки обследования ограничены,
- при изменении реактивности кожи и получении ложноположительного или ложноотрицательного результата при тестировании *in vivo*,
- при необходимости обследования одновременно с большим количеством аллергенов различных групп (пищевые, бытовые, грибковые, лекарственные и т.д.).

Этот вид диагностики безопасен для больного и не вызывает дополнительной сенсibilизации [2]. Чувствительность иммунологических методов аллергодиагностики при сравнении с прик-тестом составляет 70–75% [1].

Современная аллергодиагностика *in vitro* базируется на использовании методов определения специфических IgE в сыворотке крови. К этим методам

Таблица 3. Методы определения аллергенспецифических IgE в сыворотке крови [2]

Название метода	Особенности системы	Количественный или полуколичественный анализ
RAST (Radioallergosorbent Test)	Твердофазная радиоаллергосорбентная система	Количественный
Phadiator	Группа аллергенов связана с инкапсулярной целлюлозой. Сочетание ферментной и флюоресцентной метки	Полуколичественный
CAP FEIA (Capsulated Hydrophilic Carrier Polymer – fluorescent Enzyme Immunoassay)	Твердофазовый иммунофлюоресцентный метод	Количественный
Immuno-CAP (Universal Capsulated Hydrophilic Carrier Polymer)	Твердофазовый (аллерген инкапсулирован на целлюлозе) иммунофлюоресцентный метод	Количественный
Allergen	Иммуноферментный метод с жидкими биотинированными аллергенами	Количественный
MAST-CLA	Аллергосорбентный хемилуминесцентный метод	Количественный
FAST (Fluoroallergosorbent Test)	Аллерген связан с полистиролом. Двойная метка – ферментная и флюоресцентная.	Количественный

исследования относятся радиоаллергосорбентный тест (ELISE), комбинированный аллергосорбентный тест (MAST), immuno CAP, ИФА и другие (таблица 3) [2]. Результаты указанных методов аллергодиагностики *in vitro* коррелируют с результатами кожных проб, тяжестью аллергического процесса, с уровнем общего IgE в сыворотке крови. В практических целях определение специфических IgE-антител позволяет установить наличие сенсибилизации к аллергенам домашней пыли, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, пищевых продуктов, пыльцы растений, спор плесневых грибов, насекомых, животных, птиц, к латексу, пенициллину, аспирину, некоторым пищевым красителям. Положительные результаты тестов не равнозначны диагнозу аллергия, поскольку они свидетельствуют лишь о наличии в организме молекул определенной иммунологической функцией [1].

В последние годы получило распространение использование методов определения специфических IgG-антител к пищевым продуктам в целях диагностики пищевой аллергии, но остается неясным участие их в ее патогенезе. В связи с этим диагностическая значимость этого метода требует последующего выяснения путем проведения соответствующих исследований [1].

В практику внедряются новые лабораторные методы выявления медиаторов, секретируемых активированными клетками. CAST (Cellular Antigen Stimulation Test) – тест антигенной стимуляции клеток *in vitro*. В основе метода лежит определение сульфидолекотриенов (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>), секретируемых примированными ИЛ-3 базофилами под действием аллергенов *in vitro*. С его помощью можно определить наличие IgE-зависимой аллергии и псевдоаллергии, выявить причинно-значимые аллергены и наличие аутоанти-IgE-антител и антител к рецептору IgE [2].

Около 10 лет за рубежом используется в научных целях молекулярный метод диагностики аллергии. Вместо экстрактов аллергенов используются очищенные рекомбинантные молекулы аллергенов и их компоненты. В настоящее время доступно 130 аллергенных молекул для экстракорпорального тестирования. Молекулярная диагностика позволяет повысить точность в диагностике аллергии по трем направлениям: 1) установление подлинных аллергенов и перекрестно реагирующих аллергенов у пациентов с поливалентной сенсибилизацией;

2) определение аллергена в зависимости от наличия в его структуре термостабильных молекул, что очень важно для пациентов с пищевой аллергией, 3) идентификация пациентов и подбор аллергенов для специфической иммунотерапии. Молекулы аллергенов могут быть определены с использованием тест-систем singleplex (один анализ на каждый образец) или multiplex (несколько анализов на образец). Используя тест-систему singleplex, врач выбирает молекулы аллергенов, необходимые для постановки точного диагноза конкретному пациенту. Multiplex включает в себя предварительно подобранный на производстве расширенный набор молекул аллергенов. Существует коммерчески доступная система multiplex (ISAC), которая содержит более 100 молекул аллергенов из 50 источников аллергенов. Преимуществом данной системы является предоставление обширной и подробной информации о профиле сенсибилизации пациента [7].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. *Современные подходы к проведению аллергенспецифической диагностики при аллергических заболеваниях у детей // Аллергология и иммунология в педиатрии, 2011.-№1 (24), – С.17-26.*
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. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. *Аллергология и иммунология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 659 с.*
4. Разина Л.А., Супрун Е.Н., Смолкин Ю.С. *Распространённые аллергические заболевания детей раннего возраста: особенности проявлений, применение антигистаминных препаратов, профилактическая вакцинация // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2012.-№3 (30), – С. 27–36.*
5. Колхир П.В. *Доказательная аллергология-иммунология. – М.: Практическая медицина, 2010. – 528 с.*
6. Горячкина Л.А., Кашкин К.П. *Клиническая аллергология и иммунология. – М.: Миклош, 2009. – 430 с.*
7. Pawanka R., Canonica G.W., Ansotegui I.J. et al. *WAO - ARIA - GAILEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics // World Allergy Organization Journal. 2013. 6:17.* ■