

# ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЕЙ НА КЛЕЩЕЙ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ КАК НЕОБХОДИМЫЙ ЭТАП ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ КУРСА АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Трусова О.В., Камаев А.В., Ляшенко Н.А., Макарова И.В.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

**Ключевые слова:** клещи домашней пыли, аллергический ринит, бронхиальная астма, диагностика, дети, аллерген-специфическая иммунотерапия

Сенсибилизацию к клещам домашней пыли обнаруживают приблизительно у половины больных аллергическим ринитом. Таким образом, клещи домашней пыли — важная причина аллергического ринита. У пациентов с ринитом, вызванным сенсибилизацией к клещам домашней пыли, при сборе анамнеза невозможно получить прямые подтверждения чувствительности, так как причинно-следственные связи контакта с клещами и симптомов не очевидны.

Неполное аллергологическое обследование чревато неправильным определением ведущего причинного аллергена у пациента, и по этой причине трудозатратное и дорогостоящее лечение может не дать желаемого результата.

Выбор аллергена для аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) должен быть основан на результатах повторного сбора анамнеза после выявления сенсибилизации и дополнительного использования методов определения аллерген-специфического IgE, при возможности компонентной диагностики, а также назальных или конъюнктивальных провокационных проб с аллергенами.

В отличие от тестов, направленных на выявление IgE-сенсибилизации, прямые провокационные тесты позволяют сделать обоснованное заключение о наличии или отсутствии причинной роли подозреваемого аллергена и являются одним из способов подбора больному адекватной, персонализированной терапии.

Аллергический ринит (АР) и риноконъюнктивит — широко распространенное аллергическое заболевание, поражающее до 1/5 населения всего мира и оказывающее существенное влияние на качество жизни больных [1].

В зависимости от спектра причинно-значимых аллергенов заболевание может иметь сезонное или круглогодичное течение. Однако воспалительный процесс в слизистой оболочке носа имеет хронический характер, может усиливаться за некоторое время до проявления клинических симптомов и длительно сохраняться после разрешения обострения [1].

К типичным проявлениям АР относятся заложенность носа, водянистая ринорея, чихание и зуд, характерны также симптомы со стороны глаз: зуд, слезотечение, инъекция сосудов конъюнктивы [2].

*Адрес для корреспонденции*

Трусова Ольга Валерьевна  
E-mail: o-tru@mail.ru

В дополнение к основным симптомам АР оказывает негативное влияние на способность больного к концентрации внимания, на обучение, сон и трудовую деятельность в течение дня [3, 4].

АР — один из основных факторов риска развития бронхиальной астмы (БА) [1].

В 1964 г. Voorhorst и соавт. и одновременно с ними Oshima установили, что аллергенность домашней пыли обусловлена микроскопическими клещами семейства *Pyroglyphidae* (*Dermatophagoides pteronyssinus*). Экстракт, приготовленный из этих клещей, давал положительные кожные реакции у больных с повышенной чувствительностью к домашней пыли [5, 6].

В настоящее время известно более 150 видов клещей домашней пыли (КДП). Распространенность, количество и видовое разнообразие КДП зависят в значительной степени от географических, климатических факторов и типа жилища. Особенно богато разнообразие представителей КДП в тропических странах.

В странах умеренной климатической зоны и севера наибольшее клиническое значение имеют два вида: *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*, между которыми выражена перекрестная реактивность. Распространенность сенсibilизации к КДП у европейцев достигает 20% [7, 8].

Аллергенны фекалии и частички тел пылевых клещей (в том числе мертвых). В 1 г квартирной пыли может содержаться до нескольких тысяч клещей [8].

Убедительно доказано, что КДП – наиболее распространенная причина респираторной аллергии у жителей большинства стран мира. Сенсibilизацию к КДП обнаруживают приблизительно у половины больных АР [9], и до 85% больных БА во всем мире сенсibilизированы к клещам *D. pteronyssinus* и *D. farinae* или к обоим видам одновременно [10, 11].

По сравнению с другими респираторными аллергиями КДП вызывают сенсibilизацию у человека в гораздо более раннем возрасте. Высокий уровень содержания аллергена КДП ( $\geq 10$  мкг/г или приблизительно 500 особей на 1 г пыли) в окружении ребенка в первые месяцы жизни связан с высоким риском развития БА в возрасте 7 лет. Для больных БА этот уровень содержания клещевых аллергенов также может быть пороговым и приводить к появлению симптомов и развитию приступа. Вмешательства, направленные на первичную профилактику, должны проводиться в самые ранние сроки от рождения ребенка [11–17].

К сожалению, в современных исследованиях не удается убедительно доказать положительную роль элиминационных мероприятий при аллергии на КДП и персистирующем АР [18, 19].

Даже при условии регулярных обработок, уборок, оснащения постельных принадлежностей непроницаемыми для клещей чехлами удастся лишь несколько снизить выраженность симптомов АР. Эффект элиминационных мер не сохраняется долго. Клещи способны полностью заселить новый дом в течение 1 года, что связано с высокой скоростью размножения и постоянной доступностью необходимой пищи (в первую очередь слущенного эпителия человека) [8].

Кроме того, у пациентов, тщательно выполняющих мероприятия по элиминации клещей дома, обострения аллергического заболевания могут быть спровоцированы контактом с минимальным количеством аллергена в общественном транспорте, при встречах с людьми [8].

### Молекулярные основы аллергенности клещей домашней пыли

Аллергенная структура клещей сложна. У наиболее хорошо изученных клещей видов *D. pteronyssinus* и *D. farinae* известны 27 и 17 аллергенных белков соответственно. Аминокислотная последовательность и структура аллергенных белков изучены неплохо, однако сведения о клинической значимости этих аллергенов остаются неполными [7, 20–22].

В настоящее время аллергены КДП в номенклатуре сгруппированы таким образом, что в группы 1, 2, 3, 4, 5, 10 каждого вида клещей входят аллергены со сходными типами молекул.

Наиболее важные мажорные аллергены (то есть вызывающие сенсibilизацию более чем у 50% лиц, чувствительных к клещам) – Der p 1, Der p 2, Der f 1, Der f 2, а также Der p 23. Показано, что среди пациентов с клещевой аллергией к аллергенам Der p 1, Der p 2 или к обоим одновременно сенсibilизированы до 95% [7, 23–26].

Часть аллергенов КДП обнаруживают преимущественно в тельцах (как живых, так и мертвых клещей) – это группы аллергенов 2, 8, 10, 11, 14, 20, а другие – в составе фекальных шариков: группы 1, 6, 18, 23. Таким образом, клинически значима контаминация помещения как тельцами КДП, так и их фекальными шариками [7, 27].

Аллергенность и вообще иммуногенность фекальных шариков КДП определяется палитрой входящих в их состав белков и разнообразием компонентов иммунной системы человека, с которыми эти белки могут взаимодействовать. Белки, известные как мажорные аллергены КДП Der p 1 и Der f 1, в желудочно-кишечном тракте КДП выполняют роль пищеварительных протеаз, и при попадании в дыхательные пути человека они также реализуют свою ферментативную активность. Это проявляется, во-первых, разрушением эпителиальных межклеточных контактов (tight junctions), что механически нарушает барьерную функцию респираторного эпителия, а во-вторых – отщеплением протеазами отдельных поверхностных рецепторов эпителиоцитов, что приводит к активации синтеза этими клетками провоспалительных медиаторов. К таким медиаторам относят в первую очередь тимический стромальный лимфопоэтин, интерлейкины-25 и 33. Выделяя эти молекулы в субэпителиальное пространство, поврежденные эпителиоциты привлекают клетки врожденного иммунитета, а они в свою очередь активируют дендритные клетки и обеспечивают поляризацию иммунного ответа в сторону Т-хелперов (Th) второго типа и атопического типа иммунного ответа. Проникая вслед за протеазами в субэпителиальное пространство, другие молекулярные компоненты КДП, как чужеродные белки, так и метилированная ДНК, связываются с лимфоидными клетками врожденного иммунитета и активируют их через систему рецепторов, распознающих связанные с патогенами молекулярные структуры (pathogen associated molecular patterns, PAMP). Это приводит к выбросу таких медиаторов, как TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста бета), лейкотриены, гистамин и другие медиаторы иммунного воспаления [7, 8].

Различные белки, входящие в состав комплексного аллергена КДП, связываются с дендритными клетками в качестве аллергенов; далее эти клетки мигрируют в регионарные лимфатические узлы и активируют дифференцировку наивных Th по второму пути.

Кроме того, показано, что отдельные молекулы (цинк-протеиназы) в составе аллергена КДП также могут прямо (без участия аллерген-специфических IgE) вызывать дегрануляцию эозинофилов и тучных клеток. Такая неспецифическая активация протеазами КДП описана для эпителиоцитов, дендритных клеток, эозинофилов и фибробластов. Морфологически она приводит к повреждению тканей, ремоделированию и поддержанию Th1/Th2-дисбаланса в очаге аллергического воспаления [7, 8].

В крупном когортном исследовании (когорта MAS 1990 года рождения, Германия) детально изучена возрастная эволюция формирования молекулярного паттерна клещевой сенсibilизации на протяжении первых двух десятилетий жизни (исследовали содержание в крови аллерген-специфического IgE к цельному экстракту и к отдельным аллергенам *D. pteronyssinus* у каждого участника в возрасте 1 года, 2, 3, 5, 6, 7, 10, 13 и 20 лет) [28].

Показано, что с возрастом, в особенности на протяжении первых 10 лет жизни, нарастает частота сенсibilизации к *D. pteronyssinus*, а также расширяется спектр сенсibilизации к отдельным аллергенным компонентам КДП. После наступления десятилетнего возраста профиль сенсibilизации к клещевым аллергенам изменялся крайне мало.

Прослежены закономерности «обогащения» профиля клещевой сенсibilизации с возрастом. Первой появлялась сенсibilизация к наиболее значимым мажорным аллергенам (Der p 1, Der p 2, Der p 23), которые объединены исследователями в так называемую группу А. Лишь у единичных детей на протяжении наблюдения сформировалась сенсibilизация к единственному, всегда мажорному, клещевому аллергену (в порядке частоты встречаемости: Der p 2, Der p 23, Der p 1). С возрастом у большинства сенсibilизированных расширялся спектр за счет присоединения новых аллергенов группы А, а в дальнейшем и более редких аллергенов, отнесенных к группе В (Der p 5, Der p 7, Der p 4, Der p 21). У части детей в дальнейшем присоединялась сенсibilизация к аллергенам группы С (Der p 11, Der p 18, Der p 14, Der p 15) [28].

Наиболее широкий спектр сенсibilизации формировался у детей с ранним появлением сенсibilизации (в возрасте менее 3 лет), с отягощенной наследственностью по атопии и у тех, у кого в доме было высокое содержание клещей. У детей с широким спектром сенсibilизации (стадия ABC) был наивысший риск формирования AP и БА; среди отдельных аллергенов наибольший риск астмы ассоциирован с аллергенами Der p 1 и Der p 23 [28].

Сходные данные о том, как спектр сенсibilизации к отдельным компонентам аллергена КДП связан с клиническими проявлениями заболевания, получены и в других исследованиях. Так, по данным анализа когорты Manchester Asthma and Allergy Study (MAAS cohort), у детей риск астмы был выше в случае одновременной сенсibilизации к двум мажор-

ным аллергенам (Der p 1 и Der p 2) по сравнению с детьми, у которых была сенсibilизация лишь к одному из изучаемых аллергенов. Одновременная сенсibilизация к аллергенам 1-, 2-й и прочих групп отмечалась у больных с сочетанием AP, БА и атопического дерматита, а у больных БА ассоциирована с более тяжелыми обострениями [29].

Таким образом, отягощенная наследственность по атопии, жизнь с рождения в доме с высокой концентрацией КДП, раннее становление сенсibilизации к КДП – существенные факторы риска формирования сенсibilизации к широкому профилю аллергенных компонентов КДП и развития вызванных сенсibilизацией к КДП персистирующих AP и/или БА [28].

Молекулярная диагностика (component-resolved diagnostics) может в перспективе стать важным инструментом для правильного назначения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), в частности, у полисенсibilизированных пациентов [30], а также позволит решить некоторые частные вопросы при назначении АСИТ с клещевыми аллергенами. Действительно, выявление у пациента IgE к компонентам Der p 1, Der p 2, Der f 1, Der f 2 доказывает первичную (истинную) сенсibilизацию к КДП [26].

Однако демонстрация сенсibilизации не отменяет этап решения клинициста о значимости этой сенсibilизации в провокации обострений заболевания у пациента.

Широкое применение молекулярной диагностики в практике российских аллергологов в настоящее время невозможно в связи с высокой ценой и малым спектром доступных компонентов для анализа.

С другой стороны, мощный прорыв в молекулярной аллергологии в последние 20 лет позволил нам по-новому взглянуть на требования, предъявляемые к аллерговакцинам для проведения АСИТ.

В крупном международном исследовании показано, что паттерны молекулярной сенсibilизации к КДП довольно сходны у детей и взрослых, живущих в разных странах Европы, а также в Америке и Канаде. Более 70% пациентов сенсibilизированы к аллергенам 1-й группы и более 80% – к аллергенам 2-й группы клещей видов *D. pteronyssinus* и/или *D. farinae*. К аллергенам 4-, 5-, 7-, 13-, 21- и 23-й групп сенсibilизированы 20–47% пациентов. Таким образом, для типичного пациента характерна IgE-сенсibilизация как к мажорным компонентам телца, так и к компонентам фекалий клещей [27]. На основании современных данных молекулярной аллергологии проведение АСИТ наиболее целесообразно клещевыми аллерговакцинами, содержащими смесь клещей двух видов *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, произведенной с учетом значимости аллергенов, присутствующих как в тельцах, так и в фекальных шариках [27].

В специальном исследовании были закуплены в аптечной сети, «заслеплены» и проанализированы на антигенный состав 5 наиболее часто назначаемых в Испании сублингвальных клещевых аллерговакцин. Содержание аллергенов Der p 1 в проанализированных

вакцинах колебалось от 0,6 до 14,5 мкг/мл, содержание Der f 1 – от 0,2 до 12,4 мкг/мл, обнаружены также существенные различия в содержании Der p 2 и Der f 2. Среди пяти исследованных вакцин стабильно высокое содержание аллергенов 1- и 2-й групп показано для вакцины Staloral 300 Rapid производства Stallergenes; для двух из пяти вакцин показано низкое содержание аллергенов, на порядок ниже, чем в вакцине Staloral 300 Rapid. Исследователи делают вывод о том, что производители должны доказывать качество своей продукции, демонстрируя в том числе содержание наиболее значимых аллергенов [31].

### Восприятие симптомов клещевой сенсibilизации пациентами

Работа аллерголога с пациентами с клещевой аллергией осложняется рядом факторов, затрудняющих сбор анамнеза, выявление причинного аллергена и формирование лечебного плана.

Особенности клещевой аллергии подчас приводят к тому, что она не воспринимается как реальная существующая болезнь. Аллерген – микроскопический клещ – «скрыт» от глаз пациента, поэтому пациент не устанавливает прямых связей «аллерген-симптомы».

Для пациентов с тяжелым и плохо контролируемым клещевым АР характерно волнообразное течение заболевания с обострениями осенью (все 3 мес осени), в декабре и весной. При этом значительная часть пациентов не имеет представления о том, какие причины приводят к очередному обострению или улучшению их состояния.

Даже после завершения аллергологического обследования и подтверждения роли КДП пациенты продолжают считать, что причина заболевания у них – домашняя пыль, а не КДП [32].

В связи с тем, что частички, несущие клещевые аллергены (как фекальные шарики, так и более крупные и тяжелые тельца), не обладают выраженной «летучестью», у больных с клещевой сенсibilизацией не бывает приступов АР (или БА), возникающих в считанные минуты после того, как больной вошел в помещение, заселенное клещами. Эта особенность также затрудняет интерпретацию данных анамнеза при клещевой аллергии [7].

Типичной для пациентов с клещевой аллергией является также недооценка тяжести и длительности обострений заболевания. В группах пациентов, набирающих равные баллы тяжести АР по любой объективной оценке, лица с пылевой сенсibilизацией предъявляют больше жалоб и оценивают обострения, связанные с сезонами цветения, более тяжело, чем пациенты с бытовой сенсibilизацией. Причина этого в том, что больные поллинозом полноценно оценивают настоящую ремиссию. Больные персистирующим, круглогодичным АР адаптируются к недомоганию, а также к необходимости длительно либо постоянно применять лекарственные препараты [32].

### Применение АСИТ у пациентов с клещевой сенсibilизацией

АСИТ традиционно рассматривается как важный метод лечения, необходимый тем пациентам, у которых элиминационные мероприятия и стандартная фармакотерапия АР не дают полноценного результата, либо ограничить контакт с аллергеном не представляется возможным [1, 33, 34].

Помимо непосредственного клинического эффекта, проявляющегося в уменьшении симптомов и потребности в препаратах, АСИТ, изменяя естественное течение аллергического процесса, снижает риск развития БА у больного АР [35, 36].

В настоящее время как инъекционная, так и сублингвальная АСИТ рекомендованы для взрослых и детей с целью лечения аллергии на КДП в качестве метода с доказанной эффективностью [34].

В мета-анализ, подготовленный в 2017 г. экспертной группой Европейской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии (ЕААСИ), включили 61 рандомизированное контролируемое исследование по инъекционной АСИТ с участием 6379 пациентов и 71 рандомизированное контролируемое исследование по сублингвальной АСИТ с участием 13 636 пациентов [37].

Показано, что АСИТ в период проведения курса приводит к существенному уменьшению симптомов АР (риноконъюнктивита), потребности в медикаментозной терапии. Сохранение лечебного действия АСИТ в отдаленные сроки после ее окончания оценивалось в наибольшем количестве исследований, включенных в мета-анализ. Однако его все же удалось подтвердить, хотя лечебный эффект в этом случае оказался менее выраженным, чем на фоне проведения АСИТ. При этом за долгосрочную эффективность принимали сохранение эффекта более года после прекращения АСИТ [34].

В 22 исследованиях, включенных в мета-анализ, проводили АСИТ с КДП в различных странах Европы, США и Китае. Показана высокая эффективность АСИТ при аллергии на КДП.

Большинство исследований проводились во взрослой популяции, тем не менее в мета-анализе собран достаточный материал, чтобы показать лечебную эффективность как сублингвальной АСИТ, так и инъекционной АСИТ у детей [37].

### Отбор пациентов для АСИТ с КДП

Применение для лечебного курса АСИТ не главного, причинно-значимого аллергена (не «релевантного», по современным зарубежным источникам) будет означать начало длительного, трудозатратного и дорогостоящего курса терапии *без перспектив на развитие желаемого клинического эффекта*. Этой ситуации следует избегать в любом случае и прикладывать осознанные усилия именно на этапе отбора «релевантного» аллергена для каждого пациента.

Таким образом, необходимо доказать клиническую роль подозреваемого аллергена [38, 39].

Международными и отечественными согласительными документами в качестве подтверждения сенсibilизации перед началом АСИТ рекомендуются такие методы аллергологического обследования, как кожные аллергологические пробы (КАП) и определение аллерген-специфического IgE в сыворотке крови. Для назначения АСИТ полагают достаточным:

– при проведении КАП методом прик-теста получение волдыря диаметром 3 мм и более (при отрицательном контроле с разводящей жидкостью и положительном с гистамином); и/или

– при определении аллерген-специфических IgE количественным методом – значение от 0,7 кЕд/л (2-й класс) и более.

В целом обоим методам придают равноценное значение [40–43].

В то же время известно, что конкордантность результатов КАП и определения аллерген-специфического IgE у больных аллергическими заболеваниями по ряду причин бывает умеренной и даже слабой. Особенно часто несовпадения отмечают у детей дошкольного возраста [44–46].

Частота несовпадений зависит также от вида аллергена. Так, по данным Schoos, у детей 6-летнего возраста выявлено значительное совпадение результатов КАП и определения аллерген-специфического IgE к кошке, IgE к КДП выявлялся почти в 3 раза чаще, чем положительные КАП. При этом КАП в большей степени коррелировали с клинической симптоматикой АР [44].

Существуют также исследования, давшие противоположный результат: меньшую чувствительность определения аллерген-специфического IgE (методом ImmunoCAP) по сравнению с КАП (у детей младшего школьного возраста). По данным Gleeson, чувствительность метода ImmunoCAP составила 87% для КДП, 67% для кошки, 46% для пыльцы трав. Чувствительность серологического метода уступала кожным пробам на 20–30%.

Таким образом, определение аллерген-специфического IgE и КАП должны использоваться аллергологами не на основе принципа взаимного исключения, а как взаимодополняющие методы [44, 47–49].

Недостаточно выраженная связь концентрации аллерген-специфического IgE с симптомами болезни может быть обусловлена выбранными уровнями для оценки результата. Так, в целом, в количественных современных методиках (таких, как ImmunoCAP) принята граница выявления от 0,351 кЕдА/л, то есть 1-й, низкий класс чувствительности. В качестве показателя к АСИТ в настоящее время рекомендуют значение от 0,70 кЕдА/л (2-й, средний класс) и более. В то же время в работах, оценивавших уровни аллерген-специфического IgE к КДП у детей с клиническими проявлениями аллергического заболевания, приводятся гораздо более высокие уровни, например 17,5 кЕдА/л [17].

Таким образом, уровень аллерген-специфического IgE к КДП, имеющий наибольшее клиническое либо прогностическое значение для применения на практике, в настоящее время не определен.

Информативность определения аллерген-специфических IgE также зависит от уровня общего IgE и максимальна при уровне общего IgE в интервале 15–500 МЕд/мл. Наибольшее количество трудных для интерпретации результатов определения аллерген-специфического IgE ожидается у пациентов с низким уровнем общего IgE [48–50].

Многие или даже большинство больных аллергическими заболеваниями полисенсibilизированы, то есть дают при аллергологическом обследовании множественные положительные результаты тестов (кожных проб либо определения аллерген-специфического IgE в крови) на неблизкородственные аллергены. Сенсibilизация к каждому из этих «положительных» аллергенов может в разной степени коррелировать с клиникой, то есть быть как клинически значимой, так и не значимой [42].

Таким образом, полисенсibilизированный пациент может быть моносенсibilизированным (один причинный аллерген или два-три близкородственных перекрестных аллергена) либо истинным полисенсibilизированным (несколько независимых причинных аллергенов). Применительно к планируемому назначению АСИТ любым аллергеном строго необходимо оперировать только понятием «аллергия», а не «сенсibilизация» и обязательно клинически оценивать значимость выявленных при обследовании «положительных» аллергенов.

Особую сложность представляет полисенсibilизированный пациент с постоянными симптомами аллергического заболевания, потому что у него клинически не прослеживаются связи симптомов с воздействием того или иного аллергена. Типичными примерами таких пациентов будут больные поллинозом в регионах, где одновременно цветет несколько неродственных аллергенных растений, и больные с бытовой аллергией, у которых симптомы заболевания могут провоцироваться КДП, шерстью животных, плесневыми грибами либо другими компонентами домашней пыли, воздействующими в одном месте и в одно и то же время. Большинство пациентов с клещевым АР относятся именно к этой категории.

Вот почему после окончания аллергологического обследования необходимо решить, который из аллергенов в большей степени отвечает за развитие симптомов и может быть обоснованно рекомендован для проведения лечения. Для решения этого вопроса эффективно использовать углубленный сбор анамнеза с переоценкой симптомов и зависимостей, компонентную диагностику либо проведение назальной либо конъюнктивальной провокационной пробы с аллергенами. Отсутствие этого важнейшего конечного этапа диагностики увеличивает количество пациентов с ложноположительными, клинически незначимыми результатами

аллергологического тестирования и ошибочным назначением АСИТ [42].

В то же время международные рекомендации подчеркивают, что на сегодняшний день не собрана полноценная доказательная база того, что такой подход действительно оптимизирует отбор правильного аллергена для АСИТ [8, 34, 51]. Это актуализирует новые исследования в этом направлении и накопление собственного практического опыта в использовании провокационных тестов.

Провокационные тесты с аллергенами дают возможность прямого подтверждения клинической роли (релевантности) подозреваемого аллергена.

Так, при проведении конъюнктивальной провокационной пробы у больных с аллергией на КДП показаны чувствительность теста 90%, специфичность 100% (при этом у КАП с клещевыми аллергенами соответственно 70 и 76%) [52, 53].

Современные Федеральные российские клинические рекомендации подчеркивают, что эндоназальная провокационная проба (ЭПП) является достаточно достоверным методом диагностики, однако отводят провокационным пробам скромное место в процессе аллергологической диагностики, упоминая о том, что такие тесты показаны лишь очень ограниченному кругу больных [39].

По международным согласительным документам, провокационные пробы могут быть показаны в следующих случаях:

- расхождение данных анамнеза и результатов КАП либо определение уровня аллерген-специфического IgE в крови [38, 52];

- для подтверждения роли подозреваемого аллергена в тех ситуациях, когда пациент недостаточно хорошо осознает необходимость элиминации аллергена (например, при аллергии на домашнее животное либо при профессиональной аллергии);

- для подтверждения локального АР, при котором КАП и определение аллерген-специфического IgE дают отрицательные результаты [7, 52];

- перед началом АСИТ для подтверждения причинной роли аллергена, если связь симптомов с контактом с аллергеном не вполне очевидна; либо для отбора аллергена для лечения у полисенситизированных пациентов;

- ЭПП применяют в основном в научных исследованиях, в меньшей степени в клинической практике, для оценки динамики тканевого ответа на аллерген после курса АСИТ у больных АР [54].

ЭПП – безопасна [55], в том числе у пациентов с астмой. Лишь нарушения протокола (превышенные дозы аллергена) либо неправильная техника проведения теста могут привести к развитию бронхоспазма. Изредка отмечается зуд в глотке, также существуют единичные сообщения о развитии ангиоотека. Развития анафилаксии не было описано.

Ограничения в проведении и интерпретации ЭПП следующие:

- неспецифическая гиперреактивность слизистой оболочки полости носа, в результате которой

может развиваться реакция не на аллерген, а на введение некоторого объема жидкости в полость носа, а также на компоненты диагностического раствора, такие как глицерин, бензалкония хлорид, фенол;

- сложность в выборе валидизированного и объективного способа измерения реакции на аллерген;

- недостаточно хорошая стандартизация и воспроизводимость результатов для ряда аллергенов, в том числе КДП и перхоть животных;

- экстракт для диагностики может не соответствовать природному аллергену в полной степени;

- количество аллергена для проведения ЭПП превышает количество, попадающее в нос при естественном контакте с аллергеном;

- не проводился анализ экономической эффективности данной процедуры. В большинстве лечебных учреждений ЭПП не проводят в связи со значительными затратами времени на эту диагностическую процедуру [55].

На основании собственного опыта мы можем сформулировать развернутые показания для проведения ЭПП у пациентов, готовящихся на лечение методом АСИТ с клещевыми алерговакцинами:

- Наличие АР и:

- А) Расхождение результатов анамнеза и кожных проб:

- (1) яркие клинические реакции на пыль, при этом КАП с КДП сомнительные или положительные, но не резко положительные; ЭПП позволяет подтвердить показания к АСИТ;

- (2) положительные КАП с КДП, а анамнез указывает на постоянную слабость заложенность носа, частые простудные заболевания, синуситы без ярких приступов аллергии в связи с уборкой, контактом с пылью, постелью. Отрицательная ЭПП позволит исключить пациентов с вирус-индуцированными обострениями АР и сопутствующей малозначимой сенсibilизацией к КДП;

- Б) У пациента с персистирующим, монотонным течением АР выявлены положительные КАП не только с КДП, но и с «конкурирующими аллергенами», в первую очередь с аллергенами кошки, собаки. ЭПП позволит подтвердить клиническую значимость подозреваемого аллергена и начать АСИТ.

Приводим собственные данные, иллюстрирующие эти показания. На аллергологическое обследование были направлены дети с АР – потенциальные кандидаты для АСИТ аллергенами КДП, так как, по данным анамнеза, у всех детей отмечены ухудшения в связи с нахождением дома, в кровати, и при проведении уборки. У 32 детей получены положительные или сомнительные КАП с КДП. Для окончательного подтверждения клещевой аллергии им проводили ЭПП с КДП (*D. pteronyssinus* и *D. farinae*, 1:1), по 5-ступенчатому протоколу [56].

Из 32 детей в 19 случаях выявлены типичные симптомы АР, положительные КАП и положительные ЭПП, что дало возможность начать АСИТ с КДП.

В 6 случаях выявлены типичные симптомы АР и сомнительные КАП, либо у пациентов были

получены пробы с аллергенами серий домашней пыли значительно большей выраженности, чем с клещевыми аллергенами. Положительные ЭПП с клещевыми аллергенами в данной группе позволили подтвердить провоцирующую роль КДП и рекомендовать АСИТ с КДП. Необходимо подчеркнуть важность прямого провокационного теста в ситуации, когда оценка анамнеза и КАП не дают убедительного результата.

В 7 случаях выявлены типичные симптомы АР, сомнительные либо положительные КАП и отрицательные ЭПП с КДП. Симптомы АР у этих детей были преимущественно обусловлены конкурирующими аллергенами (в первую очередь – сенсibilизацией к кошкам). В последней подгруппе мы считаем проведенное многоэтапное обследование весьма полезным, так как оно предотвратило назначение длительного, дорогостоящего, но неоправданного лечения методом АСИТ с КДП [56].

Сенсibilизацию к КДП обнаруживают приблизительно у половины больных АР, таким образом, КДП – важная причина АР.

У пациентов с ринитом, вызванным сенсibilизацией к КДП, при сборе анамнеза невозможно получить прямые подтверждения чувствительности, так как причинно-следственные связи контакта с клещами и симптомами не очевидны.

Неполное аллергологическое обследование часто неправильным определением ведущего причинного аллергена у пациента, и по этой причине рудозатратное и дорогостоящее лечение может не дать желаемого результата.

В отличие от тестов, направленных на выявление IgE-сенсibilизации, прямые провокационные тесты позволяют сделать обоснованное заключение о наличии или отсутствии причинной роли подозреваемого аллергена и являются одним из способов провести больному адекватную, персонифицированную терапию.

#### Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что они не имеют конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy*. 2008;63:8-160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
- Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1 Suppl):S2-S8. DOI: 10.1067/mai.2001.115569.
- Blanc PD, Trupin L, Eisner M, Earnest G, Katz PP, Israel L, Yelin EH. The work impact of asthma and rhinitis: findings from a population-based survey. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:610-618. DOI: 10.1016/S0895-4356(00)00349-8.
- Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halken S, Hellings PW et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68:1102-1116. DOI: 10.1111/all.12235.
- Voorhorst R, Spieksma-Boezeman M, Spieksma F. Isamitetheproducter of the housedust allergen. *Allerg Asthma (Leipzig)*. 1964;10:329-334.
- Thomas WR, Smith W. House-dust-mite allergens. *Allergy*. 1998;53:821-32. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03987.x.
- Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:1-250. DOI: 10.1111/pai.12563.
- Calderón MA, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, De Blay F, Hernandez Fernandez de Rojas D et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:38-48. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.012.
- Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *European Respiratory Journal*. 2004;24:758-764. DOI: 10.1183/09031936.04.00013904.
- Nelson RP, DiNicolo R, Fernandez-Caldas E, Seleznick MJ, Lockey RF, Good RA. Allergen-specific IgE levels and mite allergen exposure in children with acute asthma first seen in an emergency department and in nonasthmatic control subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:258-263. DOI: 10.1016/S0091-6749(96)70148-3.
- Platts-Mills TAE, de Weck AL, Aalberse RC, Bessot JC, Bjorksten B, Bischoff E et al. Dust mite allergens and asthma – A world wide problem. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:416-427. DOI: 10.1016/0091-6749(89)90128-0.
- Roberts G, Zhang H, Karmaus W, Raza A, Scott M, Matthews S et al. Trends in cutaneous sensitization in the first 18 years of life: results from the 1989 Isle of Wight birth cohort study. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:1501-1509. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.04074.x.
- Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet*. 2008;372:1049-1057. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61446-4.
- Vidal C, Lojo S, Juangorena M, Gonzalez-Quintela A. Association between asthma and sensitization to allergens of *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26:304-309. DOI: 10.18176/jiaci.0048.
- Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med*. 1990;323:502-507. DOI: 10.1056/NEJM199008233230802.
- Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:763-769. DOI: 10.1016/S0091-6749(97)80009-7.
- Soto-Quiros M, Avila L, Platts-Mills TA, Hunt JF, Erdman DD, Carper H et al. High titers of IgE antibody to dust mite allergen and risk for wheezing among asthmatic children infected with rhinovirus. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1499-1505. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.03.040.
- Nurmatov U, van Schayck CP, Hurwitz B, Sheikh A. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis: an updated Cochrane systematic review. *Allergy*. 2012;67:158-165. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02752.x.
- Terreehorst I, Hak E, Oosting AJ, Tempels-Pavlica Z, de Monchy JG, Buijnzeel-Koomen CA et al. Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergic rhinitis. *N Engl J Med*. 2003;349:237-246. DOI: 10.1056/NEJMoa023171.
- Vrtala S, Huber H, Thomas WR. Recombinant house dust mite allergens. *Methods*. 2015;66:67-74. DOI: 10.1016/j.ymeth.2013.07.034.
- WHO/IUIS Allergen Nomenclature. <http://www.allergen.org/>. Ссылка активна на 10.01.2018.
- Thomas WR. Hierarchy and molecular properties of house dust mite allergens. *Allergol Int*. 2015;64:304-311. DOI: 10.1016/j.alit.2015.05.004.
- Chapman MD, Platts-Mills TA. Purification and characterization of the major allergen from *Dermatophagoides pteronyssinus*-antigen P1. *J Immunol*. 1980;125:587-592.
- Heymann PW, Chapman MD, Aalberse RC, Fox JW, Platts-Mills TA. Antigenic and structural analysis of group II allergens (Der f II and Der p II) from house dust mites (*Dermatophagoides spp.*). *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:1055-1067.
- Weghofer M, Grote M, Resch Y, Casset A, Kneidinger M, Kopec J et al. Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major *Dermatophagoides pteronyssinus* allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. *J Immunol*. 2013;190:3059-3067. DOI: 10.4049/jimmunol.1202288.
- Pittner G, Vrtala S, Thomas WR, Weghofer M, Kundi M, Horak F et al. Component-resolved diagnosis of house-dust mite allergy with purified natural and recombinant mite allergens. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:597-603. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.1930.x.
- Batard T, Baron-Bodo V, Martelet A, Le Mignon M, Lemoine P, Jain K et al. Patterns of IgE sensitization in house dust mite-allergic patients:

- implications for allergen immunotherapy *Allergy*. 2016;71:220-229. DOI: 10.1111/all.12796.
28. Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:541-549. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.014.
  29. Custovic A, Sonntag HJ, Buchan IE, Belgrave D, Simpson A, Prospero MCF. Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1645-1652. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.03.041.
  30. Canonica GW, Ansotegui J, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE et al. A WAO-ARIA-GA<sup>2</sup>LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 2013;3:17. DOI: 10.1186/1939-4551-6-17.
  31. Moreno Benitez F, Espinazo Romeu M, Letran Camacho A, Mas S, García-Cózar FJ, Tabar AI. Variation in allergen content in sublingual allergen immunotherapy with house dust mites. *Allergy*. 2015;70:1413-1420. DOI: 10.1111/all.12694.
  32. Demoly P, Matucci A, Rossi O, Vidal C. A year-long, fortnightly, observational survey in three European countries of patients with respiratory allergies induced by house dust mites: Methodology, demographics and clinical characteristics. *BMC Pulm Med*. 2016;6:85. DOI: 10.1186/s12890-016-0246-9.
  33. Walker SM, Durham SR, Till SJ, Roberts G, Corrigan CJ, Leech SC et al. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1177-1200. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03794.x.
  34. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui JJ, Durham SR, Gerth van Wijk R et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2017;00:1-33. DOI: 10.1111/all.13317.
  35. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:556-568. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.047.
  36. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:358-368. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1300.
  37. Dhimi S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72:1597-1631. DOI: 10.1111/all.13201.
  38. Calderón M, Cardona V, Demoly P. One hundred years of allergen immunotherapy EAACI celebration: review of unanswered questions. *Allergy*. 2012;67:462-476. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02785.x.
  39. Федеральные клинические рекомендации по проведению диагностики аллергических заболеваний. 2105. www.gaaci.ru. Ссылка активна на 10.01.2018. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu diagnostiki allergicheskikh zabolevaniy. 2015. (In Russ.)].
  40. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67:18-24. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x.
  41. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. 2006;61:82:1-20. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01219\_1.x.
  42. Roberts G, Ollert M, Aalberse R, Austin M, Custovic A, Dunn Galvin A et al. A new framework for the interpretation of IgE sensitization tests. *Allergy*. 2016;71:1540-1551. DOI: 10.1111/all.12939.
  43. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии. 2103. www.gaaci.ru. Ссылка активна на 10.01.2018. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu allergen-spetsificheskoi immunoterapii. 2013. (In Russ.)].
  44. Schoos AMM, Chawes BLK, Følsgaard NV, Samandari N, Bønnelykke K, Bisgaard H. Disagreement between skin prick test and specific IgE in young children. *Allergy*. 2015;70:41-48. DOI: 10.1111/all.12523.
  45. Frith J, Fleming L, Bossley C, Ullmann N, Bush A. The complexities of defining atopy in severe childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:948-953. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03729.x.
  46. De Vos G, Nazari R, Ferastroaru D, Parikh P, Geliebter R, Pichardo Y et al. Discordance between aeroallergen specific serum IgE and skin testing in children younger than 4 years. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110:438-443. DOI: 10.1016/j.ana.2013.03.006.
  47. Mehl A, Niggemann B, Keil T, Wahn U, Beyer K. Skin prick test and specific serum IgE in the diagnostic evaluation of suspected cow's milk and hen's egg allergy in children: does one replace the other? *Clin Exp Allergy*. 2012;42:1266-1272. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.04046.x.
  48. Gleeson M, Cripps AW, Hensley MJ, Wlodarczyk JH, Henry RL, Clancy RL. A clinical evaluation in children of the Pharmacia ImmunoCAP system for inhalant allergens. *Clin Exp Allergy*. 1996;26:697-702. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1996.tb00596.x.
  49. Calabria CW, Dietrich J, Hagan L. Comparison of serum-specific IgE (ImmunoCAP) and skin-prick test results for 53 inhalant allergens in patients with chronic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30:386-396. DOI: 10.2500/aap.2009.30.3258.
  50. Kleine-Tebbe J, Jacob T. Molecular allergy diagnostics using IgE singleplex determinations: methodological and practical considerations for use in clinical routine. *Allergo J Int*. 2015;24:185-197. DOI: 10.1007/s40629-015-0067-z.
  51. Demoly P, Passalacqua G, Pfaar O, Sastre J, Wahn U. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practicebased approach. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2016;12:2. DOI: 10.1186/s13223-015-0109-6.
  52. Fauquet JL, Jedrzejczak-Czechowicz M, Rondon C, Calder V, Silva D, Kvenshagen BK et al. On behalf of the Interest Group on Ocular Allergy (IGOA) from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Conjunctival allergen provocation test: guidelines for daily practice. *Allergy*. 2017;72:43-54. DOI: 10.1111/all.12986.
  53. Bertel F, Mortemousque B, Sicard H, Andre C. Test de provocation conjonctival au *Dermatophagoides pteronyssinus* dans le diagnostic des conjonctivites allergiques aux acariens domestiques. *J Fr Ophtalmol*. 2001;24:581-589. DOI: JFO-06-2001-24-6-0181-5512-101019-ART3. [Bertel F, Mortemousque B, Sicard H, Andre C. Conjunctival provocation test with *Dermatophagoides pteronyssinus* in the diagnosis of allergic conjunctivitis from house mites. *J Fr Ophtalmol*. 2001;24:581-589 (In French)].
  54. Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, Jensen-Jarolim E, Knol EF, Kleine-Tebbe J et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI position paper. *Allergy*. 2017;72:1156-1173. DOI: 10.1111/all.13138.
  55. Agache I, Biló M, Braunstahl GJ, Delgado L, Demoly P, Eigenmann P et al. In vivo diagnosis of allergic diseases – allergen provocation tests. *Allergy*. 2015;70:355-365. DOI: 10.1111/all.12586.
  56. Trusova O, Kamaev A, Lyashenko N. Nasal allergen provocation test with house dust mite allergens as the final step of allergic rhinitis child evaluation before allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2017;72:483-484. DOI: 10.1111/all.13252.

#### Информационная страница

Трусова О.В., ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии им. акад. Черноруцкого с клиникой.

Камаев А.В., ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины).

Ляшенко Н.Л., ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины).

Макарова И.В., ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии им. акад. Черноруцкого с клиникой.

#### Дополнительные утверждения:

Авторы согласны на публикацию представленной работы. Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.