

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Н.С. Кошкарлова, А.В. Климов,
В.В. Климов, В.С. Свиридова**

РУКОВОДСТВО ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ И АЛЛЕРГОЛОГИИ

Учебное пособие

ТОМСК
Издательство СибГМУ
2021

УДК 612.017.1(075.8)

ББК 53.1я73

Р 850

Авторы:

Н.С. Кошкарлова, А.В. Климов, В.В. Климов, В.С. Свиридова

**Руководство по клинической иммунологии и ал-
Р 850 лергологии: учебное пособие / Н.С. Кошкарлова [и др.].**
– Томск: Изд-во СибГМУ, 2021. – 290 с.

В пособии обобщены современные сведения о функциональной организации иммунной системы, механизмах естественного и адаптивного иммунитета, иммунорегуляции, иммунологических и молекулярно-биологических методах исследования, представлены основы общей иммунопатологии и клинической иммунологии и аллергологии с характеристикой болезней иммунной системы, принципов их диагностики и лечения.

Анимации представлены на сайте: ssmu.immunology.sibhost.ru.

Учебное пособие предназначено для студентов врачебных факультетов ФГОС по специальности 31.05.01 – Лечебное дело и ФГОС по специальности 31.05.02 – Педиатрия.

УДК 612.017.1(075.8)

ББК 53.1я73

Рецензенты:

Кошовкина Т.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

Шкатова А.Н. – кандидат медицинских наук, врач-аллерголог ОГАУЗ «Межвузовская больница», г. Томск

Утверждено и рекомендовано к печати учебно-методической комиссией медико-биологического факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол №3 от 26 сентября 2019 г.).

© Н.С.Кошкарлова, А.В.Климов, В.В. Климов, В.С.Свиридова 2021

© Издательство СибГМУ, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ОНТОГЕНЕЗЕ	12
Глава 2. ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ	22
2.1. Первичные иммунодефициты.....	22
2.2. Вторичные иммунокомпрометации	57
2.3. ВИЧ-инфекция и СПИД.....	63
Глава 3. ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ.....	67
Глава 4. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ.....	78
4.1. Аллергены и общие принципы аллергодиагностики	78
4.2. Атопический дерматит	157
4.3. Аллергический ринит	177
4.4. Астма.....	188
4.5. Токсико-аллергические реакции	200
4.5.1. ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ (ПА).....	200
4.5.2. ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ.....	222
4.5.3. ИНСЕКТНАЯ АЛЛЕРГИЯ	225
Глава 5. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЙ И АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ (АСИТ)	227
Глава 6. АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ.....	270
6.1. Аутоиммунный тиреоидит.....	274
6.2. Ревматоидный артрит	276
6.3. Сахарный диабет 1 типа.....	279
6.4. Рассеянный склероз	280
Глава 7. ОНКОПАТОЛОГИЯ И ПОХОДЫ К ИММУНОТЕРАПИИ.....	283
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	289

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ	– аденозиндифосфат
АЗКЦ	– антителозависимая клеточная цитотоксичность
АИТ	– аутоиммунный тиреоидит
АЛТ	– антилейкотриеновый препарат
АР	– аллергический ринит
АСИТ	– аллергенспецифическая иммунотерапия
АтД	– атопический дерматит
БА	– бронхиальная астма
ВИД	– вторичный иммунодефицит
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ГНТ	– гиперчувствительность немедленного типа
ИГКС	– ингаляционные глюкокортикостероиды
КАР	– круглогодичный аллергический ринит
НСТ	– тест восстановления ниросинего тетразолия
ОВИН	– общая вариабельная иммунологическая недостаточность
ОФВ	– объем форсированного выдоха
ПА	– пищевая аллергия
ПИД	– первичные иммунодефициты
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РА	– ревматоидный артрит
РБТЛ	– реакция бласттрансформации лимфоцитов\
САР	– сезонный аллергический ринит
СД	– сахарный диабет
СЛИТ	– сублингвальная иммунотерапия
СРБ	– С-реактивный белок
ТГКС	– топические глюкокортикостероиды
ТКИД	– тяжёлый комбинированный иммунодефицит
BCR	– В-клеточный рецептор для антигена
Btk	– тирозинкиназа Брутона
С	– комплемент
CCL	– СС-хемокин
CCR	– рецептор для СС-хемокина
CD	– дифференцировочный маркер клеток иммунной системы
CTL	– цитотоксический лимфоцит
CTLA-4	– костимуляторная молекула
CXCL	– СХС-хемокин
CXCR	– рецептор к СХС-хемокину
DAMP	– эндогенный молекулярный паттерн
FcR	– рецептор к Fc-фрагменту антитела
GM-CSF	– гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор
H1-H4	– рецепторы к гистамину

HLA	– главный комплекс гистосовместимости человека
ICAM	– адгезивная молекула иммуноглобулинового суперсемейства
IFN	– интерферон
Ig	– иммуноглобулин
IL	– интерлейкин
ILC	– врождённая лимфоидная клетка
ILra	– рецепторный антагонист интерлейкина
JAK	– Janus-киназа
LTP	– липид-транспортные белки
LVDJC	– последовательность генов иммуноглобулинов
MadCAM-1	– адгезивная молекула-муцин
MyD88	– компонент сигналинга TLR
NK	– натуральная киллерная клетка
NKT	– натуральная киллерная Т-клетка
nTreg	– натуральная регуляторная Т-клетка
PAMP	– экзогенный патоген-ассоциированный молекулярный паттерн
pTregантиген	– специфическая периферическая регуляторная Т-клетка
STAT	– сигнальные белки, активаторы транскрипции
TCR	– Т-клеточный рецептор для антигена
TGF	– трансформирующий ростовой фактор
Th	– Т-хелпер
TLR	– толл-подобный рецептор
TSLP	– тимический стромальный лимфопоэтин
TNF	– фактор некроза опухоли
VCAM-1	– адгезивная молекула иммуноглобулинового суперсемейства
VLA-4	– адгезивная молекула иммуноглобулинового суперсемейства
VLP	– технология производства субъединичных вакцин Virus-Like Particle

ВВЕДЕНИЕ

Иммунология относится к числу наук о жизни и в последние полвека, наряду с генетикой, молекулярной биологией, вирусологией и биотехнологией, определяет развитие биологии и медицины. Особенно ярко показали себя иммунологические открытия в охране здоровья и профилактике болезней. Достижения в области вакцинации способствовали спасению миллионов жизней и эрадикации некоторых инфекционных болезней, например, натуральной оспы. Постепенно становится понятно, что функционирование иммунной системы в значительной степени определяет многие физиологические процессы в человеческом организме, сбои в работе этой системы лежат в основе большинства болезней человека.

Иммунология подразделяется на общую (фундаментальную) иммунологию, общую иммунопатологию и клиническую иммунологию и аллергологию. Эти ветви одного направления взаимно влияют и обогащают друг друга. Так всегда происходит при слиянии науки и практики. Определяя суть общей иммунологии, можно сказать, что эта область знаний относится к механизмам реализации генетической программы отдельного человека в условиях ежедневного чужеродного окружения. Определяя суть медицинской специальности – клинической иммунологии и аллергологии – можно констатировать, что эта специальность исследует клинические последствия срыва иммунологической толерантности и реактивации оппортунистических микробов человеческого организма.

Предмет «Иммунология», который предстоит освоить каждому студенту медицинского вуза, одновременно сложный и захватывающий. Настоящее руководство написано на основе тридцатилетнего опыта преподавания предмета медико-биологам и будущим врачам на российском и международном уровнях, обобщения данных современной мировой литературы и вдохновения от научных исследований и практической работы многочисленных выпускников кафедры иммунологии и аллергологии СибГМУ, которые выбрали иммунологию в качестве специализации.

Иммунопатология – это болезни иммунной системы. Нередко пусковым механизмом соматических заболеваний являются расстройства в иммунной системе, приводящие к реактивации условно-патогенных микробов на слизистых оболочках разных локализаций и коже, а также к срыву естественной толерантности.

Можно выделить **4 группы иммунопатологий**.

1. Иммунодефицитные состояния – недостаточность со стороны функционирования иммунной системы:

- первичные (наследственные и врождённые) иммунодефициты;
- вторичные иммунокомпрометации (вторичные иммунодефициты).

2. Аллергические болезни с вовлечением иммунологических механизмов. Эта группа обычно дополнительно разделяется с учётом иммунопатологических реакций по Gell и Coombs:

- атопические аллергические состояния (тип I);
- цитотоксические реакции (тип II);
- иммунокомплексные расстройства (тип III);
- состояния на основе замедленной гиперчувствительности (тип IV).

3. Аутоиммунные заболевания – патологии, обусловленные срывом естественной ауто толерантности к эндоантигенам.

4. Опухолевые заболевания – новообразования, рост которых обусловлен нарушениями иммунологического надзора и иммунорегулированием.

В Российской Федерации иммунодефицитные состояния и аллергические болезни отнесены к преимущественной компетенции врача-аллерголога-иммунолога, который также выступает консультантом при аутоиммунных заболеваниях и при онкопатологии. Аллергические болезни в настоящее время также относятся к компетенции и других специалистов: отоларингологов, пульмонологов, педиатров, терапевтов, врачей общей практики, дерматологов.

Иммунодиагностика основана на применении многочисленных лабораторных методов, которые применяются для оценки *иммунного статуса*. Понятие «иммунный статус» используется для обозначения состояния иммунной системы в момент обследования. Иммунный статус является основой для клинической интерпретации патогенеза иммуно-опосредованных заболеваний,

построения иммунологического диагноза и прогноза, а также проведения иммунотерапии, иммунопрофилактики и иммунореабилитации.

Методические подходы к оценке состояния иммунной системы впервые были предложены Р.В. Петровым и соавторами в 1984 г. В соответствии с предложенными рекомендациями, все методы иммунодиагностики ранее условно были разделены на тесты 1-го и 2-го уровней. Тесты 1-го уровня (ориентировочные) были направлены на идентификацию выраженных изменений в работе иммунной системы (прежде всего, первичных иммунодефицитов) и предполагали количественную оценку основных компонентов врожденного и адаптивного иммунитета. Тесты 2-го уровня (аналитические) использовались для углубленного изучения функционального состояния иммунной системы.

К тестам 1-го уровня были отнесены:

- подсчет абсолютного количества лейкоцитов; относительного и абсолютного количества нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов;
- количественная оценка содержания в крови основных популяций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+, CD56+ клеток);
- определение концентрации общего белка и γ -фракции белков;
- определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов (Ig): IgG, IgA, IgM, IgE;
- оценка гемолитической активности комплемента;
- оценка поглотительной активности нейтрофилов в тесте с нитросиним тетразолием (НСТ).

В качестве тестов 2-го уровня, перечень которых определялся для каждого пациента индивидуально в зависимости от клинической картины, использовались:

- подсчет количества субпопуляций Т-лимфоцитов: Т-хелперов (Th) субпопуляций Th1, Th2, Th17, натуральных регуляторных клеток (nTreg), натуральных киллерных Т-клеток (NKT) и др.;
- определение фенотипических маркеров, характеризующих различные этапы иммунопоэза и иммуногенеза;
- оценка экспрессии маркеров: CD25, CD69, HLA-DR и др.;
- оценка пролиферативной активности лимфоцитов под влиянием митогенов или антигенов;

- оценка функциональной активности хелперных популяций лимфоцитов, nTreg, pTreg по внутриклеточному содержанию и интенсивности продукции в клеточных культурах ключевых цитокинов: интерферонов (IFN) (например, IFN- γ) и интерлейкинов (IL) (например, IL-4, IL-17, IL-10 и др.);
- оценка содержания различных цитокинов в крови и других биологических жидкостях;
- определение активности цитотоксических лимфоцитов (CTL);
- определение подклассов иммуноглобулинов и их аффинности;
- выявление аутореактивных антител и Т-лимфоцитов;
- оценка содержания секреторного IgA в различных биологических жидкостях (слюна, слезная жидкость, назальный или бронхиальный секрет);
- исследование рецепторного аппарата фагоцитов и различных этапов фагоцитарного процесса;
- оценка миграционной активности клеток;
- исследование интерферонового статуса (оценка содержания интерферонов в крови и в супернатантах клеточных культур);
- оценка экспрессии паттерн-распознающих рецепторов: толл-подобных рецепторов (TLR), нод-подобных рецепторов и др.;
- определение концентрации различных белков системы комплемента;
- оценка результатов кожных тестов на антигены и аллергены.

В настоящее время уже применяется системный патогенетический подход, когда из большого спектра иммунодиагностических тестов на основе результатов клинического исследования выбираются наиболее информативные и специфичные для данного варианта иммунопатологии. Т. е. алгоритм иммунодиагностики подбирается строго индивидуально для каждого больного на основании клинической картины и предполагаемого диагноза.

Для диагностики *иммунодефицитных состояний* проводится по возможности полное исследование иммунного статуса, так как дефект может быть локализован в любом из звеньев иммунной системы. При подозрении на первичный (генетически детерминированный) иммунодефицит в качестве подтверждающих используют молекулярно-генетические методы исследований.

У пациентов с клиническими проявлениями *аллергических заболеваний* на этапе лабораторной диагностики проводится уточ-

нение патогенетического варианта реакции гиперчувствительности и выявление причинно-значимого аллергена.

При диагностике *аутоиммунных заболеваний* наибольшую диагностическую ценность имеет определение аутореактивных антител или Т-лимфоцитов в циркулирующей крови или тканевых биоптатах.

С целью диагностики *лимфопролиферативных процессов* исследуют иммунофенотип клеток крови, красного костного мозга и/или биоптата из опухоли.

Номенклатура CD («Cluster of Differentiation»), основанная на моноклональной технологии, которая была разработана Нобелевскими лауреатами (1984) G.J.F. Köhler (Швейцария) и С. Milstein (Аргентина / Великобритания), позволяет идентифицировать клетки относительно их происхождения, стадии дифференцировки, функционального состояния и т.д.

Правила клинической оценки иммунного статуса:

1. Оценка показателей иммунного статуса в комплексе, учёт относительных и абсолютных значений.
2. При оценке иммунного статуса необходимо ориентироваться на возрастные нормы.
3. Оценка показателей в связи с конкретной клинической ситуацией у конкретного пациента с учётом формы, фазы, тяжести патологического процесса.
4. Предпочтение в оценке значительных сдвигов по сравнению со слабыми колебаниями.
5. Оценка иммунного статуса в динамике патологического процесса, в разных клинических ситуациях у одного и того же пациента.
6. Приоритет клинического подхода в оценке иммунного статуса.

В таблице 1 приводятся параметры карты современных иммунологических исследований.

Таблица 1

Карта иммунологических исследований

Показатель	Норма
Лейкоциты (на 1 мкл крови)	4000–9000
Лимфоциты (%)	19–37
Лимфоциты (на 1 мкл крови)	1200–3000
CD3+ Т-клетки (% лимфоцитов)	55–80
CD3+ Т-клетки (на 1 мкл крови)	800–2200
CD4+ Т-хелперы (% лимфоцитов)	31–51
CD4+ Т-хелперы (на 1 мкл крови)	600–1600
CD8+ цитотоксические Т-клетки (% лимфоцитов)	19–40
CD8+ цитотоксические Т-клетки (на 1 мкл крови)	300–800
Индекс CD4+/ CD8+	1,0–2,5
HLA-DR+ (%)	5–20
CD19+ В-клетки (% лимфоцитов)	5–19
CD19+ В-клетки (на 1 мкл крови)	100–500
Спонтанная пролиферация лимфоцитов (РБТЛ)	500–1500
Ответ на Т-митоген – фитогемагглютинин (ФГА)	20000–80000
Индекс стимуляции	20–75
Ответ на Т-, В-митоген – митоген лаконоса (МЛ)	5000–15000
Индекс стимуляции	5–25
НК-активность (%)	> 25
CD3+CD4+CD8+ (% лимфоцитов)	< 2
CD3-CD16+CD 56+ НК-клетки (% лимфоцитов)	6–20
CD3-CD16+CD 56+ НК-клетки (на 1 мкл крови)	0–300
CD3+CD16+CD 56+ НК-клетки (% лимфоцитов)	< 10
CD3+CD16+CD 56+ НК-клетки (на 1 мкл крови)	150–600
IgD+CD27- наивные В-клетки (% В-клеток)	43–82
IgM+CD27- наивные В-клетки (% В-клеток)	43–82
IgD+CD27+ В-клетки маргинальной зоны (% В-клеток)	7,5–32,5
IgM+CD27+ В-клетки маргинальной зоны (% В-клеток)	7,5–32,5
IgD-IgM+CD27+ В-клетки памяти (% В-клеток)	6,5–29
IgD+CD38++ переходные В-клетки (% В-клеток)	0,6–3,4
IgM+CD38++ переходные В-клетки (% В-клеток)	0,6–3,4
IgM-CD38 +++ плазмобласты (% В-клеток)	0,4–3,6
CD21 ^{lo} CD38- активированные В-клетки (% В-клеток)	0,9–7,6
BAFF-R -клетки (% В-клеток)	> 95
Фагоцитарный индекс, нейтрофилы, Staphilococcus aureus	95–99
Фагоцитарный индекс, моноциты, Staphilococcus aureus	85–95
Тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), %	5–12
IgM (г/л)	0,8–2,5
IgG (г/л)	9,0–18,0
IgA (г/л)	1,0–3,5
IgE (МЕ/мл)	< 130

Глава 1

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Иммунная система претерпевает существенные возрастные изменения в ходе индивидуального развития. Наиболее важными являются внутриутробный и детский периоды. Формирование иммунной системы начинается еще до рождения ребенка, с первых недель внутриутробного развития, становление продолжается от рождения и до завершения периода полового созревания. Иммунологические взаимоотношения матери и плода формируются в рамках единой функциональной системы мать – плацента – плод. Адекватная иммунная регуляция в данной системе обеспечивает поддержание гомеостаза плода и новорожденного ребенка в условиях стресса и высокой антигенной нагрузки в процессе постнатальной адаптации. Физиологическую беременность следует рассматривать как форму устойчивой толерантности, при которой не возникает конфликта между иммунными системами матери и плода. Поддержание толерантности осуществляется за счет большого числа механизмов:

- морфо-функциональных особенностей плаценты;
- отсутствия классических антигенов гистосовместимости HLA на клетках трофобласта;
- наличия определенных клеточных субпопуляций (регуляторных Т-лимфоцитов);
- цитокинового баланса с подавлением продукции провоспалительных цитокинов;
- экспрессии Fas-лиганда клетками трофобласта, что может способствовать апоптозу активированных материнских Т-клеток;
- сниженной цитотоксической активности децидуальных натуральных киллерных клеток (NK),
- неспособности дендритных клеток матери мигрировать в дренирующие матку лимфатические узлы;

- продукции репродуктивные гормоны (хорионический гонадотропин, эстрадиол, эстриол прогестерон), которые также контролируют периферическую толерантность.

Во время беременности в соотношении Т-клеток хелперов (Th1/Th2) у матери, вне зависимости от наличия или отсутствия аллергического заболевания, доминируют Th2, что чрезвычайно важно для физиологического течения беременности. Этот механизм снижает риск Th1-ассоциированного отторжения плаценты. Увеличение количества Th17-клеток, а также вирусные и ряд других инфекций, которые могут активировать Th1-лимфоциты, приводят к репродуктивной дисфункции.

Становление иммунной системы детей в значительной степени связано с особенностями течения беременности у матери. Различные повреждающие факторы антенатального и перинатального периодов приводят к определенным дисфункциям основных звеньев иммунитета ребенка. Развитие иммунной системы, происходящее в течение эмбриогенеза, не завершается к моменту рождения и продолжается в течение постнатального периода. Для окончательного становления иммунной системы необходим целый ряд событий во внеутробной жизни, стимулирующих и окончательно формирующих ее эффективную работу. Иммунная память не наследуется, а приобретается в процессе развития ребенка, при этом происходит постепенное накопление информации об антигенах окружающей среды. Созревание, «обучение» иммунокомпетентных клеток продолжается у детей многие годы, что сопровождается расширением спектра специфических антител и клеточных популяций, несущих иммунную память. Иммунная система в детском возрасте имеет особые функциональные характеристики, что отличает ее от таковой взрослых людей.

Ю.Е. Вельтищев предложил выделять с учётом возраста несколько критических периодов функционирования иммунной системы, которые имеют характерные особенности и могут явиться основой для возникновения определенных клинических проявлений.

1. Период новорожденности (1–30 день) является первым критическим периодом в постнатальном развитии иммунной системы. К моменту рождения органы иммунной системы здорового новорожденного достигают морфологической зрелости. Некоторые отличия имеются у детей, рожденных раньше срока. Особо

выделяют важную роль раннего неонатального периода, длительность которого составляет 7 дней с момента рождения, так как в это время происходит адаптация ребенка к условиям внеутробного существования, когда происходит существенное повышение антигенной нагрузки на его иммунную систему. Мощным источником антигенов в это время являются микроорганизмы, заселяющие слизистые оболочки дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной систем. Важную роль в постнатальном развитии иммунной системы играет кишечная флора. Благоприятный состав кишечной микробиоты способствует снижению уровня воспаления, формированию процессов иммунологической толерантности, снижению проницаемости эпителиального барьера. Хотя основное внимание исследователей сфокусировано на постнатальных эффектах микробиоты, появляется все больше данных и о ее внутриутробных эффектах. Представления о том, что внутриутробно ребенок развивается в стерильных условиях, а его первая встреча с микробами происходит в процессе родов, на сегодняшний день можно считать утратившими свою актуальность. Активно изучаются микробиом плаценты и амниотической жидкости, а также влияние особенностей состава этого микробиома на течение беременности и риск преждевременных родов. Можно предположить, что внутриутробно происходит активный процесс становления состава кишечной микробиоты ребенка. Кишечная микрофлора может оказать эпигенетическое влияние на экспрессию генов, особенно важное в течение критических периодов раннего развития. В большинстве проведенных исследований подчеркивается существенное изменение качества и количества микробного пейзажа у больных с аллергическими заболеваниями.

В течение первых нескольких часов после рождения в периферической крови детей резко возрастает содержание нейтрофилов (в 3–4 раза выше, чем у взрослого), часто с преобладанием незрелых форм, в связи с потребностью защиты кожи и слизистых оболочек новорожденного. На 5–7 сутки жизни ребенка происходит **первый физиологический перекрест** в лейкоцитарной формуле: нейтрофилез сменяется относительным и абсолютным лимфоцитозом, который сохраняется на протяжении первых 5–6 лет. В последующем происходит восстановление соотношения нейтрофилов: лимфоциты с преобладанием нейтрофилов – **второй физиологический перекрест**. В раннем периоде адаптации у здоровых но-

новорожденных отмечаются признаки системной воспалительной реакции: увеличение плазменных концентраций провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), связанной с высокой антигенной нагрузкой. В физиологических условиях это не сопровождается развитием клиники системного воспаления и полиорганной недостаточности у новорожденных детей, этому препятствуют увеличение синтеза лимфоцитами противовоспалительных цитокинов и запускаемые ими механизмы обратной связи. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов может являться ключевым моментом, обуславливающим клиническое состояние ребенка. Адаптация здоровых доношенных новорожденных к условиям внеутробного существования, сопряженная с высокой антигенной нагрузкой на их иммунную систему, характеризуется повышением антиген-распознающего потенциала и функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Система иммунитета в постнатальном периоде находится в состоянии физиологической супрессии, что является биологически целесообразным и необходимо для предупреждения риска развития тяжелых иммунопатологических состояний, сдерживания возможного развития гиперергических реакций и постепенного становления адекватного иммунного ответа. Супрессорную функцию осуществляют не только регуляторные CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Т-лимфоциты, но и другие клетки.

Система адаптивного иммунитета имеет определённые онтогенетические особенности у новорожденных:

- среди субпопуляций Т- и В-лимфоцитов в крови преобладают наивные формы, отсутствие клеток иммунной памяти;
- высокий уровень спонтанной пролиферации неонатальных лимфоцитов, определяемый в реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ);
- Т-лимфоциты новорожденных экспрессируют все основные дифференцировочные рецепторы, однако, в отличие от лимфоцитов взрослых, обладают признаками незрелости: большая доля наивных Т-лимфоцитов с высокой интенсивностью экспрессии молекулы CD45RA⁺ в периферической крови, что свидетельствует о неразвитой иммунологической памяти у новорожденных (так как клетки памяти имеют фенотип CD45RA⁻CD45RO⁺). Кроме того, лимфоциты новорожденных характеризуются высокой интен-

сивностью экспрессии Fas/APO-1 (CD95), что отражает готовность клеток к апоптозу;

- высокий уровень спонтанной экспрессии маркеров активации лимфоцитами пуповинной крови (CD25, CD71, HLA-DR);
- характерна Th2 - поляризация иммунного ответа;
- снижение цитотоксической активности Т-лимфоцитов;
- $\gamma\delta$ Т-лимфоциты новорожденных имеют незрелый фенотип, низкую пролиферативную и секреторную активность, содержат более низкое, по сравнению с взрослыми, количество перфорина и гранзима В;
- у новорожденных детей снижена продукция таких цитокинов, как: IL-2, IL-12, IL-15 и ряда других;
- значительная часть В-лимфоцитов у новорожденных относится к популяции В-1 клеток, маркером которых является молекула CD5+. В1-лимфоциты активируются без взаимодействия с Th и спонтанно секретируют полиреактивные низкоаффинные IgM антитела к бактериальным антигенам и не способны продуцировать иммуноглобулины других классов. Эта субпопуляция В-клеток играет важную роль в развитии иммунного ответа на Т-независимые бактериальные полисахаридные и липополисахаридные антигены;
- В-лимфоциты новорожденных имеют, как правило, незрелый фенотип с повышенной экспрессией мембранного IgM, CD38+, CD34+ и снижением экспрессии CD20+ и CD21+, в то время как зрелые В-клетки теряют поверхностные молекулы CD34+ и CD38+ и экспрессируют мембранный IgD;
- низкая функциональная активность неонатальных В-лимфоцитов связана с нарушением межклеточных взаимодействий в процессе иммунного ответа: затруднение кооперации Т- и В-лимфоцитов вследствие низкого уровня экспрессии костимуляторных молекул CD40+ и CD40L, у недоношенных новорожденных снижение экспрессии этих молекул еще более выражено.

С этой незрелостью связаны особенности гуморального иммунитета у новорожденных. Собственный синтез иммуноглобулинов всех классов у новорожденного достаточно низкий. Имеющиеся у новорожденного антитела IgG в основном получены от матери пренатально. Содержание IgG в крови новорожденного не отличается от содержания этого иммуноглобулина в крови матери (в среднем 12 г/л). Через плаценту проникают все субклассы им-

муноглобулина IgG, в особенности IgG₁ и IgG₃, благодаря большей аффинности к ним Fc-рецепторов трофобласта. Этот процесс начинается с 12-й недели беременности. Слабее всего из четырех субклассов IgG проникает IgG₂. Трансплацентарно поступающий в плод IgG матери выполняет ряд функций, и прежде всего – функцию обеспечения специфического пассивного иммунитета. Антитела активны против многих возбудителей бактериальных и вирусных инфекций. Известным исключением является вирус – возбудитель респираторно-синтициальной инфекции, против которой гуморальная пассивная защита недостаточна. Ни IgM, ни IgA не способны к трансплацентарному переходу, поэтому IgM обнаруживается в сыворотке новорожденного в очень небольшом количестве (0,01 г/л). Повышенный уровень этого иммуноглобулина (более 0,02 г/л) может свидетельствовать о внутриутробной инфекции или о внутриутробной антигенной стимуляции иммунной системы плода. В клинической практике повышенное содержание IgM в пуповинной крови принято считать диагностическим критерием внутриутробной инфекции плода. Низкое содержание IgM в сыворотке крови новорожденного объясняет недостаточную защищенность его организма от грамотрицательных бактерий. В связи с этим отмечается слабая резистентность к условно-патогенной, гноеродной, грамотрицательной флоре, некоторым вирусам (герпес, цитомегаловирус, Коксаки В). На большинство инфекционных антигенов развивается первичный иммунный ответ с преимущественным синтезом IgM, не оставляя иммунологической памяти. Такой тип иммунного ответа наступает также и при вакцинации. Вторичный иммунный ответ с формированием IgG и клеток иммунологической памяти развивается лишь после 2–3-й вакцинации.

Особенности врождённого иммунитета новорожденных

Проницаемость анатомических барьеров (кожи и слизистых оболочек) у детей раннего возраста повышена.

Фагоцитоз у новорожденных характеризуется:

- ограниченным объемом резервного пула полиморфно-ядерных лейкоцитов в костном мозге, особенно у недоношенных детей, что обуславливает быстрое истощение этого пула при генерализованных инфекционно-воспалительных заболеваниях;
- сниженной способностью к адгезии и хемотаксису нейтрофилов и моноцитов, поскольку синтез и секреция хемокинов, а также

экспрессия хемокиновых рецепторов и молекул адгезии незрелыми клетками существенно ниже, чем у взрослых;

- низкое содержание иммуноглобулинов и ряда компонентов комплемента (C) у новорожденных детей обуславливает низкую опсонизирующую способность сыворотки крови, что ведет к снижению интенсивности фагоцитоза;
- сниженными показателями микробоицидности и внутриклеточного киллинга, что обусловлено недостаточной активностью ферментов (супероксиддисмутаза, миелопероксидаза, лизосомальных ферментов и катионных белков);
- нейтрофилы новорожденных продуцируют относительно малые количества антимикробных белков.

В крови новорожденных содержание натуральных киллеров (NK-клеток) значительно ниже, чем у взрослых. Они мало чувствительны к активации интерлейкинами IL-2 и IL-15. Функциональные возможности данных клеток (цитотоксическая и секреторная активность) значительно снижены.

Изучение системы IFN у детей свидетельствует о ее возрастных особенностях. Так, у детей в возрасте от 1 месяца до 1 года способность к продукции IFN клетками периферической крови снижена в 9 раз, а у детей в возрасте от 1 года до 3 лет – в 6 раз по сравнению со взрослыми пациентами. Синтез IFN-γ значительно снижен, особенно у недоношенных детей. В период новорожденности в крови у детей циркулирует так называемый «ранний» IFN-α, количество которого тем больше, чем значительнее недоношенность. Такой «незрелый» IFN отличается по физико-химическим и биологическим свойствам от IFN, синтезируемого клетками взрослого организма. Защитные свойства «раннего» IFN незначительны.

Онтогенетической особенностью иммунной системы новорожденных является недостаточная активация системы комплемента, причем в большей степени по классическому пути, обусловленная сниженными уровнями различных компонентов комплемента и экспрессии рецепторов к компонентам комплемента.

У детей раннего возраста ослаблена кооперация между врожденным и адаптивным иммунитетом, это обусловлено низким уровнем синтеза некоторых провоспалительных цитокинов, а также низкой экспрессией HLA-DR и костимуляторных молекул (CD80+, CD86+) на антигенпрезентирующих клетках.

Таким образом, период новорожденности характеризуется функциональным дисбалансом иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов с повышением активности CD8⁺ клеток, дефицитом IgM и IgA, дефицитом C1, C2, C3, C4, NK-клеток, IFN- γ , дефектом хемотаксиса фагоцитов (физиологический синдром «ленивых лейкоцитов»); отмечается склонность к персистенции вирусных инфекций, внутриклеточным инвазиям, туберкулезу, имеется риск развития дисэмбриональных опухолей.

2. Период физиологической гипогаммаглобулинемии IgG (3–6 мес.) характеризуется снижением IgG за счет катаболизма плацентарного (материнского) и недостаточного синтеза собственного, в связи с чем гуморальный ответ ограничивается продукцией низкоаффинных антител класса IgM, что предполагает отсутствие иммунологической памяти, сохраняется супрессорная направленность иммунных реакций; отмечается склонность к инфекциям бактериальной природы (особенно при отмене грудного вскармливания и снятия «прикрытия» материнскими IgA), а также развитие дисбиоза кишечника, пищевой аллергии.

У маленьких детей отмечается выраженная гиперплазия лимфоидных органов. В первые 3 месяца происходит быстрое нарастание массы вилочковой железы, что продолжается и в последующие годы, достигая максимума к 6 годам, после чего начинается ее уменьшение, особенно выраженное в пубертатном периоде.

3. Второй год жизни характеризуется повышением антигенной нагрузки в связи с ростом контактов ребенка с внешним миром (поступление в детское дошкольное учреждение, поездки в транспорте, посещение других семей и т. д.). При этом массивность антигенных нагрузок не адекватна уровню развития иммунной системы. Поэтому у детей второго года жизни отмечается склонность к частым респираторным инфекциям. Зачастую именно в этом возрасте наблюдается дебют ингаляционной аллергии, формирование локализованных очагов хронической инфекции в носоглотке и других органах. На втором году жизни начинается переориентация иммунного ответа на инфекционные антигены: со свойственного детям, особенно первого полугодия жизни, Th2 на Th1-ответ, характерный для инфекционного процесса у взрослых. Сохраняется первичный характер ответа на многие антигены, но синтез IgM уже переключается на образование антител IgG. Одна-

ко синтез субклассов IgG₂ и IgG₄ запаздывает, с чем можно связать чувствительность детей к таким бактериям, как пневмококк, гемофильная палочка, менингококк. Лимфатические узлы ребенка раннего возраста отвечают на инфекционные агенты значительной гиперплазией, которая сохраняется длительное время после преодоления инфекции.

4. Третий–шестой годы жизни. В этом возрасте отмечается серьезная перестройка гемopoэтического аппарата, характеризующаяся формированием физиологического «перекреста» нейтрофилов и лимфоцитов, происходящая под контролем колонистимулирующих факторов иммунной системы. Происходит медленное торможение лимфопоэза на фоне активации гранулоцитарного роста. Второй причиной дисбалансов иммунной системы в этом возрасте является формирование «новых» взаимоотношений эндокринной и иммунной системы за счет повышения количества и экспрессии кортизоловых рецепторов лимфоцитов к гормонам надпочечников. Психологи называют этот возраст «первым переходным периодом», так как ребенок формирует собственный «психотип – я», чаще через реакции стресса.

В результате совокупного влияния данных факторов имеется наибольший риск развития лейкоemий (лейкозов) и других лимфопролиферативных заболеваний. Средняя концентрация IgG и IgM в крови соответствует уровню таковой у взрослых, уровень IgA еще не достигает окончательных значений, существенно может повышаться концентрация IgE у детей с atopической конституцией. Характерно накопление зрелых В-лимфоцитов и В-клеток памяти, что создаёт иммунитет ребёнка к тимуснезависимым антигенам инкапсулированных бактерий. Система кожно-мукозального иммунитета у большинства детей к концу этого периода также завершает свое развитие. Характерна высокая частота atopических, паразитарных, иммунокомплексных заболеваний. Формируются многие хронические заболевания.

5. Пубертатный возраст (у девочек с 12–13 лет, у мальчиков с 14–15 лет) характеризуется формированием новых взаимоотношений иммунной системы и системы половых гормонов, нарастанием действия на организм и его иммунную систему ряда неблагоприятных факторов: алкоголя, курения, наркотиков. Эндокринная перестройка способствует дисбалансу В-клеточного и Т-клеточного иммунитета. Функциональная активность тимуса в этот

период имеет максимальное напряжение, и в то же время по окончании этого возраста начинается постепенная медленная его инволюция. Изменяется активность большинства гормонов. В частности, андрогены способствуют поляризации Т-хелперных субпопуляций в сторону Th1, а эстрогены – Th2. В этот период имеется склонность к развитию аутоиммунных и аллергических процессов, а также к острым и персистирующим вирусным и другим внутриклеточным инфекциям (включая дебют туберкулеза), злокачественным новообразованиям.

В последующем, с увеличением возраста человека, в иммунной системе также происходят изменения, причиной которых являются как экзогенные, так и эндогенные факторы: изменение клеточного окружения, а также самих клеток иммунной системы, нарушения нейрогуморального равновесия и т. д.

6. Климактерический период и старение иммунной системы организма (immunosenescence) характеризуется эндокринной перестройкой и отменой иммуномодулирующего воздействия половых гормонов на иммунную систему, угасанием влияния тимических факторов в связи с инволюцией тимуса, что сказывается на уменьшении числа наивных Т-клеток, готовых к ответу на новые антигены, и повышении количества Т-клеток памяти, способных реагировать только на уже известные иммунной системе антигены. Это в полной мере было установлено в связи с тяжёлым течением новой инфекции SARS-Cov-2 и слабым развитием вакцинального иммунитета против неё. Постепенное формирование характерных черт метаболического синдрома (повышение концентрации низкоплотных липидов, холестерина, глюкозы, кортизола, понижение инсулина с утратой прежней чувствительности клеток-мишеней к гормонам) способствует и сопровождает отмену толерантности иммунной системы к аутоантигенам. В этот период отмечается сниженная активность многих механизмов естественного иммунитета, персистенция циркулирующих иммунных комплексов и гипериммуноглобулинемия как отражение ответов на аутоантигены. Клинически появляется склонность к тяжёлому течению бактериальных и вирусных инфекций, реактивация цитомегаловирусной инфекции, формируется высокая подверженность аутоиммунным процессам, псевдоаллергическим реакциям и злокачественным новообразованиям.

Глава 2

ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

2.1. Первичные иммунодефициты

Среди иммунодефицитных состояний **первичные иммунодефициты (ПИД)** отличаются ранней манифестацией, тяжёлым, нередко неблагоприятным исходом. Исторически считалось, что это крайне редкие заболевания, однако, по последним данным, пациенты с ПИД встречаются существенно чаще, чем предполагалось ранее. Главным источником информации о заболеваемости ПИД служат специальные регистры, которые объединяют в себе национальные регистры отдельных стран. В нашей стране активно функционирует «Регистр пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями (РПИДС)».

Заболевания чаще дебютируют в детском возрасте, хотя малые (минорные) формы, селективный дефицит IgA и некоторые другие, с минимальной симптоматикой или даже совсем без неё, часто остаются нераспознанными в течение длительного времени. Проблема ПИД у взрослых становится все более актуальной в последние годы. Количество взрослых, больных ПИД, растет. По данным Российского регистра 38 % всех пациентов ПИД – лица старше 18 лет. Это связано с появлением современных, эффективных методов терапии, в связи с чем продолжительность жизни таких пациентов увеличивается, кроме того, возможен поздний дебют ПИД у взрослых. Низкая настороженность врачей по отношению к данной патологии (средняя задержка в постановке диагноза составляет от 4 до 15 лет), обуславливает высокую инвалидизацию и смертность пациентов с ПИД, вызванную инфекционными и другими осложнениями. Своевременная диагностика и проведение патогенетически обоснованной терапии позволяет больным сохранять достаточно высокое качество жизни в течение многих лет.

ПИД – это гетерогенная группа наследственных заболеваний, обусловленных нарушениями в работе генов, контролирующих работу врожденного или адаптивного иммунитета. В настоящее время идентифицировано около 300 подобных заболеваний, являющихся следствием мутаций более 350 генов. Число их быстро возрастает, благодаря внедрению новых технологий для молекулярно-генетических исследований.

Дефект может локализоваться в Т- и В-системах, клетках естественного иммунитета, заключаться в недостаточности синтеза антител и других важных для иммунной системы молекул (табл. 2).

Таблица 2

Группировка первичных иммунодефицитов

<i>Характер дефекта</i>	<i>Формы</i>
Комбинированные (Т- и В-клетки)	Тяжёлый комбинированный иммунодефицит (ТКИД) X-сцепленный Ретикулярная дисгенезия (относится к группе ТКИД) Дефицит аденозиндезаминазы (относится к группе ТКИД) Синдром «голых лимфоцитов» (относится к группе ТКИД)
Т-клетки	Дефицит Т-клеток Дефицит Т- и NK-клеток Дефицит CD3 γ или CD3 δ Дефицит CD8 ⁺ Т-клеток
В-клетки	X-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Bruton) Общий переменный иммунодефицит (ОВИН) Гипер-IgM-синдром X-сцепленный Селективный дефицит IgA
Смешанный	Синдром Wiskott–Aldrich
Нарушения ДНК	Синдром DiGeorge, Атаксия-телеангиэктазия (синдром Louis–Bar), Синдром Nijmegen
Нейтрофилы	Хроническая грануломатозная болезнь X-сцепленная
Лейкоциты	Дефекты лейкоцитарной адгезии (типы I–III)
Комплемент	Дефицит C3, Наследственный ангионевротический отёк (дефицит C1-INH) и др.

К ПИД относят лишь случаи стойкого нарушения конечной эффекторной функции повреждённого звена, характеризующиеся

стабильностью и воспроизводимыми лабораторными характеристиками.

Большинство ПИД является моногенными заболеваниями, которые подчиняются менделевским законам наследования, но некоторые имеют комплексную полигенную природу. Фенотипические проявления заболеваний гетерогенны и зависят как от особенностей генетических нарушений, так и от факторов окружающей среды. Однако главным клиническим проявлением является повышенная частота и тяжелое течение инфекционных заболеваний.

ПИД классифицируются в зависимости от компонентов иммунной системы, работа которых нарушается в результате генетических дефектов. У больных выявляются повреждения генов (делеции, транслокации, мутации), кодирующих белки с важными свойствами для естественного и адаптивного иммунитета (сигнальные молекулы, клеточные адгезивные молекулы, ферменты, иммуноглобулины, перфорины, гранзимы, цитокины и др.), а также белки цитоскелета, белки-регуляторы клеточного цикла и т. д.

Современная **классификация**, принятая Международным союзом иммунологических обществ (International Union of Immunologic Societies, IUIS), который предлагает называть ПИД более общим и широким термином «врожденные ошибки иммунитета (inborn errors of immunity)», представлена следующими **группами**:

1. Комбинированные Т- и В-клеточные иммунодефициты (Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity).
2. Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромальными проявлениями (Combined immunodeficiencies with associated or syndromic features).
3. Преимущественно антительные дефекты (Predominantly antibody deficiencies).
4. Первичные иммунодефициты с иммунной дисрегуляцией (Diseases of immune dysregulation).
5. Дефекты фагоцитоза (Congenital defects of phagocyte number or function).
6. Дефекты врожденного иммунитета (Defects in Intrinsic and Innate Immunity).
7. Аутовоспалительные синдромы (Autoinflammatory Disorders).
8. Дефекты комплемента (Complement Deficiencies).

9. Фенокопии первичных иммунодефицитов, вызванные соматическими мутациями (Phenocopies).

В классификации, кроме названий синдромов и их клинических проявлений, представлены гены, дефекты которых приводят к развитию болезни, указан тип наследования, а также, в некоторых случаях, типы мутаций. Классификация претерпевает постоянные изменения.

Степень клинической выраженности ПИД определяется уровнем генетического дефекта, т. е. этапом развития иммунных клеток или систем, на котором проявится нарушение работы гена.

Первая группа включает **тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД) (Severe Combined Immunodeficiency, SCID)** – это целая группа редких форм ПИД, обусловленная нарушениями дифференцировки клеток-предшественников лимфопоэза. Снижение выживаемости этих клеток регистрируют при ретикулярной дисгенезии и при дефиците аденозиндезаминазы (АДА), которые сопровождаются выраженной лимфопенией. Общая частота ТКИД – 1:50000 новорожденных. Традиционно ТКИД, характеризующийся полным отсутствием Т-лимфоцитов, классифицируют согласно присутствию или отсутствию В-клеток в периферической крови, а также по наличию в крови НК. На основании различий в иммунологическом фенотипе можно выделить 4 разновидности ТКИД: Т-В+НК+, Т-В-НК+, Т-В+НК- и Т-В-НК-. Х-сцепленное наследование отмечается примерно в 50 % случаев, в остальных – аутосомно-рецессивное.

Клиническая картина ТКИД практически не зависит от генетического дефекта. Исключением являются проявления синдрома Оменн. Для больных с ТКИД характерно раннее, в первые недели и месяцы жизни, начало клинических проявлений заболевания в виде рецидивирующих инфекций с тяжелым и/или затяжным течением, упорной диареи, синдрома мальабсорбции, постоянного и тяжелого кожно-слизистого кандидоза, прогрессирующего поражения респираторного тракта, развития пневмоцистной пневмонии. Возбудителями инфекций могут быть бактерии, вирусы, грибы, условно-патогенные микроорганизмы (в первую очередь *Pneumocystis carinii*). Цитомегаловирусная инфекция протекает в виде интерстициальной пневмонии, гепатита, хориоретинита. В случае вакцинации ребенка БЦЖ в роддоме или позже характерно

развитие регионарной и/или и генерализованной *M. bovis* инфекции (БЦЖита), которая проявляется в виде уплотнения и казеозного поражения в месте инъекции, увеличения регионарных лимфоузлов, специфического поражения кожи в виде элементов сыпи. Для этих пациентов характерны лимфопения, отсутствие или малые размеры тимуса, дефицит массы тела.

Наиболее распространенная форма ТКИД, являющаяся Х-сцепленной, – это Т-В+НК-, встречается у 40–60 % пациентов. Она возникает из-за дефектов в гене общей γ -цепи рецепторов интерлейкинов IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21. Такие дефекты приводят к блокаде рецепторов, вследствие чего клетки-мишени утрачивают способность отвечать на воздействие соответствующих ИЛ. Отсутствие проведения сигналов от рецептора IL-7 нарушает процесс пролиферации тимических предшественников Т-лимфоцитов. Дефекты сигналинга от рецептора IL-2 угнетают процесс пролиферации всех субпопуляций лимфоцитов. Нарушение функции передачи сигналов от Т-лимфоцитов В-клеткам, за которую отвечают IL-4 и IL-21, приводит к блокированию выработки иммуноглобулинов в организме. Потеря функциональной активности рецептора IL-15 приводит к дефектам развития НК-клеток. Также у детей с данным вариантом ТКИД может отмечаться отставание в росте, поскольку субъединица γ -цепи участвует в образовании рецептора гормона роста.

Возможен аутосомно-рецессивный вариант наследования ТКИД с фенотипом Т-В+НК-, который связан с дефектом белка семейства Janus-киназ – внутриклеточной тирозинкиназы JAK3. В отсутствие общей γ -цепи или α -цепи рецептора IL-7 JAK3 не может активироваться в про-Т-клетках в костном мозге, вследствие чего нарушается созревание и дифференцировка Т-лимфоцитов. Аналогичным образом мутации в самом гене JAK3 блокируют пролиферацию и дифференцировку предшественников Т-клеток. Таким образом, в организме практически не образуются Т- и НК, а В-лимфоциты являются малофункциональными.

Дефицит АДА (вариант Т-В-НК-ТКИД) с аутосомно-рецессивным типом наследования составляет около 20 % от всех форм ТКИД. Данную гетерогенную группу иммунодефицитных состояний формируют генетические мутации в гене АДА, локализованном на длинном плече 20-й хромосомы. АДА – фермент, который опосредует превращение аденозина (и дезоксиаденозина) в

инозин (и дезоксиинозин). В отсутствии АДА высокие концентрации токсических фосфорилированных метаболитов аденозина и дезоксиаденозина вызывают апоптоз лимфоидных предшественников в костном мозге и тимусе. В некоторых случаях пациенты с дефицитом АДА имеют лимфоаденопатию, гепатоспленомегалию и эритродермию. Возможны проявления аутоиммунных заболеваний – тиреоидита, сахарного диабета, гемолитической анемии и идиопатической тромбоцитопении. Реже встречаются нарушения костно-суставной системы, почечные аномалии, когнитивные и поведенческие нарушения и нейросенсорная тугоухость. Дефицит АДА является первым заболеванием, для лечения которого была применена генная терапия.

Ретикулярная дисгенезия – это очень редкая форма ПИД, связанная с мутацией гена аденилаткиназы 2 – митохондриального фермента, регулирующего уровень аденозиндифосфата (АДФ). У больных с ретикулярной дисгенезией, кроме того, имеется тяжелая нейтропения и нейросенсорная глухота.

Синдром Оменна (Omenn) – наиболее тяжелый вариант ТКИД с фенотипом Т-В-NK+, характеризующийся олигоклональной пролиферацией аутореактивных Т лимфоцитов, что ведет, помимо характерных для всех ТКИД крайне тяжелых инфекций, к иммунному поражению органов (кожи, печени, кишечника др.), наследуется аутосомно-рецессивно.

Данный синдром чаще всего вызван мутациями в генах RAG1 и RAG2, которые необходимы для формирования антиген-распознающих Т- и В-клеточных рецепторов, без которых созревание этих клеток невозможно. Также есть сообщения о редких случаях синдрома Оменна, вызванного мутацией в гене DCLRE1C-Artemis и др. Ген DCLRE1(Artemis), расположенный на 10 хромосоме, кодирует продукт, который также играет роль в V(D)J-рекомбинации – процессе соматической перестройки генов, кодирующих Т-клеточный рецептор (TCR) и В-клеточный рецептор (BCR). Мутации в этом гене блокируют развитие Т-клеток на раннем этапе дифференцировки и влияют на созревание В-лимфоцитов, приводя к остановке В-клеточной дифференцировки на стадии образования рецептора пре-В-клеток.

Клинически заболевание проявляется с первых месяцев, иногда даже с рождения прогрессирующими симптомами эритематозно-сквамозного поражения кожи, сопровождающегося, как

правило, инфицированием и мокнутием; алопецией; гепатоспленомегалией с лабораторными признаками гепатита; генерализованной лимфаденопатией; диареей, трудно поддающимся лечению пеленочным дерматитом и кандидозным поражением кожи и слизистых. Эритродермия может сочетаться с полиморфной сыпью как проявлением реакции РТПХ (трансплантат против хозяина) за счет материнского химеризма. Для больных с синдромом Оменна, в отличие от других ТКИД, характерны лейкоцитоз, эозинофилия, значительное повышение IgE.

Похожие на ТКИД по клинической тяжести формы первичных иммунодефицитов могут затрагивать только **Т-клетки** (варианты с фенотипом Т-В+НК+). Они связаны с мутациями генов, ответственных за синтез γ - и δ -цепей молекулы CD3-ассоциированной с TCR, α -цепи рецептора IL-7, пурипнуклеозидфосфорилазы, ZAP-70-тирозинкиназы и регуляторных белков, необходимых для сигналинга на различных этапах Т-лимфопоэза.

Ко **второй группе** отнесены варианты ПИД, имеющие комплексный фенотип, в котором иммунная недостаточность является лишь частью симптомокомплекса: атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар), синдром делеции 22-й хромосомы (синдром Ди-Джорджи), синдром Вискотта – Олдрича, синдром Ниймеген и другие.

Синдром Вискотта–Олдрича (Wiskott–Aldrich Syndrome, WAS) – это X-сцепленное заболевание, характеризующееся экземой, тромбоцитопенией и иммунологической недостаточностью. Характерны частые инфекции, аутоиммунные расстройства и лимфопролиферативные заболевания. Синдром Вискотта–Олдрича чаще всего возникает в результате мутаций гена WASP, ответственного за синтез белка-регулятора актинового цитоскелета, который экспрессируется в гемопоэтических клетках. Известно не менее 300 уникальных мутаций в гене WASP, локализующемся на X-хромосоме, установлены отдельные корреляции между типом мутации и клиническими проявлениями болезни. Заболевание может проявляться с раннего возраста. Для него характерны:

- рекуррентные инфекции (частыми возбудителями являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *P. carinii*, *C. albicans*, реже встречаются вирусные инфекции, в первую очередь цитомегаловирусные поражения глаз, легких, других органов);

- кожная экзема различной степени выраженности, которая часто сопровождается местным инфицированием;
- геморрагический синдром в виде петехиальной сыпи, кровотечений из пупочной ранки, а также таких симптомов, как мелена, эпистаксис, гематурия, жизнеугрожающие внутричерепные и желудочно-кишечные кровотечения;
- аутоиммунные нарушения наблюдаются у 40 % больных, наиболее часто встречаются гемолитическая анемия, васкулиты и поражение почек;
- злокачественные новообразования, большинство опухолей имеют лимфо-ретикулярное происхождение, среди них чаще всего встречаются неходжкинские лимфомы;
- локализованная или генерализованная лимфаденопатия, нередко отмечается гепатоспленомегалия.

Иммунные нарушения при данном синдроме включают в себя нарушения как гуморального, так и клеточного звена. Нарушения Т-клеточного иммунитета характеризуются Т-лимфопенией, в большей степени у больных снижены CD8⁺-клетки. Кроме того, отмечается снижение реакции на митогены, у 90 % больных нарушены реакции гиперчувствительности замедленного типа в ответ на специфические антигены. В гуморальном звене отмечается умеренное снижение В-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемия с низким уровнем IgM, высоким содержанием IgA, IgE и нормальным или высоким уровнем IgG. Для данного синдрома также характерна неспособность В-лимфоцитов больных синтезировать антитела к полисахаридным антигенам (пневмококковым полисахаридам, липополисахариду VI *E. coli*, антигенам сальмонеллы и др.). Интересной особенностью иммунного статуса этих пациентов является относительное и абсолютное повышение NK. В анализах крови, наряду с тромбоцитопенией со снижением объема тромбоцитов, нередко выявляется анемия.

Описаны варианты ПИД, связанные с нарушениями репарации ДНК или с поломками ДНК. Одним из примеров является **синдром ДиДжорджи** (DiGeorge Syndrome), обусловленный нарушением развития 3 и 4 глоточных карманов в эмбриогенезе, что приводит к нарушению развития тимуса, паращитовидных желез, аномалиям сердца и крупных сосудов, лицевого скелета и психическим расстройствам. У большинства больных с этим синдромом выявляют делецию хромосомы 22q11 и выраженный

Т-клеточный дефицит вследствие нарушения развития тимуса, иногда дефекты антителообразования. Синдром делеции 22-й хромосомы (chromosome 22q11.2 deletion syndrome) – это гетерогенная группа болезней, для которой характерна вариабельность фенотипических проявлений.

У детей с синдромом ДиДжорджи после рождения на первом месте по тяжести преобладают симптомы, связанные с врожденными пороками сердца, некоторые из пороков являются более патогномичными: так, прерванная дуга аорты, общий артериальный ствол, тетрада Фалло являются наиболее частыми среди данной группы детей. А также рано проявляется судорожный синдром, обусловленный гипо- или аплазией паращитовидных желез и гипокальциемией.

С возрастом появляются проблемы другого характера:

- инфекционные и аутоиммунные заболевания (ювенильный ревматоидный артрит, идиопатическая тромбоцитопения, гемолитическая анемия и болезни щитовидной железы);
- длительно сниженный уровень кальция в крови может обуславливать нарушения роста и развития ребенка, патологию костной системы, множественный кариес зубов;
- задержка речевого развития (первые слова – в 2–3 года, большой временной интервал между появлением первых слов и фразовой речью);
- нарушение психомоторного развития (снижение мышечного тонуса, общая моторная неловкость при ходьбе, переешагивании, прыжках, удержании статической позы в положении стоя и сидя, трудности в выполнении задач, требующих навыков мелкой моторики: захвате игрушки, застегивании, зашнуровывании, в школьном возрасте трудности при письме);
- повышенный риск развития нескольких психических расстройств: синдрома дефицита внимания и гиперактивности, расстройств аутистического спектра, генерализованного тревожного расстройства, специфической фобии, депрессии.

Для данных пациентов характерен лицевой дисморфизм: удлиненное лицо, микрогнатия или ретрогнатия, широкая переносица, мелкие зубы, односторонняя гипоплазия лицевых мышц с асимметрией лица при плаче, опущенные вниз уголки рта, глазной гипертелоризм, низко посаженные и деформированные ушные раковины, бульбообразный кончик носа. Поражение носоглоточного

аппарата выявлено примерно в 70 % случаев и проявляется целым рядом симптомов: велофарингеальной недостаточностью, формированием расщелины нёба, губы, раздвоением уздечки нёба, снижением обоняния, кондуктивной и/или сенсоневральной тугоухостью.

Иммунологические нарушения обычно характеризуются незначительной лимфопенией, характерно снижение общего содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций, однако соотношение CD4⁺/CD8⁺ не нарушено. При полной делеции 22q11.2 возникает Т-клеточный иммунодефицит тяжелой степени с очень низким содержанием или полным отсутствием Т-клеток. Ответ лимфоцитов после стимуляции митогеном отсутствует, снижен или нормальный (в зависимости от степени гипоплазии тимуса). Содержание сывороточных иммуноглобулинов, как правило, в норме, однако ответ на иммунизацию часто снижен.

Другим примером первичного иммунодефицита является **атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи–Бар)** (Ataxia-Telangiectasia, Louis-Bar Syndrome) – аутосомно-рецессивная болезнь, связанная с мутацией гена АТМ. Продукт этого гена – белок семейства ДНК-зависимых протеинкиназ, контролирующих клеточный цикл. У больных выявляются нарушения репарации ДНК, различные хромосомные аномалии. Клинически болезнь проявляется мозжечковой атаксией, телеангиэктазиями в области склер, хроническими инфекциями и злокачественными опухолями. Иммунодефицит обусловлен прогрессирующим снижением количества и функциональной активности Т-лимфоцитов и гипогаммаглобулинемией.

При **синдроме Ниймеген** (Nijmegen Breakage Syndrome) иммунологическая недостаточность сочетается с микроцефалией, аномалиями лицевого скелета (птичье лицо), задержкой роста, аномалиями развития мочеполовой системы (гипоплазия и аплазия почки, подковообразная почка, эктопия почек, гидронефроз, гипоспадии, крипторхизм), кожными гранулемами и злокачественными опухолями, что обусловлено мутацией гена NBS1, контролирующего клеточный цикл и ДНК-репарацию.

К третьей группе относятся **первичные иммунодефициты с нарушением синтеза антител**: селективный дефицит IgA, дефицит подклассов IgG, X-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона), общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН)

и другие. Недостаточность антителопродукции может зависеть от различных генетических дефектов, которые связаны с развитием, созреванием и функциональной активностью В-лимфоцитов.

Так, дефект гена брутоновской тирозинкиназы (Btk), которая участвует в BCR-сигналинге уже на ранних этапах развития В-клеток, приводит к **болезни Брутона (Bruton)** – резкому уменьшению количества циркулирующих В-клеток и агаммаглобулинемии. Ген Btk находится в X-хромосоме (Xq21.3), поэтому болезнь Брутона клинически проявляется только у мужчин, в то время как женщины являются носителями дефектного гена. Симптомы заболевания, как правило, возникают в период от 6 месяцев до 1 года, когда происходит истощение антител, полученных трансплацентарно.

У подавляющего большинства пациентов с агаммаглобулинемией развиваются рецидивирующие или хронические инфекции, вызванные инкапсулированными бактериями, особенно *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis*, также отмечается повышенная восприимчивость к инфекциям, вызванным микоплазмами, уреоплазмами, *Giardia lamblia*, энтеровирусами. Причиной инфекции может быть вакцинальный штамм полиомиелита. Может наблюдаться энтерит, обусловленный *Salmonella spp.* и *Campylobacter jejuni* и другие инфекционные процессы. Первыми симптомами становятся рецидивирующие отиты, синуситы, пневмонии, пиодермия и гнойные инфекции подкожной клетчатки. Также в клинической картине нередко присутствуют более тяжелые инфекции: септический артрит, энцефалиты, менингит, остеомиелит, сепсис. У пациентов с болезнью Брутона не вырабатываются специфические антитела после перенесенной инфекции или иммунизации. Аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования встречаются реже, чем при других формах ПИД, но чаще, чем в общей популяции. Из неинфекционных проявлений у больных отмечаются неспецифический язвенный колит, склеродермоподобный синдром.

При осмотре обращает на себя внимание недоразвитие периферических лимфоидных органов (миндалин и лимфоузлов). При исследовании иммунного статуса выявляется значительное уменьшение числа В-лимфоцитов и снижение всех классов иммуноглобулинов. Окончательный диагноз устанавливается после

проведения генетического обследования и выявления Btk мутации.

У большинства больных с *общей вариабельной иммунной недостаточностью* количество В-лимфоцитов может быть не изменено, но при этом выявляются нарушения дифференцировки и активации как Т-, так и В-лимфоцитов, которые проявляются замедлением перехода зрелых В-лимфоцитов в плазматические клетки, нарушением антителопродукции, низким уровнем сывороточных иммуноглобулинов. Описано четырнадцать мутаций генов, ответственных за данный вариант ПИД. Подвержены лица женского и мужского пола в равной степени. Болезнь может проявиться в любом возрасте и характеризуется тяжёлыми бактериально-гнойными инфекциями. Это одна из наиболее часто встречающихся форм ПИД с дебютом у взрослых. Отмечают следующие пики манифестации заболевания: в возрасте от 2 до 6 лет и от 26 до 30 лет, причём до развития заболевания этих людей считают практически здоровыми.

Для ОВИН характерен полиморфизм клинических проявлений, в связи с чем возникают трудности в диагностике данной патологии. Основным симптомом для большинства больных становятся рецидивирующие инфекции тяжелого течения, не поддающиеся стандартным схемам терапии. По локализации преобладают поражения ЛОР-органов (отиты, синуситы) и бронхолегочной системы в виде бронхитов, пневмоний, которые осложняются бронхоэктатической болезнью с последующим развитием эмфиземы легких, эмпиемы плевры, пневмотораксом.

Поражение желудочно-кишечного тракта занимает существенное место среди клинических проявлений ОВИН. Частым симптомом является транзиторная или стойкая диарея, которая может быть следствием как лямблиозной инфекции, так и синдрома избыточного бактериального роста. Развитие синдрома мальабсорбции приводит к формированию тяжелой гипопротеинемии, выраженному дефициту железа, жирорастворимых витаминов.

В развитии инфекционных поражений при ОВИН, как и при других формах дефектов гуморального иммунитета, преобладающим этиологическим фактором является условно-патогенная микрофлора, наиболее часто это инкапсулированные бактерии, реже выделяются другие виды бактерий, грибы, микоплазмы, простей-

шие, во многих случаях выявляется поражение сразу несколькими видами бактерий, кроме того, отмечается высокая чувствительностью к энтеровирусам.

Для этих больных характерна стойкая гиперплазия лимфатических узлов, сплено- и/или гепатомегалия. Клинической особенностью ОВИН является формирование гранулем, инфильтрирующих легкие, печень, кожу, лимфатические узлы, которые могут быть ошибочно приняты за саркоидозные.

Из неинфекционных проявлений ОВИН достаточно часто встречаются различные формы аутоиммунной патологии: ревматоидный артрит; гемоцитопении (гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, нейтропении, пернициозная анемия); аутоиммунные неврологические нарушения и эндокринопатии. У пациентов с ОВИН повышена вероятность развития лимфопролиферативных (в первую очередь лимфом) и желудочно-кишечных злокачественных опухолей, часто высоко дифференцированных.

В анализах крови выявляется снижение уровня общего белка (γ -фракции). Уровень В-лимфоцитов у этих больных подвержен большим вариациям. Лабораторными критериями постановки диагноза ОВИН являются значительное снижение двух и более изотипов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) и нарушение синтеза специфических антител в ответ на вакцинацию или перенесенную инфекцию при исключении других причин гипогаммаглобулинемии. Большинство пациентов не в состоянии произвести четырехкратное увеличение уровня IgG как к белковым, так и к полисахаридным антигенам. Для оценки способности синтеза антител определяют нарастание их титров после вакцинации дифтерийной, противостолбнячной и пневмококковой вакцинами. Серодиагностика инфекций у больных с ОВИН неинформативна, предпочтительнее использовать полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для выявления генетического материала вирусов при вирусных инфекциях и посев для бактериальных инфекций. Возможности генетического тестирования при ОВИН ограничены, так как мутации удастся выявить лишь у 5–10 % больных.

Основа терапии пациентов с ОВИН – пожизненное, регулярное введение донорских иммуноглобулинов, доза подбирается индивидуально и корректируется при различных клинических ситуациях. Адекватная терапия инфекционных проявлений проводится

с использованием антибактериальных, противогрибковых и противовирусных препаратов. Особенностью назначения данных групп лекарственных средств является учет таких факторов, как раннее начало, применение комбинированных и более длинных по продолжительности схем. При необходимости осуществляется коррекция проявлений иммунной дисрегуляции.

Селективный дефицит IgA – это самый распространённый ПИД. Его частота колеблется от 1:300 до 1:700, но истинная распространенность его неизвестна, так как часто он имеет бессимптомное течение и выявляется при случайном лабораторном обследовании. Общая недостаточность синтеза IgA, как правило, связана с аномалиями синтеза мономера, вследствие чего снижается содержание как сывороточного, так и секреторного IgA. Иногда встречаются дефекты J-цепи, при этом отсутствует только секреторный IgA. Диагностическим критерием селективного дефицита IgA принято считать снижение концентрации этого иммуноглобулина в сыворотке периферической крови ниже 0,05 г/л у пациентов в возрасте старше 1 года при нормальных уровнях IgM и IgG.

Спектр клинических проявлений селективного дефицита IgA весьма разнообразен. Преобладают заболевания ЛОР-органов, бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта. Инфекции респираторного тракта и ЛОР-органов бывают наиболее частым проявлением. Характерно учащенное, но нетяжелое течение инфекций. В роли этиологического фактора чаще всего выступают бактерии *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* или респираторные вирусы. Желудочно-кишечные расстройства могут проявляться как инфекционным синдромом (возможен синдром избыточного роста бактерий, лямблиоз и другие инфекции), так и синдромом мальабсорбции, гипертрофическим гастритом, непереносимостью лактозы, афтозным стоматитом. Для лиц с селективным дефицитом IgA характерны аллергические заболевания (аллергический ринит, конъюнктивит, бронхиальная астма), которые в большинстве случаев и выступают основными его клиническими проявлениями. Аутоиммунная патология также достаточно часто встречается у этих пациентов. Прежде всего, это иммунная тромбоцитопения, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, диффузный токсический зоб, сахарный диабет I типа, миастения, антифосфолипидный синдром, неспецифический язвенный колит и другие, причём у одного пациента может одновре-

менно присутствовать несколько аутоиммунных заболеваний. Селективный дефицит IgA часто может сопровождаться нарушением толерантности к пищевым аллергенам и синтезом специфических антител (IgG), в том числе к глиадину и тканевой трансглутаминазе.

Необходимо помнить, что у этих пациентов высок риск реакций на препараты крови. Это обусловлено наличием антител к IgA у некоторых больных. Поэтому целесообразно исследование титра анти-IgA-антител для оценки рисков развития гиперергических реакций перед гемотрансфузией, терапией внутривенными иммуноглобулинами. Препаратом выбора при кровопотерях являются отмые эритроциты.

Транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста

Иммунный статус: нормальное число В-клеток, снижение IgM, IgG и IgA: IgG < 5,0 g/l (не менее чем в 2 раза по сравнению с возрастной нормой при нормальных или сниженных показателях IgA и IgM в сыворотке крови, IgM < 0,4 g/l, IgA < 0,2 g/l), при исключении других иммунодефицитных состояний.

Клиническая характеристика: бактериальные инфекции, предрасположенность к инфекционным заболеваниям ЛОР-органов, бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта. В качестве патогенов чаще выступают Streptococcus, Staphylococcus и др. Купирование транзиторной гипогаммаглобулинемии у детей раннего возраста происходит к трем годам. В большинстве случаев прогноз благоприятный.

Четвертая группа ПИД с иммунной дисрегуляцией

Известны формы ПИД, являющиеся результатом мутаций генов AIRE, FAS, FASLG, FOXP3, которые сочетаются с яркими аутоиммунными расстройствами, хотя отдельные мало выраженные аутоиммунные реакции могут встречаться при многих ПИД. К данной группе ПИД относят аутоиммунный лимфопролиферативный синдром; APECED (аутоиммунная полиэндокринопатия, кандидоз, эктодермальная дистрофия); дефекты регуляторных Т-клеток (IPEX синдром, дефицит CD25, дефицит CTLA4) и др.

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (ALPS) – типичный представитель первичных иммунодефицитов с иммунной дисрегуляцией. В основе его патогенеза лежит нарушение апоптоза лимфоцитов, что приводит к потере контроля над пролиферацией лимфоидных клеток и негативной селекцией лимфоцитов. Заболевание имеет полигенную природу и чаще всего свя-

занно с нарушением функции белков Fas-опосредованного пути апоптоза. Самыми частыми генетическими дефектами являются герминальные (в половых клетках), реже соматические гетерозиготные мутации в гене Fas, может быть их комбинация. Возможны мутации в генах Fas-лиганда, каспазы10, в ряде случаев нет определенного генетического дефекта. Нарушение апоптоза активированных Т-клеток приводит к повышенному содержанию зрелых посттимических дубль-негативных Т-лимфоцитов ($\text{TCR}\alpha/\beta^+\text{CD3}^+\text{CD4}^-\text{CD8}^-$) в периферической крови, тканях, органах, в том числе и во вторичных лимфоидных органах, что способствует нарушению их функции. Чрезмерная пролиферация В-лимфоцитов, вследствие нарушения их апоптоза, приводит к повышению выживаемости аутореактивных В-клеток и гипериммуноглобулинемии (преобладает повышение IgA и IgG). У большинства больных выявляются аутоантитела к различным клеткам и тканям организма.

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром может дебютировать у детей и взрослых с широким разнообразием фенотипических проявлений. Для него не характерна высокая склонность к инфекции, наиболее частой и типичной клинической чертой является лимфопролиферация, которая может проявляться диффузной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией. Аутоиммунные цитопении (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения) – у данных больных вторые по частоте клинические симптомы, по интенсивности проявлений варьируют от легких, выявляемых только с помощью лабораторных исследований, до хронических тяжелых заболеваний, требующих иммуносупрессивной терапии. Другие аутоиммунные расстройства (артрит, гепатит, узловатая эритема, язвенный колит, сиалоаденит, увеит, аутоиммунная мозжечковая атаксия) отмечаются реже, могут наблюдаться различные кожные сыпи, преимущественно уртикарные. Данный ПИД ассоциирован с повышенным риском формирования злокачественных новообразований, чаще лимфом, но возможно развитие рака печени, лейкоз, опухолей щитовидной и молочной желез.

Характерным лабораторным признаком аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома является наличие двойных негативных Т-лимфоцитов в сочетании с гипериммуноглобулинемией (повышены один или несколько классов сывороточных имму-

ноглобулинов). Для подтверждения диагноза проводится выявление дефекта Fas-опосредованного апоптоза *in vitro*. Повышение содержания витамина В12 – дополнительный критерий диагноза.

К дефектам регуляторных Т-клеток относят ***IPEX синдром*** (Х-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии), причиной которого является мутация с потерей функции гена FOXP3, что приводит к нарушению созревания регуляторных Т-лимфоцитов, утрате ауто толерантности и раннему развитию аутоиммунного поражения различных органов. Дебютирует в раннем возрасте. Типичная клиническая картина IPEX-синдрома характеризуется наличием аутоиммунной энтеропатии (профузной водянистой диареей), полиэндокринопатии (инсулинзависимого сахарного диабета, аутоиммунного тиреоидита и др.), поражения кожи и слизистых оболочек.

Пятая группа включает ПИД, связанные с нарушением **фагоцитоза**, которые могут быть обусловлены дефектами разных генов. ***Хроническая гранулематозная болезнь (Chronic Granulomatous Disease)*** характеризуется наличием генетических дефектов оксидантного комплекса (дефекты НАДФН-оксидазы), что ведет к нарушению образования кислородных радикалов и внутриклеточного киллинга бактериальных и грибковых микроорганизмов, а также к развитию гранулематозных осложнений. Наиболее частая форма хронической гранулематозной болезни связана с Х-хромосомой и обусловлена мутацией в гене CYBB, который кодирует белок gp91phox цитохрома b558; остальные формы имеют аутосомно-рецессивный тип наследования.

Первым проявлением этого заболевания у новорожденных может быть омфалит. Для хронической гранулематозной болезни характерны инфекции кожи, костей, лимфатических узлов, головного мозга, легких, желудочно-кишечного тракта, печени, часто с формированием абсцессов, вызванные в основном каталаза-продуцирующими микроорганизмами (*Staphylococcus aureus*, *Nocardia*, *Escherichia coli*, *Burkholderia*, *Mycobacterium tuberculosis*, и др.). Большую опасность для этих больных представляют инфекции, вызванные грибами (*Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Cladosporium species*, *Paecilomyces* и др.).

Наряду с инфекциями, характерной чертой данного иммунодефицита является гранулематозное воспаление, которое может возникать в полых органах, лимфатических узлах, коже, легких и

печени без течения инфекционного процесса. Развитие гранулем связано с дефицитом активных форм кислорода и увеличением активации инфламмасом и является проявлением гипервоспалительной реакции с высвобождением IL-1 β . Сложность диагностики гранулем заключается в том, что они не имеют специфических особенностей при инструментальных методах визуализации и диагностируются лишь при проведении биопсии соответствующих очагов. Диагноз хронической гранулематозной болезни подтверждается выявлением снижения продукции перекисных радикалов при оценке с помощью методов хемилюминесценции нейтрофилов и НСТ-теста, а также выявлением характерных мутаций.

Единственным радикальным методом лечения данного заболевания является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от аллогенного родственного или неродственного донора.

Описано несколько похожих форм ПИД, например, **синдром Джоба (Job Syndrome)** или синдром гипер-IgE, который характеризуется триадой: экзематозный дерматит, рецидивирующие инфекции кожи и легких. Наиболее распространенной является аутосомно-доминантная форма гипер-IgE-синдрома, обусловленная мутацией сигнального белка – активатора транскрипции STAT3, которая широко экспрессируется во всех типах тканей и является неотъемлемой частью трансдукции сигнала для нескольких цитокинов (IL-6, IL-10, IL-17, IL-22, IL-23 и др.).

Симптомы заболевания обычно появляются в первые недели жизни в виде гнойничковых или экземоподобных высыпаний на коже головы и лица, при биопсии может быть выявлен эозинофильный инфильтрат. Универсальной особенностью заболевания являются холодные абсцессы кожи, отличающиеся отсутствием покраснения и повышения местной температуры. Также при синдроме гипер-IgE часто возникает кожно-слизистый кандидоз. Рецидивирующие синопульмональные инфекции преимущественно бывают вызваны *Staphylococcus aureus*, реже *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Гнойный процесс в легких часто осложняется бронхоэктазами и образованием легочной кисты (пневматоцеле). Пневматоцеле могут заселять нитевидные плесневые грибы, такие как аспергиллы и др.

Синдром гипер-IgE является мультисистемным заболеванием, характеризующимся не только дефектами иммунной системы, но и изменениями соединительной ткани, скелета, головного мозга,

сосудистыми нарушениями (аневризмы, расширение и извитость артерий среднего калибра), развитием аномалий зубов. Нарушения опорно-двигательного аппарата включают гиперрастяжимость, остеопению, множественные переломы при легких травмах, сколиоз, который может быть значительно выраженным и требовать хирургического вмешательства. Почти у всех пациентов имеются отклонения в ротовой полости: множественные трещины на языке и слизистой рта, высокое куполообразное небо, фиброзное утолщение срединной линии твердого неба, часто наблюдается задержка выпадения молочных зубов. У этих больных характерные черты лица: широкие крылья носа, выступающие лоб и подбородок, грубая кожа и асимметрия лица.

При обследовании выявляют эозинофилию и повышение уровня сывороточного IgE (более 2000 МЕ/мл), который с возрастом может снижаться.

Дефекты лейкоцитарной адгезии типов I-III (*Leukocyte Adhesion Deficiency, LAD1, LAD2, LAD3*) связаны с нарушениями работы генов, кодирующих соответственно интегриновые молекулы, E-селектины и белки интегринового сигналинга. Клинически характерны бактериальные инфекции и замедление заживления ран.

Шестая группа ПИД включает **дефекты врожденного иммунитета** (менделевская предрасположенность к микобактериальным инфекциям, хронические кожно-слизистые кандидозы (врожденный дефект молекул IL-17A/C/F и рецепторов к ним), эпидермоплазия, предрасположенность к тяжелым вирусным инфекциям, дефицит TLR-сигнального пути и др. Заболевания шестой группы обусловлены дефектами врожденного иммунитета и сигнальных путей: вследствие нарушения синтеза интерферонов и иммуноглобулинов, изменения структуры Т-киллеров и других нарушений в зависимости от генетической поломки, значимо повышен риск тяжёлого течения микобактериальных, герпетических, грибковых и других инфекций.

Дефекты как минимум в 10 генах играют прямую или косвенную роль в блокировании передачи сигналов IFN γ и могут вызывать селективную предрасположенность к слабо вирулентным микобактериям окружающей среды и вакцине БЦЖ *Mycobacterium bovis*.

Система TLR сигналинга играет важнейшую роль в неспецифической защитной реакции организма человека при его первой встрече с патогеном. Кроме того, TLR участвуют в модуляции различных звеньев адаптивного иммунитета. В последние годы было показано, что генетически детерминированный дефект продукции или активности ряда молекул TLR-каскада (протеинов-адаптеров) может приводить к недостаточной защитной реакции и снижать противоинфекционную функцию системы TLR. Сравнительно недавно обнаружены генетические дефекты адаптерных белков, участвующих в проведении сигнала с **TLR**: interleukin-1-receptor associated kinase-4 (IRAK4), myeloid differentiation factor 88 (MyD88) и nuclear factor-κB essential modulator (NEMO). Данные дефекты проявляются в раннем детском возрасте тяжелыми гнойными инфекциями. Известные мутации гена NEMO затрагивают различные виды TLR. Дети с таким дефектом предрасположены к тяжелому течению широкого круга бактериальных и вирусных инфекций с раннего возраста, а также нередко имеют эктодермальную дисплазию. Общим клиническим признаком указанных генетических дефектов является сниженный системный ответ на инфекцию: отсутствие лихорадки, лейкоцитоза и увеличения концентрации острофазовых белков даже при инвазивном бактериальном процессе.

В отдельную **седьмую группу ПИД** выделены **аутовоспалительные синдромы (Autoinflammatory Disorders)** – это разнородная группа редких заболеваний, обусловленных дефектом или дисрегуляцией в системе врожденного иммунитета и характеризующихся повторяющимся или продолжающимся системным воспалением, мультиорганным поражением, нередко имитирующих ревматические и другие заболевания в отсутствие аутоиммунных или инфекционных причин. Их объединяет общий симптом – лихорадка, которая может носить как циклический, так и персистирующий характер в сочетании с другими проявлениями: кожными высыпаниями, неврологическими, мышечно-скелетными и другими. Данная клиника сопровождается выявлением маркеров острофазного воспалительного ответа: повышение СОЭ, уровня СРБ, фибриногена, сывороточного амилоида (в некоторых случаях 100-кратное увеличение) при отсутствии аутоантител и специфических аутореактивных клеток. Достаточно часто исходом заболевания является амилоидоз.

В основе аутовоспалительных синдромов лежат генетические дефекты различных звеньев механизма воспаления, которые приводят к нарушению регуляции воспалительного процесса и его продолжительному течению. Длительное, избыточное воспаление является серьезным повреждающим фактором, приводящим к деструкции тканей, истощению белково-синтетической функции, отложению амилоида и вторичному поражению внутренних органов. В 1999 году D. Kastner впервые дал название феномену самоактивации воспаления и ввел термин «аутовоспаление», а сами заболевания, в основе которых лежат идентичные механизмы, стали называться аутовоспалительными.

Среди аутовоспалительных синдромов выделяют болезни, имеющие наследственную *моногенную* природу.

- **Инфламмасоматии** (семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever), криопиринопатии (CAPS, Cryopyrin Associated Periodic Syndromes – это синдром Макла-Уэльса, семейная холодовая крапивница), гипер-IgD-синдром /дефицит мевалонаткиназы (HyperImmunoglobulinemia D-syndrome/Mevalonate Kinase Deficiency-syndrome), TRAPS-синдром (Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic Fever Syndrome) и другие). Понятие «инфламмасомные болезни» охватывает группу заболеваний, в основе которых лежит избыточная активация инфламмасом. Инфламмасомы представляют собой особые молекулярные комплексы, которые получают информацию от PAMP/DAMP и обеспечивают запуск механизмов врожденного иммунитета, в первую очередь, воспаления.

Генетические дефекты ведут к нарушению взаимодействия белков, отвечающих за нормальную работу инфламмасом, запускается процесс их ускоренного формирования. Инфламмасомы индуцируют каспаз-1-связанный ответ, который стимулирует избыточное превращение неактивной формы IL-1 β и IL-18 в активную форму этих цитокинов и их высвобождение, а также инициирует пироптоз (форма гибели клеток, объединяющая черты апоптоза и некроза). Активная молекула IL-1, взаимодействуя со своим собственным рецептором, вновь активирует каспазу через систему внутриклеточных мессенджеров, что приводит в выработке новой порции IL-1, в результате происходит активация врожденного иммунитета и развитие системного нерегулируемого воспалительного процесса.

• **Интерферонопатии I типа** являются генетически гетерогенной группой наследственных заболеваний, в основе патогенеза которых лежит дисрегуляция интерферонового пути I типа. К ним относят: синдром Айкарди–Гутьереса, спондилохондродисплазию, синдром SAVI, синдром Синглтона–Мертена, протеасом-ассоциированные аутовоспалительные синдромы (обусловлены нарушением функции протеасом) и другие.

• **Релопатии/убиквитинопатии** (отупления, синдром гап-лонедостаточности белка A20 и другие).

• Другие примеры аутовоспалительных заболеваний: синдром DITRA, синдром DIRA, обусловленные мутациями в генах, кодирующих белки-антагонисты двух цитокинов – IL36 и IL1 β соответственно; синдром Маджида (Majeed syndrome).

Также выделяют **мультифакториальные** аутовоспалительные заболевания с полигенным характером наследования предрасположенности, когда один или несколько генетических дефектов предрасполагают к их развитию, однако не являются истинно причинно-значимыми. К ним относят синдром PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis), системный ювенильный идиопатический артрит, болезнь Бехчета, подагру, хронический небактериальный остеомиелит и другие.

Диагностика аутовоспалительных заболеваний представляет сложную проблему, они являются «диагнозом исключения», окончательная верификация диагноза возможна только после проведения молекулярно-генетического исследования в специализированных лабораториях. Для лечения таких пациентов используют спектр препаратов, модулирующих те или иные звенья воспаления. Применяется таргетная терапия ингибиторами IL-1: анакинра (растворимый антагонист рецептора для IL-1), рилонацепт (фрагмент рекомбинантного рецептора, соединенный с добавочным белком рецептора к IL-1 и IgG к IL-1) и канакинумаб (полностью человеческие моноклональные антитела к IL-1 β). Разрабатываются и другие подходы к лечению ряда аутовоспалительных заболеваний, в частности, каспаза-1-ориентированная терапия. По мере создания и регистрации новых препаратов появятся и новые возможности для лечения данной группы пациентов.

Известны разнообразные варианты ПИД, связанные с нарушениями в работе **системы комплемента**, которые отнесены к **восьмой группе**.

Дефекты компонентов системы комплемента

Генетически детерминированная недостаточность белков начального этапа классического пути активации системы комплемента (C1q, C1r, C1s, C4, C2, и C3) проявляется как синдром, подобный системной красной волчанке. Дефицит C2 и C3 сопровождается повышенным риском инфекций, вызванных капсулообразующими бактериями. Дефекты терминальных белков комплементарного каскада (C5–C9) ассоциированы с рецидивирующими менингококковыми инфекциями.

Дефекты регуляции системы комплемента

Недостаточность регуляторных белков комплемента сопровождается гломерулонефритом, атипичным гемолитическим синдромом (пароксизмальная ночная гемоглобинурия), а также наследственным ангиоотёком.

Наследственный ангионевротический отек – хроническое заболевание, относящееся к группе ПИД, в большинстве случаев с аутосомно-доминантным наследованием, обусловленное снижением количества и/или функции белка, ингибирующего C1-компонент комплемента – C1-ингибитора. Снижение его концентрации или активности приводит к накоплению большого количества кининов, в частности, брадикинина, что приводит к дилатации, повышению сосудистой проницаемости и развитию ангиоотека. Данная форма ПИД может дебютировать в любом возрасте, в том числе и у взрослых, однако наиболее часто первые симптомы заболевания возникают в возрасте 6–10 лет.

Выделяют три клинически идентичных типа наследственного ангионевротического отека:

- ***первый тип*** – количественный дефицит C1-ингибитора, обусловленный мутациями, приводящими к нарушению синтеза или к деградации белка (примерно 85 % случаев заболевания);
- ***второй тип*** – функциональный дефицит C1-ингибитора, при котором количество белка в норме или повышено, однако он не функционирует должным образом;
- ***третий тип***, при котором функция и количество C1-ингибитора в норме, однако развивается полная клиническая картина ангиоотёка. Этот тип называют эстрогензависимым, так как у многих больных отмечена связь развития отека с высокой концентрацией эстрогена в сыворотке крови, выявляемой как у мужчин, так и у женщин.

Клиническая картина заболевания проявляется ангиоотёками различной локализации. Практически у всех пациентов наблюдаются рецидивирующие, асимметричные периферические отёки, для которых характерно медленное нарастание (в течение нескольких часов) и купирование симптомов (могут сохраняться до 2–4 суток). Наиболее часто они локализуются на верхних и нижних конечностях, на лице (губы, периорбитальная область), не сопровождаются крапивницей и зудом, но может быть маргинальная эритема (не возвышающиеся над поверхностью кожи высыпания розово-красного цвета, без зуда и шелушения, проходящие бесследно в течение нескольких часов – двух суток). Отеки плотные по консистенции (при надавливании не остается ямки), как правило, ограничены по площади, имеют беловатую окраску, возможно наличие покалывания, жжения, болезненности в месте отёка. Ярким диагностическим критерием является отсутствие у пациентов с наследственным ангиоотёком эффекта от антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов.

Второй по частоте симптом – абдоминальные отеки, которые нередко являются первым клиническим проявлением заболевания, что затрудняет постановку диагноза. Клиника может варьировать от дискомфорта до острой боли в области живота, что часто является причиной необоснованного хирургического вмешательства, так как симптомы имитируют клинику «острого живота». При этом также может наблюдаться рвота, вздутие, диарея/запор, резкая слабость. Отек слизистой кишечника может привести к непроходимости.

Потенциально фатальные отёки (гортани, языка, связочного аппарата и небной занавески) клинически проявляются нарушением дыхания и глотания, осиплостью голоса, дисфонией, страхом смерти, стридором и способны привести к асфиксии. При отеке слизистой мочевого пузыря возникает дизурия, анурия. Также возможно вовлечение в отек мозговых оболочек, слизистой внутреннего уха, что проявляется тошнотой, рвотой, головокружением, появлением менингеальных симптомов.

Отеки могут быть спровоцированы механической травмой, оперативным вмешательством, психоэмоциональным и физическим перенапряжением, острыми инфекциями, химическими и лекарственными веществами (прием эстроген-содержащих препара-

тов, антагонистов рецептора ангиотензина II, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента).

При лабораторном обследовании выявляют снижение количества и/или функции C1-ингибитора, а также снижение концентрации C4-компонента комплемента при нормальной или повышенной концентрации C3-компонента комплемента.

К препаратам для купирования обострений наследственного ангионевротического отека относятся: человеческий очищенный C1-ингибитор (Berinert P) и блокатор β_2 -рецепторов брадикинина - икатибант (Фиразир®) – лекарственный раствор для подкожного введения, помещенный в шприц, обеспечивает быструю помощь пациентам. Три группы препаратов рекомендованы для базисной терапии наследственного ангионевротического отека I, II типа: аттенуированные андрогены, концентрат ингибитора C1-эстеразы человека, ингибиторы фибринолиза.

В девятую группу входят **фенокопии первичных иммунодефицитов**. В нее объединяются заболевания, клинически сходные с ПИД, но не наследуемые, а приобретённые в процессе жизни. Они могут быть связаны с **соматическими мутациями** (криопиринопатии вследствие соматической мутации инфламмосомы NLRP3; лимфоцитоз с крупными гранулами – соматическая мутация в STAT3; аутоиммунный лимфопролиферативный синдром и RAS-ассоциированные аутоиммунные лейкопролиферативные болезни; гиперэозинофильный синдром – соматическая мутация в STAT5b).

Выделяют также фенокопии ПИД, ассоциированные с появлением **аутоантител**. Так, например, при формировании антител к C1-ингибитору развиваются приобретённые ангиоотеки, схожие по клинической картине с наследственным ангиоотечком. Также наблюдаются рецидивирующие инфекции кожи (при формировании аутоантител к IL-6); хронический кожно-слизистый кандидоз (образование аутоантител к IL-17 и/или IL-22); иммунодефицит с дебютом во взрослом возрасте, с чувствительностью к микобактериям вследствие наличия аутоантител к IFN- γ и другие. Работа над данной группой синдромов продолжается.

Клинические проявления ПИД очень разнообразны, однако во всех случаях ранняя диагностика и лечение помогают предотвратить тяжелые инфекции, развитие необратимых изменений внутренних органов, улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

Диагностика ПИД базируется в первую очередь на анализе истории заболевания и жизни больного, данных семейного анамнеза, клинических проявлений иммунной недостаточности и определении иммунного дефекта. Четкая верификация диагноза иммунодефицитного состояния зачастую представляет определенные трудности, требует динамического наблюдения больного и проведения специальных иммунологических и генетических исследований. Европейское общество по иммунодефицитам разработало протоколы ранней диагностики ПИД:

- анамнез заболевания, включая генеалогический;
- физикальный осмотр;
- данные общеклинического обследования;
- предварительный диагноз;
- иммунологическое обследование;
- верификация диагноза;
- молекулярно-генетическое обследование;
- заключительный диагноз.

Больные с ПИД проходят обследование и терапию в специализированных стационарах. Несмотря на это очень важная роль отводится врачам первичного звена. Именно эти специалисты могут первыми заподозрить наличие у пациента первичного иммунодефицита и начать диагностический поиск. Поэтому важна настороженность врачей различных специальностей в отношении ПИД. Для оптимизации диагностики Международное иммунологическое сообщество составило и распространило в различных странах **12 настораживающих признаков** у детей и взрослых, позволяющих заподозрить данную патологию. Ниже перечислены признаки, которые, согласно международным рекомендациям, должны настораживать в отношении ПИД у взрослых.

1. Частые гнойные отиты (не менее 3–4 раз в течение одного года).
2. Частые синуситы, протекающие в тяжелой форме.
3. Тяжелое течение бронхолегочной патологии с частыми рецидивами.
4. Повторные глубокие абсцессы кожи или внутренних органов.
5. Необходимость в длительной иногда внутривенной терапии антибиотиками для купирования инфекции (до 2 мес. и дольше).

6. Перенесенные не менее 2 раз глубокие инфекции, такие как менингит, остеомиелит, целлюлит, сепсис.
7. Атипичное течение гематологических заболеваний.
8. Атипичное течение аутоиммунных заболеваний.
9. Рецидивирующие системные инфекции, вызванные атипичными микобактериями.
10. Рецидивирующие оппортунистические инфекции (*Pneumocystis carinii* и др.).
11. Повторные диареи.
12. Наличие у родственников ПИД, ранних смертей от тяжелых инфекций или одного из вышеперечисленных симптомов.
Необходимо наличие двух и более признаков!

Двенадцатьстораживающих признаков ПИД у детей

1. Положительные данные о наследственном анамнезе по ПИД.
2. Восемь или более гнойных отитов в течение года.
3. Два или более тяжелых синусита в течение года.
4. Две или более пневмонии в течение года.
5. Антибактериальная терапия, проводимая более 2 месяцев, без эффекта.
6. Осложнения при проведении вакцинации ослабленными живыми вакцинами (БЦЖ, полиомиелит).
7. Нарушение переваривания в период грудного возраста, с наличием или без хронических поносов.
8. Рецидивирующие глубокие абсцессы кожи или органов.
9. Две или более генерализованные инфекции (менингит, остеомиелит, септический артрит, эмпиема плевры, сепсис).
10. Персистирующая кандидозная инфекция кожи и слизистых у детей старше 1 года.
11. Хроническая реакция трансплантат-против-хозяина, например, неясные эритемы у детей грудного возраста (рис. 1).
12. Рецидивирующие системные инфекции, вызванные атипичными микобактериями.

Наличие у пациента двух и более из этих признаков должно не толькостораживать, но и служить показанием для более внимательного осмотра и углубленного обследования.



Рис. 1. Эксфолиативный дерматит при трансплацентарной РТПХ
(Richard P. Usatine, Camille Sabella, Mindy Ann Smith, E.J. Mayeaux, Jr., Heidi S. Chumly, Elumalai Appachi. The Color Atlas of Pediatrics, 2015)

При подозрении на ПИД важную роль играет подробно собранный анамнез. Целью сбора иммунологического анамнеза является попытка установить наличие нарушений иммунной системы у конкретного больного; выявление врождённого или приобретённого характера этих нарушений; ориентировочная оценка нарушений в отдельных звеньях иммунной системы. Сбор *иммунологического анамнеза* у пациентов и их родителей при подозрении на ПИД имеет следующие особенности:

- случаи ранней смерти у родственников мужского пола;
- возраст начала первой и повторных инфекций;
- этиология, характер и локализация этих инфекций;
- потребность в антибиотиках и информация о том, какая терапия была эффективной;
- календарь прививок, наличие или отсутствие реакций и осложнений;
- сопутствующие болезни.

В диагностике первичных иммунодефицитов существенную помощь может оказать семейный анамнез. Среди известных в настоящее время ПИД описаны заболевания с X-сцепленным типом наследования (см. табл. 3). В этих семьях по материнской линии возможны указания на тяжелые заболевания или раннюю смерть мальчиков от инфекций дыхательной системы или желудочно-кишечного тракта. Наличие в семейном анамнезе смертей детей от тяжелых инфекционных заболеваний, а также наличие больных с диагнозом ПИД является фактором риска наличия данного заболевания у обследуемого больного. Отрицательный семейный анамнез не отвергает наличие у пациента первичного иммунодефицита.

При *клиническом осмотре* пациентов с подозрением на первичные иммунодефициты необходимо обращать внимание на следующие особенности:

- наличие стигм дисморфогенеза (например, синдактилий, грыж, эписпадий, крипторхизма и др.);
- локализация инфекций;
- симптомы дисбиозов в барьерных органах;
- лимфаденопатия;
- гепатоспленомегалия;
- сыпи;
- телеангиэктазии;
- неврологические расстройства.

Маркерами ПИД являются клинические синдромы: инфекционный; лимфопролиферативный; аутоиммунный; атопический; опухолевый.

Ведущее место в клинике ПИД занимает инфекционный синдром, который в той или иной степени наблюдается у большинства больных с ПИД и характеризуется проявлениями, отражающими имеющийся дефект в иммунной системе. Инфекционные заболевания у пациентов с ПИД имеют ряд особенностей.

Особенности инфекционного синдрома при ПИД:

- хроническое, рецидивирующее, затяжное течение инфекций, склонность к прогрессированию;
- часто тяжёлые, гипертоксические и необычно протекающие инфекции;
- мультифокальность (множественные поражения различных органов и тканей);
- полиэтиологичность (восприимчивость ко многим возбудителям одновременно), часто необычные, редкие возбудители;
- реактивация условно-патогенных (оппортунистических) микробов в барьерных органах;
- торпидные к стандартным схемам терапии, возобновление симптоматики при прекращении адекватной терапии;
- частое сочетание с неинфекционными синдромами.

Неинфекционные проявления, которые могут встречаться при ПИД:

- грубое отставание в физическом развитии;
- стигмы дисэмбриогенеза, пороки развития: микроцефалия, полидактилия, дисплазия лицевого скелета, пороки сердца и др.;

- лимфопролиферативный синдром: злокачественный (лимфомы и др.), доброкачественный (лимфаденопатия, тимомегалия);
- аутоиммунные расстройства;
- дерматологические проявления (экзема, эритродермия и др.);
- гематологические расстройства (тромбоцитопении, анемии);
- эндокринопатии;
- неврологические нарушения (в т.ч. прогрессирующая атаксия);
- онкологические заболевания;
- необычные проявления: пневматоцеле, рецидивирующие переломы;
- синдром дисбиоза барьерных органов;
- периодические лихорадки, сопровождающиеся лабораторными воспалительными изменениями.

Известно, что различные компоненты иммунной системы принимают неодинаковое участие в элиминации разных микроорганизмов. По характеру инфекционного процесса можно предварительно судить о том, какой компонент иммунной системы работает недостаточно.

- Тип возбудителя определяется характером иммунного дефекта:
- для дефектов антителообразования типична высоко патогенная устойчивая к антибактериальным препаратам инкапсулированная флора (стрептококк пневмонии, золотистый стафилококк, гемофильная палочка). Больные с преимущественно В-клеточными дефектами высокочувствительны к энтеровирусам. Энтеровирусные энцефаломиелиты протекают крайне тяжело и представляют серьезную угрозу для жизни;
 - у больных с комбинированными поражениями, преобладанием Т-клеточной недостаточности возбудителями являются не только бактерии, но также вирусы (вирусы герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейн–Барр и др.), грибы (*Candida albicans*), простейшие (*P. carinii*);
 - при фагоцитарных дефектах возбудителями являются стафилококки, грамотрицательные бактерии, *Candida albicans*, *Aspergillus*;
 - при дефиците компонентов комплемента возбудителями являются гноеродные бактерии и *Neisseria*.

Важным моментом в диагностике ПИД является наличие изменений у больного со стороны лимфоидной ткани. Возможна гипоплазия лимфоидной ткани, которая клинически проявляется гипоплазией миндалин и периферических лимфатических узлов.

При гиперплазии периферические лимфоузлы могут быть увеличены до размеров сливы или небольшого яблока, возможна нетипичная их локализация. У больных некоторыми формами ПИД выявляется гепатоспленомегалия. Основными проявлениями некоторые видов ПИД являются не столько инфекции, сколько аутоиммунные поражения органов, избыточная лимфопролиферация и неконтролируемое, хроническое воспаление. Частота развития онкологических проявления у данной группы пациентов в 100–200 раз выше, чем в популяции, и в зависимости от вида иммунодефицита может достигать 40 %. Наиболее часто у больных с ПИД встречаются лейкозы и лимфомы.

Для окончательной верификации диагноза необходимо проведение иммунологических тестов в специализированных лабораториях. Однако нередко простейшие лабораторные методы позволяют заподозрить ПИД уже на амбулаторном этапе обследования. Например, стойкая лимфопения (снижение количества лимфоцитов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$), особенно у детей младшего возраста, как правило, является признаком ПИД с поражением клеточного звена иммунитета. Значительное снижение γ -фракции глобулинов (менее 6 %) при проведении электрофореза общего белка свидетельствует о нарушениях синтеза IgG. Применение инструментальных методов (компьютерная и рентгенодиагностика, УЗИ) позволят диагностировать: изменение размеров тимуса, спленомегалию, охарактеризовать лимфоузлы и т.д.

Иммунологическое обследование (иммунный статус) назначается с учетом предполагаемых дефектов в иммунной системе. При необходимости назначается иммунологический мониторинг – проведение повторных иммунологических исследований на фоне или после проведенного лечения.

В настоящее время основные усилия направлены на создание и совершенствование молекулярно-генетических методов выявления ПИД в неонатальном и даже в пренатальном периодах. Например, скрининговое генетическое тестирование новорожденных с целью выявления методом количественной ПЦР кольцевых участков ДНК, формирующихся в процессе VDJ-рекомбинаций Т- и В-клеточных рецепторов (TREK и KREK), позволяет очень рано диагностировать тяжелые варианты ПИД. В развитых странах внедрение этого метода генодиагностики позволило перевести ТКИД из разряда фатальных болезней в группу предотвратимых.

В таблице 3 суммирована информация по молекулярным аномалиям, лежащим в основе различных форм первичного иммунодефицита.

Таблица 3

Молекулярные аномалии при первичных иммунодефицитах

<i>Локализация дефекта</i>	<i>Название</i>	<i>Молекулярная аномалия</i>	<i>Клинические проявления</i>
Комбинированный	Тяжёлый комбинированный иммунодефицит (ТКИД), X-сцепленный	Мутации в гене γ -цепи (CD132) рецепторов к IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-12, IL-13, IL-15 в Xq13.1-Xq13.3	Тяжёлые инфекции с момента рождения
Комбинированный	Ретикулярная дисгенезия (группа ТКИД)	Мутации в гене АК2 (митохондриальная аденилаткиназа-2) в 1p34	Тяжёлые инфекции с рождения, панцитопения
Комбинированный	Дефицит аденозин-деаминазы (группа ТКИД)	Мутации в гене ADA в 20q13.11, обусловленные токсическими метаболитами	Тяжёлые инфекции с рождения, поражения хрящей
Комбинированный	Дефицит HLA I (синдром «голых лимфоцитов», тип 1) (группа ТКИД)	Мутации в генах TAP1/TAP2 в 6p21.3	Тяжёлые инфекции с рождения
Комбинированный	Дефицит HLA II (синдром «голых лимфоцитов», тип 2) (группа ТКИД)	Мутации в генах Регуляторных факторов MHC2TA, RFXAP, RFX5, RFXANK в 19p12, 16p13, 13q14, 1q21.1-1q21.3	Тяжёлые инфекции с рождения
Т-клетки	Дефицит Т-клеток	Мутации в гене IL7R (α -цепь) в 5p13.2	Тяжёлые инфекции с рождения
Т-клетки и NK-клетки	Дефицит Т- и NK-клеток	Мутации в гене JAK3 в 19p13.1	Тяжёлые инфекции с рождения
Т-клетки	Дефицит CD3 γ или CD3 δ	Аномальная транскрипция CD3 γ или CD3 δ -цепей в 11q23	Тяжёлые инфекции с рождения

Т-клетки	Дефицит CD8 ⁺ Т-клеток	Мутации в гене ZAP-70 в 2q12	Тяжёлые инфекции с рождения
В-клетки	Х-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Bruton)	Мутации в гене Btk (брутоновская тирозинкиназа) в Xq21.3-q22	Тяжёлые инфекции на 1-м году жизни, синдром малабсорбции, гипотрофия, гипоплазия лимфоидной ткани, тяжёлый полиомиелит после вакцинации полиовакциной
В-клетки	Общий вариабельный иммунодефицит (ОВИН)	Разные мутации: (1) ген ICOS в 2q33; (2) ген TNFRSF13B в 17p11.2; (3) ген CD19 в 16p11.2; (4) ген TNFRSF13C в 22q13; (5) ген CD20 в 11q13; (6) ген CD81 в 11p и др. (всего 14)	Тяжёлые инфекции (в любом возрасте); диарея (лямблиоз, энтеровирусы); аутоиммунные расстройства; опухоли из гемопоэтических клеток
В-клетки	Гипер-IgM-синдром, Х-сцепленный	Мутации в гене CD40L (CD154) в Xq26	Оппортунистические инфекции; гиперплазия лимфоидных органов; нейтропения; тромбоцитопения; гемолитическая анемия; склерозирующий холангит
В-клетки	Селективный дефицит IgA	Мутация в гене IGAD1 (IgA-deficiency locus-1) в 6p21.3 и IGAD2 (IgA-deficiency locus-2) в 17p11	Инфекции на слизистых или их отсутствие, предрасположенность к атопии и аутоиммунным расстройствам

Смешанный	Синдром Wiskott-Aldrich	Мутации в гене WASP (протеин Wiskott-Aldrich) в Xp11.22-p11.23, что приводит к дефекту цитоскелета	Инфекции в раннем возрасте, тромбоцитопения; ранняя экзема; аутоиммунные расстройства; опухоли из кроветворных клеток
Нарушения ДНК	Синдром Di-George	ДНК-несущий протеин в 22q11.2 (частичная моносомия). Множественный эмбриональный дефект, приводящий к нарушению развития тимуса	Гипопаратироз (гипокальциемия и судороги с рождения); врожденные пороки сердца и лицевого скелета, гипоплазия тимуса
Нарушения ДНК	Атаксия телеангиэктазия (синдром Louis-Bar)	Мутация в гене фермента, подобного фосфатидил-инозитол-3'-киназам, в 11q22.3, что приводит к расстройству клеточного цикла и нестабильности хромосом	Инфекции, атаксия; телеангиэктазия; опухоли из кроветворных клеток; повышение α -фетопротеина
Нарушения ДНК	Синдром Nijmegen	Мутация в гене NBS1 в 8q21.3, кодирующем белок, который контролирует клеточный цикл и репарацию ДНК	Инфекции, микроцефалия, задержка роста, предрасположенность к опухолям
Нейтрофилы	Хроническая грануломатозная болезнь, Х-сцепленный вариант	Мутация цепи 91kD цитохрома b в Xp21.1	Инфекции, «холодные» абсцессы, грануломы с раннего возраста
Лейкоциты	Дефект лейкоцитарной адгезии, тип I	Мутация в CD18 в 21q22.3	Инфекции, замедление заживания ран, хронические язвы кожи, периодонтит

Лейкоциты	Дефект лейкоцитарной адгезии, тип II	Неспособность синтезировать сиалил Lewis (11p11.2)	Инфекции, замедление заживания ран, хронические язвы кожи, периодонтит, олигофрения
Лейкоциты	Дефект лейкоцитарной адгезии, тип III	Мутации в гене FERMT3 в 11q13.1, кодирующем внутриклеточный белок, который необходим для обратного сигнала с генома клетки на интегрины	Инфекции, замедление заживания ран, склонность к кровотечениям на слизистых
Комплемент	Дефицит C3	19p13.3-p13.2	Рецидивирующие пиогенные инфекции, повышенная восприимчивость к менингококковой инфекции
Комплемент	Наследственный ангионевротический отёк (дефицит C1-INH)	11q11-q13.1	Рецидивы ангиоотёков с манифестацией в подростковом и взрослом возрасте

***Информацию о мутациях в генах, лежащих в основе первичных иммунодефицитов, можно найти на сайте Online Mendelian Inheritance in Man® (OMIM) – www.omim.org.

Выявление молекулярно-генетического дефекта, лежащего в основе ПИД, позволяет однозначно установить диагноз, во многих случаях определить прогноз заболевания и тактику ведения конкретного пациента, а также проводить семейное консультирование других членов семьи. Знание клинико-иммунологических маркеров ПИД делает возможным раннюю диагностику этих состояний и своевременное начало адекватной терапии. Проведение необходимой терапии предупреждает развитие тяжелых и необратимых

нарушений, позволяет существенно улучшить качество жизни больных и прогноз ПИД.

Важнейшими событиями, приведшими к возможности полного излечения ПИД, стали разработка и совершенствование методов **трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)**. Успешно проведенное лечение ведет к полной коррекции иммунологического дефекта. Первые трансплантации осуществлены в 1968 г. Показания к ТГСК среди ПИД продолжают расширяться в связи с тем, что этот метод терапии сопровождается все большим процентом успешных исходов. Реальной альтернативой ТГСК в будущем может стать генная терапия. С начала 1990-х годов она была с успехом проведена нескольким десяткам больных с X-сцепленным ТКИН, синдромом Вискотта–Олдрича, дефицитом аденозиндезаминазы, однако для широкого внедрения этого метода необходимы дальнейшие исследования.

При невозможности полностью корригировать иммунологический дефект применяются методы поддерживающей терапии с использованием заместительной терапии; лечения инфекционных, аутоиммунных осложнений, лечения злокачественных образований и др. Выявление генетического дефекта и связанных с ним молекулярных путей предоставляет возможности для избирательного лечения биологическими препаратами при ряде ПИД. Наиболее частым вариантом **заместительной терапии** остается пожизненное введение препаратов внутривенных/подкожных иммуноглобулинов (см. главу 3). Иммуноглобулины для подкожного применения на сегодняшний день не зарегистрированы в России. Дети с первичными иммунодефицитами могут прививаться, но живые вакцины им противопоказаны.

2.2. Вторичные иммунокомпрометации

Вторичные иммунокомпрометации (вторичные иммунодефициты, ВИД) наблюдаются в практике большинства врачей разных специальностей почти ежедневно. Негативное воздействие неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов может приводить к дисфункциям иммунной системы, которые чаще имеют обратимый характер.

Основные факторы иммунокомпрометации:

- иммуотропные инфекции и интоксикации, например, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ);
- острый и хронический стресс;
- белковая, витаминная и микроэлементная недостаточность (особенно витамины D и C, микроэлементы Zn, Cu, Se);
- сахарный диабет;
- уремия;
- объёмные оперативные вмешательства, кровопотеря;
- ожоговая болезнь;
- удаление (утрата) иммунокомпетентных органов: аппендикса, миндалин, селезёнки, тимуса, отделов тонкого кишечника;
- терапия кортикостероидами, цитостатиками, лучевая терапия и диагностика (например, при онкопатологии, трансплантации, аутоиммунных болезнях);
- профессиональные и экопатогенные факторы (ионизирующая радиация, ксенобиотики и др.);
- ожирение, метаболический синдром;
- спорт высоких достижений.

В связи с многообразием причин и факторов формирования дисфункций иммунной системы унифицированной и общепризнанной классификации таких расстройств пока нет. В отечественной литературе по происхождению выделяют следующие формы вторичных иммунодефицитов [Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 1999]: индуцированная, приобретённая, спонтанная.

Индукцированная форма иммунодефицита возникает в результате конкретных причин, вызвавших ее появление: травм и хирургических вмешательств, ионизирующего излучения, цитостатической терапии, применения кортикостероидов, а также нарушений иммунитета, развивающихся вторично по отношению к основному заболеванию (диабет, заболевания печени, почек, злокачественные новообразования).

Приобретенная форма вторичных иммунодефицитов развивается на фоне иммуотропных инфекций, при которых поражаются клетки иммунной системы (например, ВИЧ поражает Т-хелперы, вирус Эпштейн–Барр – В-лимфоциты).

Спонтанная форма характеризуется отсутствием явной причины, вызвавшей нарушения в иммунной системе. Клинически

она проявляется в виде хронических, часто рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов различных локализаций, вызванных оппортунистическими или условно-патогенными микроорганизмами. Вполне возможно, что в эту группу, входят случаи, которые оцениваются как проявление вторичной иммунологической недостаточности, а в действительности они являются проявлением врожденных дефектов иммунной системы.

Вторичные иммунодефициты (вторичные иммунокомпрометации) – это не нозологическая форма, данный диагноз не представлен в МКБ 10-го пересмотра. Отдельно выделяют синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), как результат поражения иммунной системы ВИЧ. Вторичные иммунодефициты – это нарушения иммунной системы (транзиторные в большинстве случаев), которые развиваются в позднем постнатальном периоде у детей и взрослых, и не являются следствием какого-то генетического дефекта. Вторичные иммунокомпрометации – это, прежде всего, клиническое понятие, и это преобладающий тип иммунодефицитных состояний. Следует помнить, что транзиторные изменения параметров иммунной системы возможны у практически здоровых лиц, их выявление не всегда свидетельствует о наличии иммунодефицита.

Основные признаки вторичных иммунодефицитов:

- отсутствие генетического дефекта;
- возникновение иммунодефицита на фоне ранее нормально функционировавшей иммунной системы;
- исчезновение возникших нарушений иммунной системы после устранения причины;
- наличие клинических проявлений иммунодефицита у больного, прежде всего в виде острых гипертоксических, затяжных, хронических, рецидивирующих и повторных оппортунистических инфекций в разных органах и системах, резистентных к адекватной терапии, микст-инфекций; неадекватной температурной реакции и т.д.;
- отсутствие специфических и стабильных нарушений в иммунограмме;
- возможность достижения клинико-иммунологического эффекта при проведении адекватной терапии или спонтанное выздоровление.

Среди вторичных иммунодефицитов неутонченного характера (малых аномалий иммунитета) скрывается много состояний, с которыми некоторые люди встречаются очень часто. Это повторные простудные заболевания носоглотки у детей и взрослых, грибковые инфекции полости рта, кожи и половых органов, гнойничковые болезни кожи и лимфатических узлов, дисбиозы всех локализаций, бактериальный вагиноз, проявления герпесвирусных инфекций, чаще простого герпеса, длительная необъяснимая субфебрильная температура и др.

Синдром частых респираторных инфекций у детей развивается в связи с незрелостью мукозального иммунитета носоглотки, сниженной способностью развивать ответ на Т-независимые антигены инкапсулированных бактерий и инактивировать эти патогены, в частности, из-за недостаточного количества зрелых В-клеток и В-клеток памяти, а также дефицита IgA. Также у детей раннего возраста отмечаются анатомо-физиологические предпосылки к частым респираторным инфекциям: узость носовых ходов и бронхов, обильное лимфо- и кровоснабжение слизистых и интерстициальной ткани дыхательных путей, слабая развитость мышечного аппарата бронхов, более выраженное их спадение на выдохе, рыхлость межальвеолярной соединительной ткани.

Период частых инфекций (при всем разнообразии протекания его у отдельных детей) в целом – неизбежный этап развития нормального ребенка, преодолеваемый большинством детей без всяких отрицательных последствий по мере созревания сопротивляемости (в том числе приобретения иммунологического опыта) и отработки навыков гигиены. Частота ОРЗ до 8 раз в год не является патологией, и дефектов иммунной системы у таких детей нет.

Эволюция клинических проявлений у детей с частыми ОРЗ

Неосложненные инфекции у детей раннего возраста, особенно в период адаптации к детскому коллективу, неизменно имеют благоприятную эволюцию – спустя некоторое время (обычно 2–3 года) дети перестают часто болеть. Такие состояния не являются проявлением иммунной недостаточности и не оказывают отрицательного воздействия на становление иммунитета у ребенка: напротив, после перенесенных неосложненных инфекций дети во многих случаях приобретают устойчивость к конкретному возбудителю. Также показано для пациентов из семей с атопией, что ранние респираторные инфекции обладают протективным эффек-

том в отношении бронхиальной астмы. У многих детей с частыми ОРЗ в возрасте от 2–5 лет часто обнаруживают гипертрофию небных миндалин, что является физиологичным. У большинства детей после 5 лет наблюдается регрессия аденоидов. В связи с риском перемещения аллергического или воспалительного процесса в нижележащие отделы дыхательных путей, аденотомия должна проводиться только при сопутствующих веских показаниях: снижение слуха, частые отиты и др.

У взрослых этот синдром развивается на фоне хронического стресса и в связи с воздействием неблагоприятных мукотропных факторов. Синдром частых респираторных инфекций широко распространён и требует комплексного лечебно-профилактического подхода, поскольку его осложнениями могут быть пневмонии, кистозные образования в ЛОР-органах и бронхэктазы в нижних дыхательных путях, а также расстройства со стороны сердца, почек и центральной нервной системе.

От 20 % до 40 % случаев «частых респираторных инфекций» связаны с аллергией и очень важно максимально раннее выявление пациентов с аллергическими заболеваниями и выделение их из группы больных с частыми респираторными инфекциями. Требуется дифференцированный подход при определении этиологии патологического процесса. Клинические симптомы острых респираторных инфекций сходны с симптоматикой аллергических заболеваний. Склонность к частым респираторным инфекциям затяжного характера и устойчивым к стандартным методам терапии позволяет заподозрить аллергию. Сложность дифференциальной диагностики еще и в том, что у пациентов с аллергией чаще регистрируются ОРЗ, в связи с преобладанием Th2-ответа и дефицита противовирусного Th1-ответа. Аллергия и инфекция также взаимно потенцируют друг друга.

Герпетические инфекции в фазе реактивации – это яркий показатель вторичной иммунокомпрометации. Для α -герпесвирусов: *Herpes simplex virus 1 (HSV-1)*, *Herpes simplex virus 2 (HSV-2)*, *Varicella zoster virus (VZV)* – характерны нейро- и эпителиотропность, быстрый рост, длительное латентное пребывание в чувствительных спинальных ганглиях спинного мозга. При реактивации они вызывают везикулёзную сыпь на эритематозном фоне на коже и слизистых рта, носа и половых органов, очень редко – тяжёлый герпетический энцефалит. Опоясывающий герпес – пора-

жение кожи по ходу междрёберных нервов с сильным болевым синдромом – типичное проявление реактивации VZV.

Для β -герпесвирусов *Cytomegalovirus (CMV)* и *Human herpes virus 6 (HHV-6)* характерны нейро-, лимфо- и эпителиотропность, медленный рост, латентное пребывание в слюнных и других экзокринных железах и почках (CMV), миелоидных клетках. При реактивации CMV возможны длительный субфебрилитет, поражение некоторых внутренних органов и глаз; CMV относится к группе тератогенных инфекций и является опасным инфектом при пересадке органов. Реактивация HHV-6 приводит к хронической фибромиалгии и, вероятно, синдрому хронической усталости.

Для γ -герпесвирусов *Epstein-Barr virus (EBV)* и *Human herpes virus 8 (HHV-8)* характерны лимфо- и эпителиотропность, латентное пребывание в лимфоидной ткани. При реактивации эти вирусы являются потенциально онкогенными. При реактивации EBV развиваются длительный субфебрилитет, лимфаденопатия, рост волосатоклеточных лейкоплазий во рту и мочеполовых органах; EBV может способствовать возникновению ходжкинских, неходжкинских лимфом и карцином. Реактивация HHV-8, как правило, связана с ВИЧ-инфекцией.

Грибковые инфекции поражают кожу и слизистые и также являются ярким показателем вторичной иммунокомпрометации. Наиболее часто происходит реактивация *Candida albicans*, которая протекает в форме афтозного стоматита, фаринго- и отомикоза, кандидозного кольпита, реже – кандидозного дерматита. Рост мицелия выявляется лабораторными методами, но иногда замечен невооружённым глазом. Грибковые инфекции характеризуются рецидивирующим течением, отсутствием ярких симптомов и необходимостью длительного лечения.

Гнойничковые инфекции кожи и лимфатических узлов вызываются реактивацией гноеродных кокков, в частности *Staphylococcus aureus*. Они могут протекать в виде острого и рецидивирующего фурункулёза, гидраденита, панарициев, гнойного лимфаденита и даже абсцессов. К этой же группе можно отнести послеоперационные гнойно-септические осложнения.

Главным инструментом лечения состояний, возникших на основе вторичных иммунокомпрометаций, является иммунокоррекция – назначение **иммуномодуляторов** (см. главу 3). Также требуется этиотропная терапия.

2.3. ВИЧ-инфекция и СПИД

Вирус иммунодефицита человека (Human Immunodeficiency Virus, HIV) были открыты Нобелевскими лауреатами 2008 г. L.A. Montagnier и F. Barré-Sinoussi. Большую роль в открытии вируса сыграл также R.C. Gallo. Последовательно были идентифицированы ВИЧ-1 и ВИЧ-2. ВИЧ передаётся через незащищённый сексуальный контакт, переливание инфицированной крови, использование общих шприцев, а также от матери к ребёнку во время беременности, родов и кормления.

Ключевыми популяциями с повышенной чувствительностью к ВИЧ являются: 1) работники сексуального бизнеса; 2) люди, употребляющие инъекционные наркотики через общие шприцы; 3) мужчины, практикующие сексуальные контакты с мужчинами; 4) трансгендеры; (5) мужчины, не использующие презервативы при рискованных сексуальных контактах; 6) необрезанные мужчины. В настоящее время ВИЧ распространён повсеместно, но за пандемию ответственен ВИЧ группы М.

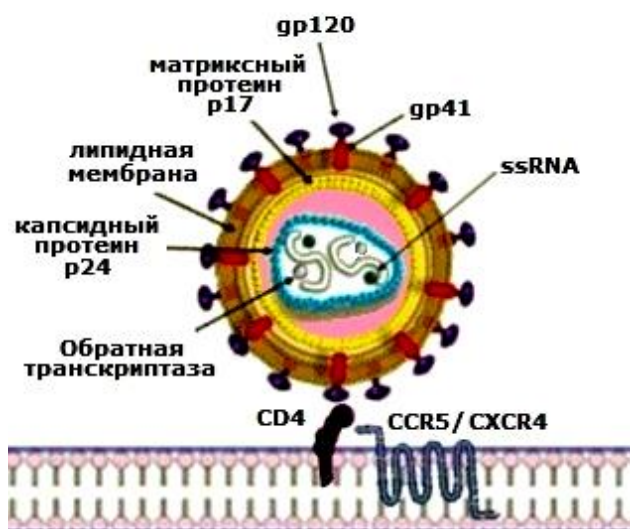


Рис. 2. Связывание ВИЧ с CD⁺ Т-клеткой

ВИЧ инфицирует хелперные CD4⁺ Т-клетки и макрофаги и постепенно приводит к разоружению иммунной системы и утрате способности к адаптивным иммунным ответам. Когда число CD4⁺ Т-клеток снижается до **200 клеток/μL**, появляются клинические симптомы, включая неконтролируемые и необычные инфекции, рост опухолей, потерю веса и др. Это состояние принято называть синдромом вторичного иммунодефицита (СПИД) (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS).

ВИЧ относится к односпиральным РНК-ретровирусам, содержащим обратную транскриптазу (reverse transcriptase), два поверхностных гликопротеина gp120 и gp41, матриксный протеин p17, капсидный протеин p24, двухслойную липидную мембрану и другие протеины (рис. 2). К необходимым ферментам относят

также протеазу R, RNase H и интегразу. Поверхностные гликопротеины позволяют вирусу связаться с молекулой CD4+ и мембраной клетки. В процессе слияния также участвуют два корецептора на Т-клетке – CCR5 и CXCR4, являющиеся хемокиновыми рецепторами. Капсидный протеин р24 способствует проникновению вирусной РНК в ядро клетки и её обратной транскрипции. Обратная транскриптаза превращает односпиральную РНК в двуспиральную ДНК. Внутри клетки ВИЧ сохраняется в двух формах: интактная вирусная частица с односпиральной РНК и интегрированная в геном клетки двуспиральная ДНК (провирусная ДНК). Провирусная ДНК использует клетку хозяина для транскрипции и трансляции, а матриксный протеин р17 помогает ВИЧ в репликации и входе в оболочку нового вириона.

ВИЧ-инфекция является медленной инфекцией. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) рекомендует выделять несколько стадий ВИЧ/СПИД (табл. 4).

Таблица 4

Стадии ВИЧ-инфекции

<i>Стадия</i>	<i>Клинические симптомы</i>
Первичная ВИЧ-инфекция	Нет симптомов; Острый ретровирусный синдром по типу ОРЗ
Клиническая стадия 1	Нет симптомов; Персистирующая генерализованная лимфаденопатия
Клиническая стадия 2	Умеренная потеря веса (< 10 %); Рецидивирующие респираторные инфекции (синусит, тонзиллит, средний отит и фарингит); Инфекция <i>Herpes Zoster Virus (HZV)</i> ; Ангулярный хейлит; Рецидивирующий язвенный стоматит; Пиодермия с зудом; Себорейный дерматит; Онихомикоз
Клиническая стадия 3	Необъяснимая тяжёлая потеря веса (> 10 %); Необъяснимая хроническая диарея > 1 месяца; Необъяснимые интермиттирующие или постоянные подъёмы температуры > 1 месяца (> 37,6 °C,); Персистирующий стоматит, вызванный <i>Candida albicans</i>
	Волосатоклеточная оральная лейкоплакия (<i>Epstein–Barr Virus, EBV</i>); Лёгочный туберкулёз; Тяжёлые бактериальные инфекции (пневмония, эмпиема,

	пиомиозит, остеомиелит, менингит, бактериемия и др.); Острый язвенно-некротический стоматит, гингивит или периодонтит; Необъяснимая анемия (гемоглобин < 80 g/L); Нейтропения (нейтрофилы < 500 клеток/μL); Хроническая тромбоцитопения (тромбоциты < 50.000 клеток/μL)
Клиническая стадия 4	Пневмония, вызванная <i>Pneumocystis carini</i>; Тяжёлая рецидивирующая бактериальная пневмония; Хроническая <i>Herpes Simplex Virus (HSV)</i>-инфекция (оролабиальный, генитальный или аноректальный герпес > 1 месяца или висцеральный герпес любой локализации); <i>Candida albicans</i>-инфекция пищевода, трахеи, бронхов и лёгких; Внелёгочный туберкулёз; Саркома Kaposi (Type 8 Human Herpes Virus, HHV-8); <i>Cytomegalovirus (CMV)</i>-инфекция (ретинит или другой локализации); <i>Toxoplasma gondii</i>-инфекция ЦНС; ВИЧ-энцефалопатия; Экстрапульмональная <i>Cryptococcus</i>-инфекция (включая менингит); Диссеминированный атипичный туберкулёз (<i>M. bovis</i> и др.); Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия; Хронический криптоспоридиоз (с диареей); Хронический изоспориаз, вызванный <i>Isospora belli</i>; Диссеминированный микоз (гистоплазмоз, коксидиомикоз, пенициллиноз и др.); Рецидивирующая нетифозная бактериемия, вызванная <i>Salmonella</i>; Лимфома (церебральная или В-клеточная неходжкинская); Инвазивная карцинома шейки матки; Атипичный диссеминированный лейшманиоз; Симптоматическая ВИЧ-ассоциированная нефропатия; Симптоматическая ВИЧ-ассоциированная кардиопатия; Реактивация американского трипаносомоза (менингоэнцефалит или миокардит)

Эффективной вакцины против ВИЧ пока не разработано. Современная химиотерапия ВИЧ-инфекции носит комбинированный характер. Существует 6 различных классов антиретровирусных средств:

- нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы;
- ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы;
- ингибиторы протеазы;
- ингибиторы интегразы;
- ингибиторы слияния;
- ингибиторы проникновения.

Высокоактивная комбинированная ретровирусная терапия в наше время способна уменьшить заболеваемость и смертность при ВИЧ/СПИД. Однако существует и проблема постепенной утраты чувствительности ВИЧ к действию некоторых антиретровирусных препаратов.

Глава 3

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

Иммуотропная терапия – это метод лечения, направленный на устранение или уменьшение симптомов, обусловленных нарушениями в системе иммунитета. С этой целью используют иммуотропные препараты – это препараты, у которых лечебный эффект связан с их преимущественным (или селективным) действием на иммунную систему. На российском фармацевтическом рынке присутствует большое число иммуномодуляторов и перечень их с каждым годом продолжает расширяться, но далеко не все они прошли рандомизированные многоцентровые плацебоконтролируемые двойные слепые исследования в соответствии с требованиями GCP (Good Clinical Practice), поэтому в большинстве случаев невозможно дать обоснованные рекомендации по их применению. Выбор иммуномодулирующих препаратов должен быть основан на понимании механизмов действия препаратов, доказанной эффективности и безопасности.

Общие принципы назначения иммуотропных препаратов:

- основное показание к проведению иммуотропной терапии – наличие клинических проявлений иммунодефицита;
- применение иммуопрепаратов целесообразно проводить под контролем оценки иммунного статуса;
- иммуотропные препараты назначают в комплексной терапии с другими препаратами; в острый период одновременно с антибиотиками, противогрибковыми или противовирусными средствами;
- принцип индивидуального подхода: выбор препаратов осуществляется с учетом характера возбудителя (бактерии, вирусы, грибки), особенностей нозологических форм пациента, его возраста, стадии процесса, сопутствующих заболеваний;
- изменение какого-либо параметра иммунитета у практически здорового человека не является основанием для назначения ему иммуномодулирующей терапии.

Цели иммунотерапии:

- стабилизация хронических процессов (снижение частоты и тяжести обострений);
- замедление прогрессирования хронических заболеваний, предотвращение развития возможных осложнений и увеличение длительности периодов ремиссии;
- повышение эффективности этиотропной противомикробной терапии;
- улучшение качества жизни пациентов с иммунопатологией.

В клинической практике применяются *специфические* и *неспецифические* варианты иммунотропной терапии. Специфические методы, например, вакцинация и введение специфических иммуноглобулинов и сывороток, направлены на регуляцию иммунного ответа только в отношении определенного антигена и/или конкретных групп антигенов. К неспецифическим методам относится терапия с использованием большинства иммунотропных препаратов.

Любой иммунотропный препарат, избирательно действующий на соответствующий компонент иммунитета (фагоцитоз, клеточный или гуморальный иммунитет), будет в той или иной степени воздействовать на другие компоненты иммунной системы. Воздействие на один механизм иммунной системы может привести к каскаду изменений во всех ее звеньях. Не все механизмы действия данных препаратов до конца изучены.

Учитывая это положение, тем не менее можно выделить ведущие направления фармакологического действия основных иммунотропных препаратов, относящихся по представленной классификации к различным группам.

А. По происхождению

1. Микробного происхождения (включая пробиотики)
2. Экстракты и продукты иммунных органов и клеток человека и высших животных, иммуноглобулины
3. Экстракты и продукты из низших животных и растений
4. Синтетические и рекомбинантные препараты

Б. По преимущественному спектру действия:

1. На Т-систему
2. На В-систему (включая иммуноглобулины)
3. На естественный иммунитет
4. На клеточную кооперацию (цитокины и их индукторы)

В. По направленности действия

1. Иммуностимуляторы
2. Иммунодепрессанты

Иммуномодуляторы обладают следующими механизмами действия:

- Паттерноподобное действие – активация факторов естественного иммунитета (фагоцитоза, комплемента, NK-клеток и др.) без формирования иммунологической памяти.
- Вакциноподобное действие с формированием иммунологической памяти против некоторых патогенов.
- Активация/блокада отдельных рецепторов (сигнальных молекул) с влиянием на соответствующие функции и процессы в иммунной системе (пролиферация клеток, метаболизм, миграция, секреция цитокинов и др.).
- Заместительное действие (иммуноглобулины, цитокины).
- Противовоспалительное действие за счёт подавления активности некоторых цитокинов, антиоксидантного действия и т. д.
- Другие эффекты.

Наиболее широко распространёнными иммуномодуляторами, имеющими солидный опыт клинической апробации, являются только несколько препаратов, в то время как в России имеется проблема избыточности назначения разнообразных препаратов с иммуностимулирующим действием. Многие из этих препаратов не имеют достаточного опыта клинической апробации, а некоторые признаны устаревшими в мире.

Способы введения иммуномодуляторов:

- парентеральный (в/в, в/м/, п/к и др.);
- внутрь;
- ректальный, вагинальный;
- внутрь лимфатических узлов;
- местный (кожа, нос, конъюнктивы и др.);
- экстракорпоральный (клеточная терапия).

МУКОЗАЛЬНЫЕ АУТОВАКЦИНЫ

Мукозальная аутовакцина 2-го поколения **рибомунил** (рис. 3) представляет собой антигенный экстракт из 4-х условных респираторных патогенов: *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*,



Рис. 3. Рибомунил

H. influenzae. Препарат стимулирует: 1) образование специфического IgA и формирование иммунологической памяти к данным микробам на 1,5 года; 2) локальные факторы естественного иммунитета (фагоцитоз, интерферонпродукцию), 3) образование неспецифического секреторного IgA.

Показания: рецидивирующие инфекции ЛОР-органов и респираторного тракта (хронический бронхит, затяжная пневмония), бронхиальная астма, дополнение к аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ).

Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату, с осторожностью при аутоиммунных расстройствах, возраст до 6 месяцев.

Побочные эффекты: гиперсаливация, субфебрилитет.

Режим дозирования (рис. 4): по 1 дозе 0,75 (3 маленькие таблетки = 1 большая таблетка = 1 пакетик) утром натощак, циклами по 4 дня в неделю: 1-й месяц — 3 цикла, последующие 4 месяца — по 1 циклу в начале каждого месяца (рис. 4). Курс повторяется 1 раз в 1,5–2 года.

1-й месяц								Последующие 5 месяцев						
1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14		8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21		15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28		22	23	24	25	26	27	28
29	30	31						29	30	31				

Рис. 4. Схема назначения рибомунила



Рис. 5. Исмиген

Исмиген, мукозальная вакцина 2-го поколения (рис. 5). Содержит лиофилизированные экстракты (паттерны) и сохранившиеся в связи с новой технологией лизиса под давлением антигены 8 видов условных респираторных патогенов: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*,

Klebsiella pneumoniae, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae* B, *Neisseria catarrhalis*. Стимулирует: 1) образование специфического и неспецифического IgA и формирование иммунологической памяти к данным микробам на 1,5 года; 2) локальные факторы естественного иммунитета (макрофагальный фагоцитоз, интерферонопродукцию, активность NK-клеток); подавляет активность IL-4 и образование IgE.

Показания: рецидивирующие инфекции ЛОР-органов и респираторного тракта (хронический бронхит, затяжная пневмония), аллергический ринит, бронхиальная астма, дополнение к аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ).

Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату, возраст до 3 лет, беременность, лактация.

Побочные эффекты: гиперсаливация, субфебрилитет.

Режим дозирования: по 1 таблетке внутрь путём растворения во рту, натошак, циклами по 10 дней каждого из 3-х последующих месяцев. Курс можно повторить ещё 1 раз в течение данного года.

Уро-Ваксом – мукозальная аутовакцина 1-го поколения (рис. 6), которая представляет собой экстракт («паттерны») из 18 штаммов *E. coli*. Стимулирует факторы естественного иммунитета в урогенитальных путях, включая секреторный IgA.



Показания: хронические инфекции урогенитального тракта у детей, мужчин и женщин, включая бактериальный вагиноз.

Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты: незначительные желудочно-кишечные расстройства, кожные аллергические реакции,

изредка – субфебрилитет в начале приёма.

Режим дозирования: по 1 капсуле внутрь утром, натошак, циклами по 10 дней каждого из 3-х последующих месяцев. Курс можно повторить ещё 1 раз в течение данного года. В особо упорных случаях принимать 3 месяца непрерывно.



Рис. 7. Стривак

Стривак (рис. 7) содержит лиофилизированные экстракты (паттерны) и антигены 5 видов условных урогенитальных патогенов: *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*. Стимулирует мукозальные факторы естественного иммунитета, образование sIgA и формирование иммунологической памяти к данным микробам на 1,5 года.

Показания: хронический цистит, уретрит, пиелонефрит, бактериурия невыясненной этиологии.

Противопоказания: острая стадия инфекций мочевыводящих путей, активный туберкулёз, тяжёлые соматические болезни, онкологические заболевания, аутоиммунные расстройства, индивидуальная непереносимость, беременность, лактация, возраст менее 5 лет.

Побочные эффекты: боль, покраснение и отек в месте укола, повышение температуры, общее недомогание, припухание региональных лимфатических узлов, аллергическая реакция, обострение герпетических инфекций.

Режим дозирования: Вводится внутримышечно по 0,5 мл, предварительно растворяя в прилагаемом растворителе, числом три инъекции с интервалом 1–2 недели. Через 1 год рекомендуется введение 1 инъекции бустер-стривак.

ЭКСТРАКТЫ ИЗ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ ОРГАНОВ ЖИВОТНЫХ

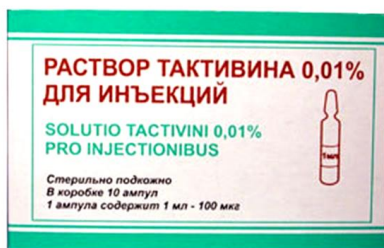


Рис. 8. Тактивин

Тактивин – белковый экстракт из тимуса крупного рогатого скота (рис. 8), который оказывает: 1) стимулирующее действие на Т-лимфопоэз и функциональную активность Т-клеток; 2) мягкое активирующее действие на NK-клетки и интерфероны; 3) гепатопротективный эффект.

Показания: хронические внутриклеточные инфекции и состояния на фоне Т-дефицита, лучевая и химиотерапия у онкологических пациентов, хронический стресс, профилактика послеоперационных осложнений.

Противопоказания: беременность, атопическая бронхиальная астма, возраст до 6 мес.

Побочные эффекты: нет.

Режим дозирования: по 1 мл 0,01 % раствора подкожно 1 раз в день в течение 7 дней, затем ещё 3 инъекции 1 раз в неделю. Особенностью является быстрая тахифилаксия.

ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

Поколения иммуноглобулинов:

1-е поколение

Иммуноглобулин человека

Имуновенин

2-е поколение

Сандоглобулин

Хумаглобин

Интраглобин

3-е поколение

Пентаглобин

Габриглобин

4-е поколение

Октагам

Кьютаквиг (рис. 9)

Эффекты иммуноглобулинов:

1. Связывание токсинов
2. Связывание провоспалительных цитокинов
3. Усиление эффектов β -лактамных антибиотиков

Показания к назначению:

1. Первичные и вторичные иммунодефициты (сепсис, тяжёлые инфекции) – заместительная терапия
2. Невынашивание беременности
3. Аутоиммунные болезни

Проблемы иммуноглобулинотерапии:

1. Вирусная безопасность
2. Образование аутоантител к IgA
3. Высокая стоимость лечения

Новые препараты иммуноглобулинов характеризуются более высокой биологической безопасностью, возможностью подкожного введения.



Рис. 9. Кьютаквиг

Показания: синдромы первичных иммунодефицитов с недостаточностью антител, вторичная гипогамма-глобулинемия при лимфолейкозе, миеломной болезни, пересадке гемопоэтических стволовых клеток.

Противопоказания: повышенная чувствительность, особенно при наличии аутоантител к IgA.

Побочные эффекты: гриппоподобный синдром, различные расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем, кожная сыпь.

Режим дозирования: препараты вводятся каждые 3–4 недели. Доза зависит от претрансфузионного уровня иммуноглобулинов и состояния пациента.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Полиоксидоний (азоксимера бромид) – синтетический вы-



Рис. 10. Полиоксидоний

сокомолекулярный иммунопрепарат; активирует: 1) моноцитарно-макрофагальную систему, включая секрецию иммуностимулирующих цитокинов (что усиливает последующие иммунные ответы), 2) активность НК-клеток, 3) антителообразование, а также имеет 4) антиоксидантное, мем-

браностабилизирующее и детоксическое действие (рис. 10).

Показания: острые и хронические инфекции на фоне вторичного иммунодефицита: бактериальные (гнойно-септические инфекции, фурункулёз, хронический бронхит); внутриклеточные (герпетические, хламидиоз), осложнённый атопический дерматит, вторичные иммунодефициты на фоне терапии аутоиммунных болезней, лучевая и химиотерапия у онкологических пациентов.

Противопоказания: беременность, лактация, повышенная чувствительность, возраст до 6 месяцев.

Побочные эффекты: болезненность в месте введения.

Режим дозирования: *при хронических инфекциях* по 6 мг внутримышечно в физиологическом растворе (воде для инъекций) или в виде свечей по 12 мг через день и реже; на курс 5–10 введений. *При острых инфекциях* по 6 мг внутримышечно или внутривенно ежедневно (3 дня), затем продолжить как при хронических.

Циклоферон (меглумина акридонацетат) – синтетический индуктор интерферонопродукции (рис. 11).



Рис. 11. Циклоферон

Показания: вирусные и внутриклеточные инфекции, бактериальные и грибковые инфекции на фоне иммунодефицитов, нейроинфекции, коллагенозы, дегенеративно-дистрофические болезни суставов, вторичные иммунодефициты на фоне терапии аутоиммунных болезней.

Противопоказания: гиперчувствительность к препарату, декомпенсированный цирроз печени, беременность, лактация, возраст до 4-х лет.

Побочные эффекты: аллергические реакции.

Режим дозирования: по 2 мл (1 амп.) внутримышечно через день (всего 7–12 инъекций); по 2–4 таблетки 1 раз в 5 дней в течение 2,5 месяцев.

РЕКОМБИНАНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Виферон – рекомбинантный интерферон- α_2 человека с витаминами Е и С, имеющий противовирусное, противоопухолевое, противовоспалительное действие.



Рис. 12. Виферон

Показания: острые и хронические вирусные и другие внутриклеточные инфекции, герпетический стоматит, глоссит, хейлит, урогенитальные инфекции у беременных женщин, хронические гепатиты, инфекционно-воспалительные болезни новорождённых (рис. 12).

Противопоказания: повышенная чувствительность к маслу какао.

Побочные эффекты: температурная реакция.

Режим дозирования: по 150.000 ME–500.000 ME (дети) и 1.000.000 ME – 3.000.000 ME (взрослые) в форме свечей 1–2 раза в день циклами по 10 дней; продолжительность курса от 1 месяца до 12 месяцев.

Недостатки интерферонотерапии

1. Гриппоподобный синдром.
2. Аллергические реакции.

3. Утрата эффекта в связи с образованием блокирующих антител при длительной терапии.

4. Высокая стоимость лечения.

Преимущества индукторов интерферонов

1. Выработка собственных интерферонов.

2. Реже побочные реакции.

3. Более низкая стоимость лечения.



Рис. 13. Ронколейкин

Ронколейкин – рекомбинантный IL-2 человека; стимулирует пролиферацию большинства клеток в ходе иммунных ответов, активирует NK-клетки и цитотоксические CD8+Т-клетки (рис. 13).

Показания: септические состояния, тяжёлые вирусные инфекции, ожоговая болезнь, злокачественные новообразования.

Противопоказания: гиперчувствительность к препарату, аллергия на дрожжи, беременность, аутоиммунные болезни, тяжёлые сердечно-сосудистые болезни.

Побочные эффекты: гриппоподобный синдром.

Режим дозирования: внутривенно капельно 0,5–1,0 г (500.000–1.000.000 МЕ) в 400 мл физиологического раствора со скоростью 1–2 мл/мин (в течение 4–6 ч) 3 раза в неделю. Может вводиться подкожно, внутримышечно, местно.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ



Рис. 14 Сквален

Сквален является углеводородной субстанцией (с известной формулой), получаемой из печени глубоководных акул, также содержится в амарантовом масле (рис. 14). Обладает следующими свойствами: 1) активация факторов естественного иммунитета в МАЛТ, адъювантная способность, 2) улучшение микроциркуляции и торможение образования атеросклеротических бляшек, 3) гепатопротективная, антиоксидантная, канцеропротективная активность.

Показания: рецидивирующие условно-патогенные инфекции слизистых оболочек,

повышенная свёртываемость крови, в комплексе лечения сердечно-сосудистых заболеваний, болезней печени и онкопатологии.

Противопоказания: склонность к кровотечениям, индивидуальная непереносимость.

Побочные эффекты: не отмечены.

Режим дозирования: по 1000 мг 1–2 раза в день в течение 1 года, детям по 500 мг 1–2 раза в день 6 месяцев.

Глава 4

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

Аллергические болезни имеют разные механизмы развития и высокий клинический полиморфизм. Выделяют аллергии, не связанные с вовлечением иммунной системы (псевдоаллергические реакции), и аллергии с вовлечением иммунной системы, последние разделяются на четыре типа по Gell–Coombs.

Наиболее часто встречаются **атопические аллергические патологии** на основе типа I гиперчувствительности (до 7 % в общей человеческой популяции). Они характеризуются необычно высоким IgE-ответом на группу внешних субстанций, которые называют **аллергенами**. Смена органов-мишеней при атопии (кожа, затем нос и конъюнктивы, потом бронхи) носит название «атопического марша».

4.1. Аллергены и общие принципы аллергодиагностики

Аллергены (allergens) – это Т-зависимые антигены белковой природы, способные вызывать развёрнутый В-клеточный ответ с преимущественным образованием IgE, который заканчивается острым или хроническим аллергическим воспалением. Аллергический иммунный ответ называется *сенсibilизацией*. Источниками аллергенов могут быть различные животные, насекомые, продукты жизнедеятельности клещей домашней пыли, растения, грибы или профессиональные факторы. Спектр сенсibilизации обусловлен влиянием факторов окружающей среды, условиями проживания, быта, имеет региональные особенности. С возрастом наблюдается изменение характера сенсibilизации.

Современная номенклатура аллергенов была пересмотрена в 1994 г. и включает три буквы родового названия, одну букву видового названия и арабскую цифру, означающую номер в порядке

обнаружения, например, **Der p 1** (аллерген домашнего клеща *Dermatophagoides pteronissinus* первый). Многообразие аллергенов, выявляемое современными молекулярно-биологическими методами, учитывает выделение изоформ, которые указываются после основного наименования после точки, например, **Amb a 1.0101**. В настоящее время большинство аллергенных белков получают рекомбинантным путем. При этом в соответствии с номенклатурными требованиями в обозначении аллергенов зачастую используются префиксы «n» (native) и «r» (recombinant), обозначающие способы получения аллергена, например, **nBos d 5** (β-лактоглобулин молока). Информацию о любом аллергене можно получить на сайте www.allergen.org.

Мажорные аллергены (major allergens) – это доминантные антигенные детерминанты в составе аллергена, которые содержатся в большем количестве, более крупные по размеру и более иммуногенные, вызывающие иммунологический ответ более чем у половины пациентов. Обычно они устойчивы к нагреванию. Как правило, аллергенспецифическая иммунотерапия более эффективна при использовании аллергенов, содержащих мажорные детерминанты.

Минорные аллергены (minor allergens) – антигенные детерминанты в составе аллергена, которые обычно содержатся в меньшем количестве, но встречаются часто и в других аллергенах, обеспечивая *перекрёстную аллергию*. Обычно такие аллергены не устойчивы к нагреванию. Они более мелкие по размеру и менее иммуногенные, вызывают клинические симптомы менее чем у 50 % пациентов с аллергией на данный источник аллергена.

Аллерген-ассоциированные молекулярные паттерны (ААМР) – олигомерные компоненты молекул аллергенов, которые облегчают взаимодействие аллергена с BCR и IgE, а также имеют отношение к перекрёстной аллергии.

Рекомбинантные аллергены (recombinant allergens), в противоположность натуральным (natural allergens), – это искусственно созданные детерминанты аллергенов, которые могут использоваться для диагностики и лечения (АСИТ). Ожидается, что с внедрением рекомбинантных аллергенов повысится диагностическая значимость кожных аллергопроб и аллергопанелей, а также эффективность АСИТ.

Для **классификации аллергенов** используют разные подходы. В зарубежной литературе выделяют внутренние (indoor) аллергены (грибков, домашней пыли, клещей домашней пыли, тараканов, домашних животных) и внешние (outdoor) аллергены (пыльцы и грибков). Наиболее распространенным в нашей стране является принцип простого разделения всех аллергенов на:

- неинфекционные – бытовые, эпидермальные, пыльцевые, пищевые, инсектные, лекарственные (химические);
- инфекционные – грибковые, бактериальные.

Но в настоящее время большинство аллергенов имеют молекулярно-биологическую характеристику (табл. 5). Молекулы аллергенов классифицируются по семействам белков в зависимости от их структуры и биологической функции. Они включают в себя ферменты, ингибиторы ферментов, транспортные и регуляторные белки.

Таблица 5

Номенклатура аллергенов

<i>Происхождение (группа)</i>	<i>Номенклатурное название</i>	<i>ММ (кDa)</i>	<i>Гомология/функция</i>
Бытовые			
Домашний клещ (Dermatophagoides pteronissinus)	Der p 1	25	Цистеиновая протеаза
	Der p 2	15	Липидсвязывающий белок (семейство NPC2)
	Der p 3	30	Трипсин
	Der p 5	14	Не известно
	Der p 10	36	Тропомииозин
Домашний клещ (Dermatophagoides farinae)	Der f 1	27	Цистеиновая протеаза
	Der f 2	15	Липидсвязывающий белок (семейство NPC2)
	Der f 3	29	Трипсин
	Der f 10	37	Тропомииозин
Таракан (Blattella germanica)	Bla g 2	36	Неактивная аспарагиновая протеаза
Эпидермальные			
Кошка (Felis domesticus)	Fel d 1	36	Секретоглобин
Собака (Canis familiaris)	Can f 1	25	Липокалин
Пыльцевые			
Берёза (Betula verrucosa)	Bet v 1	17	Белок, относящийся к патогенезу

Тимофеевка (<i>Phleum pratense</i>)	Phl p 5	32	Предположительно рибонуклеаза
Полынь (<i>Artemisia vulgaris</i>)	Art v 1	28	Дефензиноподобный белок
Амброзия (<i>Ambrosia artemisiifolia</i>)	Amb a 1	38	Пектатлиаза
Пищевые			
Молоко коровье (<i>Bos domesticus</i>)	Bos d 5	18	β-лактоглобулин (липокалин)
	Bos d9	23,6	αS1-казеин
	Bos d10	25,2	αS2-казеин
	Bos d11	24	β-казеин
	Bos d12	19	κ-казеин
Куриное яйцо (<i>Gallus domesticus</i>)	Gad c 1	28	Овомукоид (трипсино- вый ингибитор)
	Gad c 2	44	Овальбумин
Треска (<i>Gadus callarias</i>)	Gad c 1	12	Ca-связывающий белок (мышечный парвальбумин)
Индийская белая креветка (<i>Penaeus indicus</i>)	Pen i 1	34	Тропомиозин
Арахис (<i>Arachis hypogaea</i>)	Ara h 1	64	Висилин
Инсектные			
Пчела (<i>Apis mellifera</i>)	Api m 1	19,5	Фосфолипаза A2
Оса (<i>Polistes annularis</i>)	Pol a 5	23	Гиалуронидаза
Грибковые			
Аспергиллус (<i>Aspergillus fumigatus</i>)	Asp f 1	18	Цитотоксин (митогиллин)
Альтернария (<i>Alternaria alternata</i>)	Alt a 1	29	Альдегид- дегидрогеназа

Немаловажное значение для развития сенсibilизации имеет структурная организация самого белка аллергена, от которой зависит его способность проникать через покровные ткани и взаимодействовать с рецепторами клеток врождённой иммунной системы. Многие из аллергенов обладают способностью нарушать барьерную функцию эпителия (аллергены с протеазной активностью, липид-транспортные белки и другие), а некоторые могут

изменять продукцию цитокинов и хемокинов клетками, способствуя формированию Th2 иммунного ответа.

Белки в источниках аллергенов (например, молоко, яйцо, пшеница и др.) часто содержат несколько различных аллергенных частей – **компонентов аллергенов**, имеющих различные эпитопы, представляющие собой трехмерные сайты связывания для соответствующих IgE антител. Некоторые эпитопы видоспецифичны для источника аллергена и являются первичными сенсibiliзирующими молекулами. Антитела, образовавшиеся к ним, связываются только с эпитопами данного конкретного вида, а другие настолько похожи друг на друга, что это может приводить к явлениям перекрестной реактивности.

Перекрестная реактивность представляет собой феномен распознавания и связывания IgE с последующей индукцией иммунного ответа на похожие (гомологичные) молекулы аллергенов. Так, антитела, связывающие аллерген Bet v 1 пыльцы березы, взаимодействуют и с аллергеном Mal d 1 яблока благодаря структурному сходству (обычно речь идет о гомологии последовательностей первичной структуры белков на 50–70 %). В случае молекулярного сходства менее 50 % перекрестное реагирование маловероятно. Перекрестная реактивность часто имеет место в следующих случаях:

- аллергенные молекулы близкородственных видов (трав или клещей домашней пыли и т. д.);
- молекулы со сходными функциями, относящиеся к одному и тому же семейству белков, вне зависимости от видового происхождения источника аллергена (белки семейства тропомиозина, например, Der p 10 клеща домашней пыли и Pen i 1 индийской белой креветки).

Ко-сенсibilизация – это истинная сенсibilизация к более чем одному источнику аллергенов (например, тимopheевке и березе), которая возникает не из-за перекрестной реактивности.

БЫТОВЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

Главную роль среди бытовых аллергенов играет домашняя пыль, которая представляет собой многокомпонентную смесь из органических и неорганических частиц. В нее входят различные волокна, плесневые и дрожжевые грибы, бактерии, эпидермис человека, эпителий животных, частицы тел и личинок домашних

насекомых, химические вещества, неидентифицированные органические элементы. Ее состав зависит от особенностей помещений и различается в разных климатических зонах.

Основным аллергенным компонентом домашней пыли являются клещи семейства *Pyroglyphidae*, среди которых доминируют



Рис. 15. Клещ домашней пыли

Dermatophagoides pteronyssinus (Der p), *Dermatophagoides farinae* (Der f) и продукты их жизнедеятельности. Аллергены данных видов клещей отличаются высокой перекрестной реактивностью. По данным ВОЗ, содержание аллергенов, равное 2 мкг/г пыли (равнозначно обнаружению 100 клещей/г пыли), достаточно для развития сенсибилизации к клещевым аллергенам у людей с генетической предрасположенностью к атопии.

Размер пироглифидных клещей варьирует от 0,1 до 0,4 мм в зависимости от фазы их развития. Аллергенность и вообще иммуногенность клещей домашней пыли определяется палитрой входящих в их состав белков (протеазы; белки, имеющие сродство к липидам; непротеолитические ферменты; неферментативные компоненты) и разнообразием компонентов иммунной системы человека, с которыми эти белки могут взаимодействовать. Аллергенная структура клещей сложна. У Der f и Der p известны 17 и 27 аллергенных белков соответственно. Аллергию вызывают белки пищеварительного тракта, выделяющиеся в окружающую среду в составе фекальных шариков: группы 1, 6, 18, 23 и структурные белки клеща (личиночные шкурки, секрет латеральных желез) – это группы аллергенов 2, 8, 10, 11, 14, 20. Наиболее активные соединения содержатся в экскрементах клещей: протеазы, обладающие ферментативной активностью, и небелковые соединения микробного происхождения. Фекальные шарики имеют диаметр 10–40 мкм, легко могут откладываться на слизистой оболочке верхних дыхательных путей и попадать в легкие. Хотя клещи являются сложным источником аллергенов с более чем 20 различными зарегистрированными группами, только некоторые из них имеют высокую клиническую значимость. Наиболее важные *мажорные* аллергены – Der p 1, Der p 2, Der f 1, Der f 2, а также Der p 23.

Спектр сенсibilизации к отдельным компонентам аллергена клещей домашней пыли связан с клиническими проявлениями заболевания. Так, риск астмы выше в случае одновременной сенсibilизации к двум мажорным аллергенам (например, Der p 1 и Der p 2), чем при сенсibilизации только к одному. Одновременная сенсibilизация к мажорным и другим группам клещевых аллергенов (Der p 5, Der p 7, Der p 21, Der p 11, Der p 18, Der p 14 и др.) часто встречается у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы, аллергического ринита и атопического дерматита, а у больных бронхиальной астмой ассоциирована с более тяжелым течением.

Пациенты с наличием специфического IgE к минорным белкам Der p 10/Der f 10, тропомиозину клещей домашней пыли, имеют высокий риск развития аллергических реакций к морепродуктам, тараканам и насекомым. Тропомиозины представляют собой семейство родственных белков с множественными изоформами, они участвуют в сокращении мышц у беспозвоночных и присутствуют в низких концентрациях в экстрактах клещей. Тропомиозины схожей структуры встречаются также у беспозвоночных, таких как ракообразные (креветки, омары, раки, крабы), насекомые (тараканы) и моллюски.

Чувствительность к минорному белку Der p 11, парамиозину клеща, чаще встречается у пациентов с атопическим дерматитом.

Клещи домашней пыли представляют собой не только один из самых распространенных источников аллергенов, но они могут принимать участие в патогенезе аллергических реакций. Большинство клещевых белков обладают ферментативной активностью (Der p 1, Der f 1, Der p 3 и др.) и при попадании в дыхательные пути человека разрушают эпителиальные межклеточные контакты (tight junctions), что нарушает барьерную функцию респираторного эпителия, повышая его проницаемость. Помимо прямого воздействия на соединительные белки, Der p 1/Der f 1 могут вступать в реакцию с активируемыми протеазами рецепторами на поверхности эпителиальных клеток дыхательных путей, активируя синтез этими клетками цитокинов, хемокинов и аларминов: IL-25, IL-33, тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), тем самым способствуя активации ILC 2-го типа, дендритных (антигенпредставляющих) клеток и Th2. Цистеиновые протеазы из Der p 1, Der f 1, Der p 3, Der f 3 могут прямо (без участия аллергенспецифических IgE) вызывать дегрануляцию эозинофилов и туч-

ных клеток. Такая неспецифическая активация протеазами клещей домашней пыли описана для эпителиоцитов, дендритных клеток, эозинофилов и фибробластов.

В конечном итоге экспозиция клещевых аллергенов вызывает активацию врожденного иммунитета, способствует поляризации иммунного ответа в сторону Th2, приводит к повреждению тканей, ремоделированию и поддержанию Th1/Th2-дисбаланса в очаге аллергического воспаления.

Популяция клещей домашней пыли содержит не только собственные аллергены с характерными свойствами, но и распространенные грибы, грамположительные и грамотрицательные бактерии, включая *St. aureus*, *E. coli*. Эти микробные соединения могут участвовать в индуцированной клещами домашней пыли Th2-поляризации посредством активации паттерн-распознающих рецепторов и реакции врожденного иммунитета. Кроме того, клещи, как переносчики компонентов бактерий, могут способствовать развитию сенсibilизации к бактериальным антигенам, что может иметь клиническое значение у больных аллергическими заболеваниями кожи, дыхательных путей.

Численность клещей в домашней пыли нестабильна: она неодинакова в разных квартирах, кроме того, в одной и той же квартире может существенно изменяться в течение года. Клещи питаются слущенными чешуйками эпидермиса человека, частичками перхоти. Основным местом их концентрации является постель (подушки, матрасы), где для них скапливается достаточное количество пищи и создаются оптимальные условия температуры (около 25 °C) и относительной влажности воздуха (75 %), а также их много в мягкой мебели, коврах и мягких игрушках. Хотя клещи находятся в домашней пыли на протяжении всего года, их число обычно достигает пика в определенные месяцы, а также во влажное время года, что следует учитывать при сборе анамнеза.

Для **клинической картины** при аллергии на клещей домашней пыли характерно развитие симптоматики в вечерние/ночные часы. Обострения болезни возникают в запыленном помещении, при уборке квартиры, контакте с пыльными вещами, работе с книгами. В помещении самочувствие больных значительно хуже, чем на открытом воздухе. Очень характерен эффект элиминации – исчезновение симптомов аллергии при смене места проживания, переезде в другую местность со значительно меньшим количеством

бытовых аллергенов. У многих больных симптомы сохраняются круглогодично, усиливаются во влажное время года, особенно ранней весной и осенью, хотя в ряде случаев аллергия на клещей домашней пыли проявляется персистирующим течением заболевания, без значимых сезонных обострений, и в большинстве случаев пациенты трактуют обострения бытовой аллергии как частые простудные заболевания – более 5–6 в год, без повышения температуры и признаков инфекционного процесса.

Другие виды клещей, например, амбарно-зернового комплекса семейств *Acaridae* и *Glycyphagidae*, колонизирующие жилые, производственные, общественные помещения, находятся в зернах, муке, овощах, фруктах, на сыре, особенно при хранении продуктов во влажных условиях, где влияние клещей на развитие болезни усугубляется плесневыми грибами. При попадании с зараженными продуктами в пищеварительный тракт эти клещи могут вызвать острые аллергические реакции по типу желудочно-кишечных расстройств, вплоть до анафилактического шока. Изолированная аллергия на амбарных клещей встречается редко и чаще сочетается с аллергией на другие виды клещей. Профессиональный риск развития сенсибилизации к клещам амбарно-зернового комплекса существует у лиц, занятых сельским хозяйством, работников элеваторов, пекарей и т. д. *Tyrolichus casei* клещей «сырный» клещ, размножается в сыре и вызывает кожную аллергическую реакцию, описанную как «сырный» дерматоз. *Glycyphagus domesticus* клещей клещ, вызывающий «экзему бакалейщиков». *Acarus siro* являются одной из причин профессиональных заболеваний, таких как «астма мельников» или дерматит у булочников.

Паутиновые клещи поражают представителей других профессий (*Tetranychus urticae* и *Ornithonyssus sylviarum* клещей работников птицефабрик, *Ranonychus ulmi* клещей сборщиков яблок).

ПЫЛЬЦЕВЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

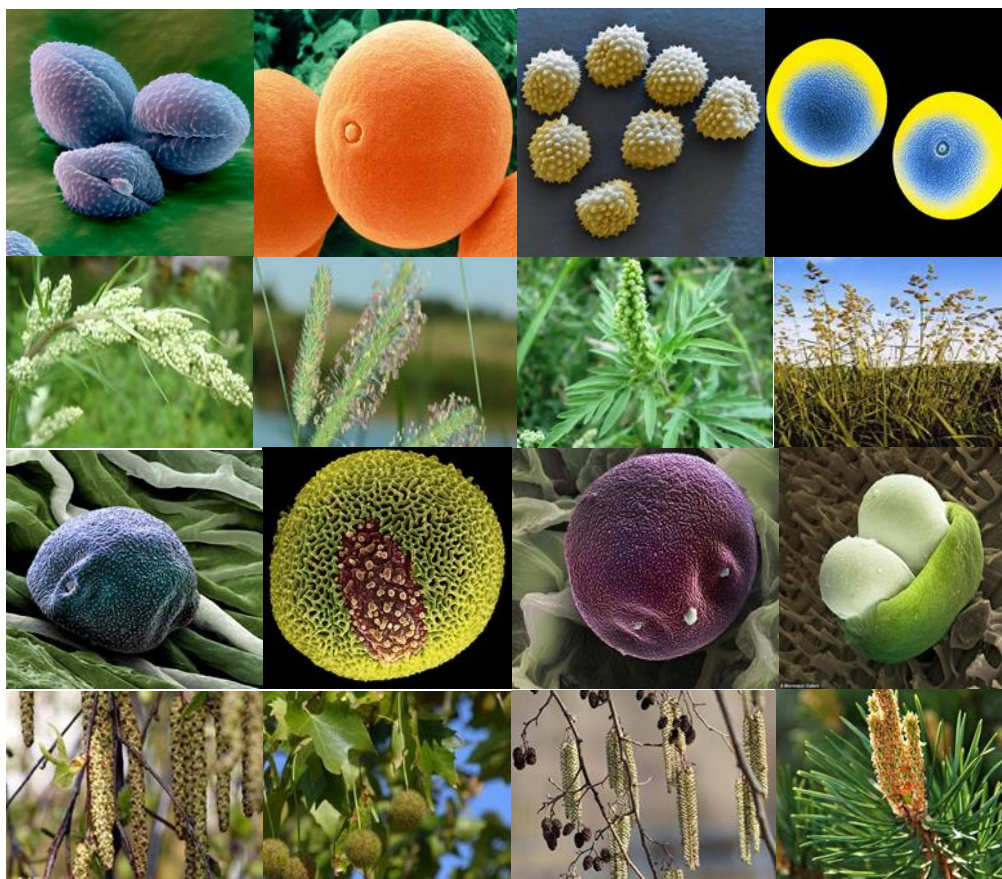


Рис. 16. Пыльца растений (<https://bigpicture.ru>)

Поллиноз (сезонный аллергический ринит, риноконъюнктивит) – это сезонное заболевание, причиной которого является аллергическая реакция на пыльцу различных растений (рис. 16). Распространенность пыльцевой аллергии зависит от природно-климатических, экологических особенностей. В зависимости от способов перемещения пыльцы выделяют анемофильные (ветроопыляемые) и энтомофильные (переносимые насекомыми) растения. Чаще всего к развитию аллергических заболеваний приводит контакт с пыльцой ветроопыляемых растений, которая выделяется в больших количествах и во время цветения таких растений накапливается в воздухе в довольно высокой концентрации, обладает выраженной антигенной активностью и летучестью, легко переносится ветром на большие расстояния (сотни километров) и может служить аллергеном даже для людей, живущих далеко от источника пыльцы. Выброс пыльцы происходит ранним утром, однако ее концентрация в воздухе обычно становится максимальной днем или ранним вечером.

Пыльцы энтомофильных (опыляемых насекомыми) растений выделяется значительно меньше. Зерна такой пыльцы имеют больший размер и в сезон пыления присутствуют в воздухе в малых количествах, но у некоторых пациентов с атопией может развиваться сенсibilизация к ней. Очень часто аллергия может проявляться при прямом контакте с этими растениями, например, у сельскохозяйственных работников или флористов.

Спектр доминирующих пыльцевых аллергенов зависит от географического региона, а характер и число пыльцевых зерен – от вида растения. На их концентрацию в воздухе влияет скорость ветра, уровень осадков за сутки, средняя температура воздуха, его относительная влажность и т. д. Длительность и интенсивность пыльцевого сезона в конкретной местности могут варьировать в разные годы в зависимости от погодных условий. Глобальные климатические изменения, наблюдаемые в последние десятилетия, влияют на пыльцевую продуктивность, аллергенность пыльцы, продолжительность периода цветения. Повышение средней температуры на планете приводит к переменам в ареалах произрастания аллергенных растений, изменениям в сроках их палинации. Развитию сенсibilизации больше подвержены лица, проживающие в экологически неблагополучных районах. Высокие уровни углекислого газа и аэрополлютантов в атмосфере городов приводят к изменениям в скорости роста растений с более ранним цветением и повышению интенсивности их пыления. Содержание антигенных белков больше в растениях, находящихся в стрессовых условиях (экологическое неблагополучие, увеличение в воздухе концентрации вредных веществ, например, формальдегида и др.). Пациенты с атопической конституцией могут достаточно быстро сенсibilизироваться к пыльце даже при малых ее количествах и коротком времени экспозиции. Контакт с пыльцевыми аллергенами в течение как минимум двух сезонов у генетически предрасположенных лиц приводит к дебюту поллиноза. В некоторых случаях пыльцевая аллергия формируется у ранее нечувствительных пациентов под влиянием каких-либо дополнительных провоцирующих факторов (неблагоприятная экологическая обстановка, стресс, нерациональное питание, курение и т. д.).

Пыльца растений имеет сложный антигенный состав и может содержать от 3 до 17 гликопротеинов, которые сосредоточены в основном в спородерме, митохондриях, рибосомах, вблизи крах-

мальных гранул. При этом антигенные белки могут содержаться не только в пыльце, но и в других частях растения: семенах, листьях, стеблях, плодах, что обуславливает непереносимость пациентами с поллинозом препаратов растительного происхождения и развитие перекрестной пищевой аллергии. Пыльца может содержать аллергены двух видов: видоспецифичные и групповые, общие для целой группы растений, что приводит к развитию феномена перекрестной реактивности. Перекрестные реакции чаще всего бывают между видами одного рода, реже между родами одного семейства и разной степени выраженности, между разными семействами встречаются редко.

Размеры пыльцевых зерен аллергенных растений обычно составляют от 10 до 50 $\mu\text{м}$, чем больше диаметр пыльцы, тем ниже ее аллергенная активность, она не может проникать через гистогематические барьеры. Белки меньших размеров менее иммуногенны. Интенсивность клинических проявлений связана с концентрацией пыльцы растений в воздухе: чем она выше, тем тяжелее симптомы. Пыльцевая продуктивность возрастает при достаточно высокой температуре окружающего воздуха. Дождливая погода способствует снижению концентрации пыльцы в атмосфере. Однако в условиях высокой влажности или во время грозы пыльцевые зерна могут разрушаться из-за осмотического шока. В процессе разрушения в огромном количестве высвобождаются мелкие респираторные частицы, вероятно представляющие собой основной источник мажорных аллергенов, которые могут легко проникать даже в мелкие бронхи и являются причиной тяжелой астмы, связанной с сезоном пыления (рис. 17). Это явление тесно связано с феноменом «грозовой» бронхиальной астмы, «эпидемии» которой были зафиксированы в ряде стран. В течение первых 20–30 мин грозы вдыхание высокой концентрации этих частиц может вызвать у пациентов с пылевой аллергией тяжелые астматические реакции, даже при ранее отсутствовавших симптомах астмы.

Прохождению аллергенных белков пыльцы растений через эпителиальные клетки респираторного тракта способствуют содержащиеся в ней ферменты. Отдельные белки и небелковые субстанции, входящие в состав пыльцы, по-разному влияют на развитие сенсибилизации и на клинические проявления заболевания. Пыльцевые антигены обладают дополнительной физиологической

и биохимической активностью, которая повышает их аллергенный потенциал и способствует перестройке иммунного ответа по Th2 типу. На поверхности пылевых зерен может присутствовать смешанная микрофлора, состоящая из бактерий и грибов. Эндотоксины микроорганизмов могут выступать в роли адъювантов и индуцировать аллергический иммунный ответ. Многие пыльцевые аллергены устойчивы к колебаниям pH среды и обладают способностью переносить воздействие высоких температур.

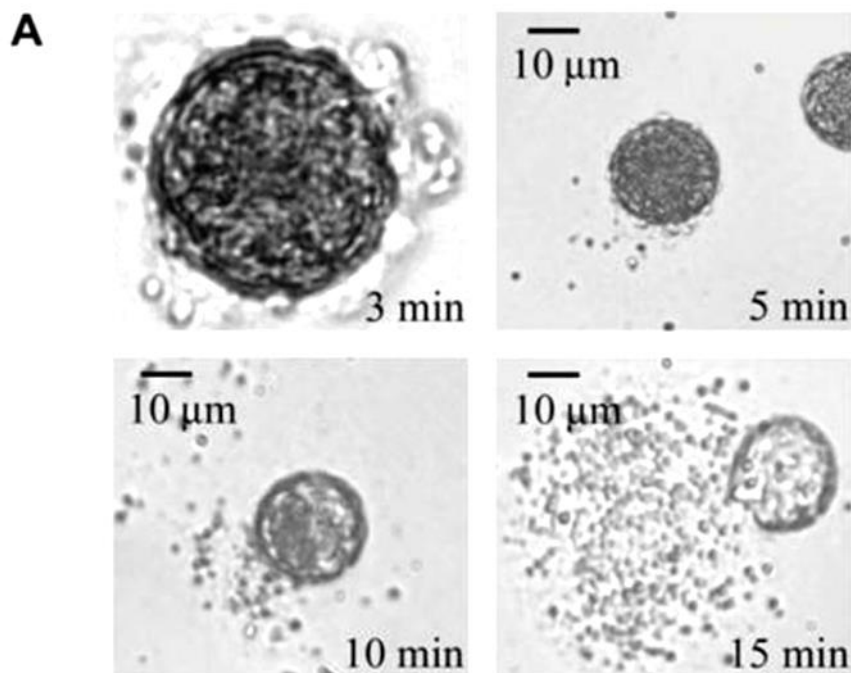


Рис. 17. Процесс образования субчастиц пыльцы из пыльцевого зерна амброзии в результате гидратации в дождевой воде или в 0,05% растворе Na_2CO_3 , зафиксированный с помощью фазово-контрастной микроскопии.

(Bacsi A., Choudhury B.K., Dharajiya N. et al. Subpollen particles: Carriers of allergenic proteins and oxidases. The Journal of allergy and clinical immunology, 2006, v. 118, p. 844-850. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3079542/>)

Для клинической картины поллиноза характерны:

- четкая сезонность и повторяемость симптомов: обострение развиваются ежегодно в одни и те же месяцы, совпадает по времени с пылением определенных растений, обратное развитие симптомов наблюдается после окончания периода палликации;
- ухудшение состояния там, где содержание пыльцы наибольшее: в зеленой зоне города, в лесу, в сельской местности;

- влияние погодных условий на интенсивность проявлений заболевания (обострение симптомов в сухую, солнечную, ветреную погоду и облегчение в сырую, дождливую погоду, что обусловлено снижением концентрации пыльцы в воздухе);
- исчезновение симптомов при выезде в другие климатические регионы;
- сочетание с аллергией на препараты растительного происхождения и с перекрестной пищевой аллергией.

Преобладающими **клиническими проявлениями** поллиноза являются симптомы аллергического риноконъюнктивита: обильные водянистые выделения из носа, приступообразное чихание, ощущение зуда и щекотания в носу и носоглотке (иногда в ушах), назальная обструкция, покраснение глаз, зуд и отек век, слезотечение, ощущение инородного тела в глазах. При прогрессирующем течении в среднем через 3–5 лет от дебюта поллиноза может развиваться бронхиальная астма (БА), для которой также характерна сезонность проявлений. В большинстве случаев астма сочетается с аллергическим риноконъюнктивитом, однако у 4 % пациентов встречается как изолированный симптом поллиноза. Изолированная БА отличается достаточно тяжелым течением. У некоторых больных могут наблюдаться кожные проявления поллиноза: атопический дерматит, крапивница, ангиоотек, реже – аллергический контактный дерматит, который возникает при попадании пыльцы на открытые участки кожи, а также при контакте с листьями или стеблями растений. Контактный дерматит проявляется в виде гиперемии с последующими везикулезными высыпаниями на пораженных участках. Возможно развитие и редких, нетипичных проявлений пыльцевой аллергии, трудных для диагностики: поражения желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли в животе, расстройства стула), сердечно-сосудистой системы (тахикардия, приглушенные тоны сердца, систолический шум на верхушке, повышение артериального давления, описаны случаи пыльцевого аллергического миокардита), урогенитального тракта (уретрит, вульвовагинит, нефрит, цистит), нервной системы (сезонная мигрень, синдром Меньера, поражения зрительного нерва, пыльцевая эпилепсия, арахноэнцефалит). При тяжелом течении поллиноза может наблюдаться астенический синдром, обусловленный так называемой пыльцевой интоксикацией, сопровождающийся головной болью, резкой слабостью, повышенной утомляемостью,

потливостью, ознобом, в некоторых случаях повышением температуры, нарушением сна (бессонница или сонливость), раздражительностью, плаксивостью. Данные симптомы поддаются терапии глюкокортикостероидами, антигистаминными препаратами. С увеличением стажа заболевания характерно удлинение сезона клинических проявлений вследствие расширения спектра пыльцевых аллергенов и утяжеление клинической симптоматики.

Периоды обострения поллиноза зависят: от спектра сенсibilизации у пациента (к одной или нескольким группам растений, у таких больных клинические симптомы могут присутствовать весь пылевой сезон); от климатогеографических условий, определяющих время, продолжительность, интенсивность цветения аллергенных растений и содержание пыльцы в атмосферном воздухе. В средней полосе России, включая Сибирь, выделяют три волны полликации аллергенных растений:

- 1) май (берёза и другие деревья: осина, дуб, ясень, ива и др.);
- 2) июнь-июль (луговые травы: тимopheевка, мятлик, пырей, райграсс, ежа, костёр и др.);
- 3) август (сорные травы, например, полынь).

В южной полосе России третью волну представляет также амброзия. Некоторые растения (одуванчик, клевер и др.) цветут в течение всего лета. Однако могут быть и **внесезонные** проявления пыльцевой аллергии, например, при употреблении меда, овощей, фруктов, орехов, использовании фитопрепаратов, косметики с аллергенными растительными компонентами (табл. 6). Общие антигенные детерминанты пыльцевых аллергенов и ряда пищевых продуктов могут инициировать перекрестные аллергические реакции. Перекрестная сенсibilизация часто оказывается вызвана чувствительностью не только к главным аллергенам того или иного пищевого или пыльцевого продукта, но и к минорным аллергенам (пан-аллергенам). Если растительные аллергены являются кислото- и термолабильными белками, то обычно клиника ограничивается оральным аллергическим синдромом: зудом в ротовой полости, жжением, покалыванием, отеком языка, губ, неба, ощущением комка в горле. Синдромом оральной аллергии страдают от 40 до 70 % больных поллинозом. Термолабильность характерна для аллергенов косточковых плодов и некоторых овощей.

Таблица 6

*Непереносимость пищевых продуктов и лекарственных
растений при поллинозе*

Пыльце- вая аллергия	Возможно развитие аллергических реакций:		
	на пыльцу, листья, стебли растения	пищевые продукты	лекарственные растения
Деревья	Береза, ольха, лещина, яблоня и др.	Яблоко, груша, черешня, слива, абрикосы, вишня, персики, киви, нектарин, укроп, грецкие орехи, фундук, арахис, миндаль, соя, морковь, картофель, шпинат, сельдерей, анис, фенхель, кори- андр, тмин березовый сок, мас- лины, оливки, зелень и специи (сельдерей, укроп, карри, анис, тмин, лук), картофель, помидо- ры, огурцы	Березовый лист, березо- вые почки, ольховые шишки, кора крушины и др.
Злаковые травы	Тимофеевка, овсяница, пше- ница, ежа сбор- ная, рожь, овес, ячмень, пырей ползучий, мят- лик луговой, рай-грас, куку- руза	Пиво, квас, кукуруза, арахис, бобовые, крупяные каши и ма- каронные изделия; хлеб и хлебо- булочные изделия или другие продукты из злаков, продукты, в состав которых входит их мука; клубника, земляника, цитрусо- вые, щавель, соя, земляной орех	Все злаковые травы
Сорные травы	лебеда	Банан, дыня, персик (редко: нектарин, спаржа, киви, карто- фель, маслины, лук)	Полынь, ро- машка, кален- дула, череда, мать-и-мачеха, девясил, тыся- челистник, пижма, подорожник и др.
	полынь	Сельдерей, укроп, картофель, морковь, виноград, манго, тмин, пастернак, фенхель, красный (стручковый) перец, кориандр, анис, напитки, содержащие по- лынь (вермуты, бальзамы)	
	подсолнечник	Подсолнечное масло, халва, майонез, горчица	
	амброзия	Дыня, банан, мед, семена под- солнечника, халва	
	семейство слож- ноцветных (под- солнечник, ро- машка, одуван- чик, календула, хризантема, геор- гин, василек и др.)	Подсолнечное масло, семечки, халва, арбуз, дыня, артишоки, цикорий, эстрагон, мед и продукты пчело- водства.	

Перекрестная пищевая аллергия также может проявляться симптомами со стороны верхних и нижних дыхательных путей (ринорея, зуд крыльев носа, приступы чихания, заложенность носа, кашель, бронхоспазм), острой крапивницей, ангиоотеком, гастроинтестинальными симптомами (боли в животе, тошнота, рвота, диарея), иногда развитием контактной крапивницы (при чистке овощей, фруктов, приготовлении салатов), которая может сочетаться с респираторными проявлениями. Кислото- и термостабильные протеины способны вызвать разнообразные клинические проявления – от орального аллергического синдрома до анафилактических реакций, которые могут развиваться в любое время года при приеме в пищу продуктов, имеющих перекрестную реактивность с пылью. Обнаружение у пациента IgE к липидтранспортным белкам растений может свидетельствовать о высоком риске анафилаксии при употреблении пищевых продуктов, которые содержат данные аллергены (орехи, семена, фрукты), часто эти пациенты оказываются толерантны к очищенным от кожуры фруктам и некоторым овощам, таким как морковь, картофель, а также к дыне и бананам, поскольку эти белки в основном локализованы именно в кожуре. Выявление сенсибилизации к профилинам – актинсвязывающим белкам, участвующим в организации цитоскелета из сети актиновых волокон, присутствующим во всех эукариотических клетках, в связи со значительной гомологией их белковых структур является фактором риска развития аллергических реакций на множественные источники как пыльцевых, так и пищевых аллергенов растительного происхождения. У ряда больных поллинозом может быть появление аллергии на пищу в период цветения причинно-значимых растений, в то время как те же пациенты не имеют никакой непереносимости продуктов вне периода паллиации.

При аллергии на *пыльцу растений* пациентам в сезон цветения рекомендуется:

- ограничить время пребывания на улице, особенно в сухую ветреную погоду в утренние часы;
- пользоваться очистителями воздуха, улавливающими пыльцу растений в помещении;
- менять климатическую зону;
- носить темные очки для уменьшения попадания пыльцы на слизистую оболочку глаз;

- по возвращении домой менять одежду, принимать душ;
- исключение из рациона (ограничение) перекрестно реагирующих продуктов.

Не рекомендуется:

- часто проветривать помещения на работе и дома, а также открывать окна машины, особенно в ранние утренние часы;
- выезжать за город или на природу;
- применять фитопрепараты, косметические средства растительного происхождения;
- проводить профилактические прививки и плановые оперативные вмешательства.

ПИЩЕВЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

Пищевые аллергены, как правило, – это белки пищевых продуктов, как простые, так и сложные (гликопротеины), реже – полипептиды, гаптены, которые соединяются с белками пищи. Аллергены стимулируют выработку IgE или клеточный иммунный ответ. Молекулярная масса большинства из них составляет 10–70 кДа. Пищевые аллергены могут быть животного или растительного происхождения. Ключевые пищевые аллергены, так называемая «большая восьмерка», представлены на рисунке 18.

В зависимости от пути сенсибилизации выделяют *пищевые аллергены I класса*, имеющие стабильные IgE-связывающие эпитопы, устойчивые к нагреванию, воздействию кислот и пищеварительных ферментов, к которым формируется гастроинтестинальная сенсибилизация (когда исходно пищевой аллерген поступает в организм через желудочно-кишечный тракт). Для этого класса пищевой аллергии характерно формирование сенсибилизации в младенческом возрасте, на них могут развиваться выраженные начальные реакции, иногда фатальные, даже при минимальном количестве аллергена, например, при вдыхании запаха рыбы, арахиса, поступлении с грудным молоком. В большинстве случаев эти реакции исчезают по мере взросления (характерно для таких продуктов, как коровье молоко, яйца, соя, пшеница и др.). Эффективным методом лечения данного типа аллергии является строгая элиминационная диета.



Рис. 18. Основные пищевые аллергены («большая восьмёрка»)

Сенсибилизация к *аллергенам II класса* в гастроинтестинальном тракте не развивается, а формируется опосредованно, на фоне предшествующей сенсибилизации к ингаляционным аллергенам (например, пыцевым, эпидермальным) по механизму перекрестного реагирования. Эти реакции могут формироваться у детей старшего возраста и у взрослых и не исчезают с течением времени. При формировании перекрестной реактивности уже после первого употребления пищи, содержащей кросс-реактивные аллергены, могут наблюдаться как легкие местные (оральный аллергический синдром), так и тяжелые системные реакции. Нередко у детей с поллинозом пищевая аллергия является первым клинически выраженным видом сенсибилизации, а симптомы сезонных респираторных проявлений появляются позже.

Теоретически любой пищевой продукт может вызвать аллергическую реакцию. IgE-опосредованные аллергические реакции описаны в отношении более 170 пищевых аллергенов. Наиболее часто пищевая аллергия обусловлена сенсибилизацией к аллергенам так называемой «большой восьмерки» – белкам коровьего молока, куриного яйца, арахису, орехам, рыбе, морепродуктам, пшенице и сое. Именно на них приходится до 90 % всех аллергических реакций, связанных с пищевыми аллергенами. Между собой аллергены различаются по растворимости, ферментативной и температурной стабильности. Распространенность и спектр клинических проявления аллергических реакций к пищевому продук-

ту в значительной степени определяются свойствами аллергенов, входящих в его состав. Каждый пищевой аллерген представляет собой сложный комплекс молекул, в разной степени ответственных за сенсibilизацию больных. Аллергенность пищевых белков зависит от наличия в их составе эпитопов, способных вызывать активацию Th2 и выработку IgE, а также от пространственной конфигурации молекул. Имеет значение и количество поступивших во внутреннюю среду организма белковых молекул. Так, несостоятельность барьерной функции желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста и раннее введение чужеродного белка (например, коровьего молока) приводит к избыточному контакту иммунокомпетентных клеток с белковыми антигенами и развитию сенсibilизации. В составе пищевого продукта может содержаться несколько белковых молекул, имеющих различную химическую и пространственную структуру и содержащих разный набор эпитопов, способных приводить к развитию аллергической реакции. Пищевые аллергены могут изменять антигенные свойства в процессе кулинарной обработки продуктов. Так, денатурация белка при нагревании продукта приводит к тому, что одни продукты теряют аллергенность, а другие, напротив, становятся более аллергенными. Эпитоп аллергена может представлять собой участок последовательно связанных аминокислотных остатков, так называемый линейный эпитоп. Аллергены с линейными эпитопами являются устойчивыми к воздействию тепла и кислоты, также их аллергенность не снижается в процессе приготовления пищи. Другие аллергены обладают конформационными эпитопами, то есть сформированы во вторичной структуре макромолекулы антигена не из последовательно связанных аминокислот. Термическая обработка, пищеварительные ферменты изменяют пространственную конфигурацию эпитопа, что приводит к снижению и потере аллергенных свойств. В то же время в некоторых случаях конформационные изменения белковой структуры приводят к «разворачиванию» молекулы, вследствие чего открываются недоступные ранее линейные эпитопы и аллергенные свойства продукта усиливаются, например, описано повышение аллергенности арахиса в процессе приготовления (обжаривания).

К пищевым продуктам **животного происхождения**, наиболее часто вызывающим аллергические реакции, относятся коровье молоко, куриное яйцо, рыба, морепродукты, мясо млекопитаю-

щих. Ведущими по клинической значимости аллергенами раннего детского возраста являются **белки коровьего молока**. Пик заболеваемости истинной аллергией на молоко приходится на первый год жизни, в дальнейшем – к 5 годам примерно у 80 % больных развивается толерантность. Идентифицированные в молоке протеины подразделяются на 2 основных класса – казеины (80 %) и сывороточные белки (20 %). Практически любой белковый компонент молока способен вызвать пищевую аллергию, но наиболее значимыми являются β -лактоглобулин, α -лактальбумин, бычий сывороточный альбумин и γ -глобулин, а также казеины. Именно от того, к каким белкам возникает сенсibilизация, зависит выраженность, а зачастую и тяжесть реакции на молочные протеины. У высокосенсибилизированных детей зафиксированы случаи анафилактики при употреблении нескольких капель молока. Достаточно часто повышенная чувствительность формируется к нескольким компонентам коровьего молока, мажорными среди которых считаются казеин (Bos d 8), β -лактоглобулин (Bos d 5) и α -лактальбумин (Bos d 4). Часть молочных протеинов термолabile (сывороточные белки – Bos d 4 (α -лактальбумин), Bos d 6 (бычий сывороточный альбумин) и др.), поэтому нагревание коровьего молока имеет тенденцию к снижению аллергенности. Казеиновая фракция молочных белков (Bos d 8–Bos d 12) термостабильна, устойчива к гидролизной и ферментативной обработке, поэтому даже длительная тепловая обработка коровьего молока и молочных продуктов полностью не устраняет аллергенные свойства молочных протеинов. Необходимо помнить, что ингредиенты коровьего молока (казеин, лактоза, сыворотка) содержатся во многих промышленных пищевых продуктах.

Белок **β -лактоглобулин (Bos d 5)** относится к липокалинам (транспортные белки для мелких гидрофобных молекул: липидов, стероидных гормонов, ретиноидов и т. д.), видоспецифичен, является основным белком сыворотки молока жвачных животных, не представлен в человеческом грудном молоке, обладает наибольшей аллергенной активностью. При нагревании частично денатурирует. После химического гидролиза IgE-связывающая активность β -лактоглобулина в значительной мере сохраняется и может проявляться в некоторых ферментированных кисломолочных продуктах. В настоящее время известно 25 аллергенов – липокалинов, подавляющее большинство из них относятся к ингаляци-

онным, например, аллергены перхоти млекопитающих – Can f 1 и Can f 2 собаки, Fel d 4 кошки, Bos d 2 крупного рогатого скота. Липокалины имеют высокую степень гомологии, и обычно существует достаточно высокий риск перекрестной реактивности между липокалинами различных млекопитающих. Единственным пищевым аллергеном липокалинов является β -лактоглобулин, у пациентов с повышенной чувствительностью к нему может развиваться ингаляционная сенсibilизация.

Белок ***α -лактальбумин (Bos d 4)*** – мономерный глобулярный кальций-связывающий протеин, составляет 25 % всех белков сыворотки молока и обеспечивает его основную питательную ценность. В секреторных клетках молочной железы он выступает регулятором синтеза лактозы. Имеет гомологию с грудным молоком человека. Белок термолабильный, значительно снижает свою аллергенность при температуре 70–100 °С, поэтому чувствительные к этой фракции больные могут пить молоко после кипячения в течение 15–20 минут. Известно, что α -лактальбумин имеет перекрестно-связывающие детерминанты с овальбумином куриного яйца.

Бычий сывороточный альбумин (Bos d 6) – белок семейства сывороточных альбуминов, присутствует в молоке, мясе и в перхоти крупного рогатого скота, является причиной перекрестных реакций на говядину и телятину.

Казеин коровьего молока (Bos d 8) термостабилен, устойчив к кислой среде желудочного сока, не меняет свою структуру при створаживании молока, поэтому при сенсibilизации к нему больные не переносят кипяченое молоко и кисломолочные продукты. При закислении казеин выпадает в осадок, особенно много казеина в твороге и сырах. Он не обладает видовой специфичностью, поэтому при аллергии к нему возможна также повышенная чувствительность к молоку других видов животных. Аллергенными фракциями казеина являются: α S1, α S2, β - и к-протеины (Bos d 9–Bos d 12). У большинства пациентов выявляется сенсibilизация ко всем 4 фракциям. С сенсibilизацией к казеинам связывают более тяжелое, персистирующее течение пищевой аллергии, низкую вероятность формирования толерантности к белкам коровьего молока в раннем возрасте.

Аллергенными свойствами обладает и молоко других млекопитающих, в том числе козье. При этом козье молоко может вы-

ступать в качестве перекрестного аллергена, вызывая перекрестно-аллергические реакции у лиц с аллергией на коровье молоко, или являться самостоятельным аллергеном, вызывая тяжелые реакции у пациентов, толерантных к коровьему молоку.

Главные аллергены **куриного яйца** содержатся в белке: овальбумин, кональбумин, овомукоид, лизоцим, при наличии аллергии только на них можно употреблять в пищу желток. Отмечается перекрестная реактивность между белками яиц кур, гусей, индеек, уток и других птиц. Аллергенные свойства желтка выражены в меньшей степени, чем белка и обладают меньшей клинической значимостью. В нем присутствуют: альфа-ливетин, альфа-липопротеин, аповителенин, фосвитин и другие. Наиболее часто встречается аллергия к овомукоиду и овотрансферрину, однако, как правило, развивается сенсibilизация к нескольким белкам. Также возможна перекрестная реактивность между разными аллергенными компонентами, входящими в состав яйца. Термолабильность некоторых протеинов определяет тот факт, что около половины пациентов с аллергией на куриное яйцо способны переносить небольшие количества яичных белков в интенсивно термически обработанных продуктах. Часто непереносимость белков куриного яйца сочетается с непереносимостью куриного мяса и бульона. Следы яйца могут присутствовать во многих пищевых продуктах, блюдах промышленного и домашнего приготовления, лекарственных препаратах, белок куриного яйца может содержаться в шампунях, косметических средствах, в связи с чем на них может развиваться аллергическая реакция у пациентов, имеющих сенсibilизацию к аллергенам куриного яйца. Пищевая аллергия к данному продукту часто сопряжена с выраженными клиническими проявлениями, в том числе и анафилаксией. Также необходимо помнить о возможности развития аллергических реакций при проведении прививок вакцинами, содержащими примесь тканей куриного эмбриона или различных частей плодного яйца (например, гриппозной, от желтой лихорадки и др.).

Дети с аллергией на белки куриного яйца к 4–6 годам в ряде случаев развивают толерантность. Однако при исходной сенсibilизации к овомукоиду толерантность с возрастом не достигается, как и у пациентов с исходно высокой степенью сенсibilизации к куриному яйцу.

Овомукоид (Gal d 1) является одним из главных аллергенов куриного яйца, гликопротеин, составляет около 10 % от всех протеинов яйца, термостабилен, устойчив к действию пищеварительных ферментов, ответственен за большинство тяжелых реакций на куриные яйца. Известно, что дети с высоким уровнем IgE к Gal d 1 имеют риск развития анафилаксии к яйцам и продуктам, их содержащим. Повышенный уровень sIgE к овомукоиду рассматривается как диагностический маркер, указывающий на аллергию на сырое и вареное яйцо.

Овальбумин (Gal d 2) составляет около 50 % всех протеинов куриного яйца, гликопротеин, характеризуется способностью проникать через плаценту и в грудное молоко, что приводит к сенсибилизации и возникновению симптомов у грудных детей, частично термостабилен, чувствителен к действию протеаз, является менее аллергенным протеином. Обычно дети, сенсибилизированные к овальбумину, толерантны к вареному яйцу. Однако в ряде исследований указывается возможность наличия в составе молекулы термостабильных линейных эпитопов и возможном сохранении аллергенных свойств протеина при физико-химическом воздействии, поэтому овальбумин является маркером аллергии на сырое либо частично термически обработанное куриное яйцо. Есть данные, что овальбумин может являться причиной контактной аллергии на куриное яйцо.

Овотрансферрин ((кональбумин) Gal d 3) относится к минорным белкам, гликопротеин, составляет около 12 % всех протеинов куриного яйца и присутствует в яичном белке, желтке и плазме. Овотрансферрин является термолабильным белком и является маркером аллергии на сырое либо частично термически обработанное куриное яйцо.

Лизоцим (Gal d 4) – это фермент семейства гидролаз, составляет около 3 % всех протеинов белка куриного яйца, является термолабильным, по своим аллергенным свойствам относится к минорным белкам. Однако сенсибилизация к лизоциму представляет собой высокий риск из-за его широкого применения в пищевой промышленности в качестве пищевой добавки к продуктам, в производстве твердых сыров, в качестве консерванта в фармацевтической промышленности, также он входит в состав ряда лекарственных препаратов. Людям, сенсибилизированным к лизоциму куриного белка, необходимо обращать внимание на состав и избегать

употребления пищевых продуктов и лекарственных препаратов, в которые он может быть добавлен. Возможно развитие профессиональной аллергии у работников птицефабрик, хлебобулочной и кондитерской промышленности, фармацевтического производства.

Альфа-ливетин (куриный сывороточный альбумин) Gal d 5 – белок семейства сывороточных альбуминов, содержится в желтке куриного яйца, частично термолабилен. Сенсибилизация к данному белку лежит в основе перекрестной реактивности к мясу курицы, а также к аллергенам пера и перхоти домашней птицы и проявляется развитием синдрома «птица–яйцо» (bird–egg syndrome). При повышенной чувствительности к данному белку в клинической картине преобладают респираторные и гастроинтестинальные проявления, а толерантность достигается реже и в более старшем возрасте.

Рыба и морепродукты

Мажорным аллергеном рыбы признан **парвальбумин**, кальций-связывающий белок, содержащийся в мышцах высших и низших позвоночных, отличающийся выраженной термостабильностью и устойчивостью к действию пищеварительных ферментов, обладает широким спектром перекрёстной реактивности, поэтому при сенсибилизации к одному парвальбумину возможна реакция на парвальбумины других видов рыбы. Тем не менее, в ряде случаев возможно отсутствие чувствительности к отдельным видам рыб. Выделяют следующие его виды: α - парвальбумин – присутствует в мышцах амфибий и хрящевых рыб и β -парвальбумин – содержится в мышцах костистых рыб, причем α -парвальбумин гораздо менее аллергичен у хрящевых рыб, таких как акулы и скаты, чем β -парвальбумин. Парвальбумин относится к категории наиболее агрессивных аллергенов, способных провоцировать выраженные клинические проявления, включая анафилактический шок, при этом симптомы развиваются не только после употребления, но и при разделке или использовании посуды, где ранее хранилась рыба, при вдыхании паров во время ее приготовления.

Выделены также другие аллергены рыбы: *тропомиозин*, *коллаген*, *альдолаза*, *кальцитонин*. Главным аллергеном икры красной рыбы является *вителлогенин*. Парвальбумин в икре не содержится, поэтому часто люди с аллергией на рыбу употребляют икру без каких-либо симптомов. Зато симптомы могут наблюдаться при

употреблении коллагеноподобных продуктов, изготовленных из рыбьего желатина. Это гидролизированный коллаген, который производится из костей и шкур рыб, и он может быть загрязнен остатками других частей рыбы. Коллаген и ингредиенты с ним могут содержаться в продуктах питания (напитки, конфеты), фармацевтических (гелевые капсулы и покрытия) или биологических продуктах. Аллергия на морскую рыбу встречается чаще, чем на речную, однако большинство пациентов реагирует на все виды рыбы. Из-за высокой степени перекрестной реактивности между парвальбуминами из разных видов рыб, в целях диагностики аллергии на рыбу у пациентов можно использовать определение IgE-антител к Gad с 1 трески и Cyp с 1 карпа. Аллергия на рыбу с возрастом не имеет тенденции к уменьшению, сохраняясь у подростков и взрослых. К **морепродуктам**, обладающим выраженными аллергенными свойствами, относятся моллюски (мидии, гребешки, осьминоги, кальмары, устрицы, и др.) и ракообразные (креветки, лобстеры, крабы, раки). Их аллергены разделяются на следующие группы: тропомиозин, аргининкиназа, легкая цепь миозина, саркоплазматический кальций-связывающий белок, парамиозин. *Тропомиозин* – это главный аллерген ракообразных, белки которого обнаруживаются у всех членистоногих. Он является диагностическим маркером межвидовой перекрестной реактивности с аллергенами: креветок, омаров, раков, мидий, устриц, кальмаров, а также тараканов, мотылей, клещей домашней пыли, круглых червей. Провоцирует не только оральный аллергический синдром, но и более тяжелые системные реакции. Тропомиозины устойчивы к действию высоких температур и пищеварительных ферментов, аллергические реакции вызывают и термически обработанные продукты. Гиперчувствительность к тропомиозину установлена у работников пищевой промышленности, участвующих в обработке морепродуктов. Моллюски признаны одной из основных пищевых групп, вызывающих отсроченную анафилаксию, вызванную физической нагрузкой. Антигены морепродуктов так же, как и антигены рыбы, могут действовать как пищевые, контактные и аэроаллергены, вызывая респираторные, кожные, гастроинтестинальные и системные аллергические реакции при попадании даже крайне малого их количества в организм. Аллергия на морепродукты, как правило, сохраняется на всю жизнь.

Аллергические реакции на **мясо** наблюдаются сравнительно редко. Мясо всех млекопитающих содержит общие антигены (сывороточный альбумин, актин), которые по биохимической структуре относятся к липокалинам. Наиболее часто встречается аллергия на говядину, особенно среди детей, страдающих пищевой аллергией на белки коровьего молока. Основными аллергенами говядины являются термолабильный *бычий сывороточный альбумин* (Bos d 6), реже формируется сенсibilизация к мышечным белкам (актину, миозину и др.). Аллергия на свинину, как правило, не возникает в раннем возрасте, а развивается позже, чаще у подростков или взрослых, причем сенсibilизация к перхоти кошки предшествует развитию аллергии на свинину (синдром «кошка–свинина»). При этом симптомокомплексе наблюдают аллергические реакции по типу крапивницы и/или ангионевротического отека вплоть до анафилаксии на свинину у пациентов с симптомами респираторной аллергии на животных. Впервые синдром «кошка–свинина» был описан во Франции М. Drouet с сотрудниками в 1994 г., когда у пациента, имевшего аллергическую реакцию на перхоть кошки, развивалась анафилактическая реакция после того, как он съедал кусок свинины. У некоторых больных подобные реакции могут возникать и при употреблении говядины. Необходимо подчеркнуть, что длительный контакт с кошкой поддерживает этот синдром, тогда как на фоне элиминации аллергенов кошки из окружающей среды пациенты со временем могут начать есть свинину. Описаны также случаи развития контактного дерматита при работе со свиным мясом.

В последнее время большое внимание привлекает **α -gal-синдром** или «синдром красного мяса» (red meat syndrome), впервые описанный американскими учеными в 2009 г. Данный синдром характеризуется аллергической реакцией замедленного типа на мясные продукты (говядину, свинину, баранину), связанной с присутствием IgE-антител к олигосахариду, состоящему из 2 молекул галактозы и являющемуся компонентом гликопротеинов млекопитающих (α -gal). Сенсibilизация к α -gal может быть индуцирована укусами некоторых видов клещей. При укусе в организм человека попадают дисахариды α -gal и запускают развитие гиперчувствительности. В последующем после употребления красного мяса или мясных субпродуктов (например, почек) развиваются, как правило, отсроченные (через 3–8 ч) аллергические ре-

акции в виде крапивницы, ангиоотека, гастроинтестинальных симптомов, анафилаксии. Необычная особенность α -gal-синдрома состоит в том, что если клещ не кусает человека повторно, то она может самостоятельно пройти в течение 5 лет.

Однако не только непосредственно мясные продукты могут вызвать такую реакцию, но и лекарственные препараты, произведенные на основе свиных компонентов (Креон[®], Энзинорм F[®]), медицинские имплантаты животного происхождения. α -gal обнаруживается в противоопухолевом препарате цетуксимаб (химерные антитела), что может явиться причиной развития анафилаксии у онкологических больных уже сразу после первого введения препарата. Ламинин γ -1 и коллаген α -1 говядины являются α -gal-содержащими аллергенами, что объясняет перекрестную реактивность красного мяса с желатином. Белок желатина – широко распространенный компонент пищевых продуктов (желе, конфеты, замороженные десерты, зефир, мясные деликатесы, вино). В медицине желатин используют в качестве компонента заменителей плазмы, а также как материал для изготовления капсул, свечей, таблеток, хирургической губки, кроме того, как стабилизатор он содержится в ряде вакцин. Чаще всего используют бычий или свиной желатин, в связи с чем употребление сладостей, лекарственных капсул, введение вакцин, содержащих желатин, может стать причиной аллергических реакций (вплоть до анафилаксии) у пациентов, страдающих пищевой аллергией на мясо.

Важное практическое значение имеют ***перекрестные аллергические реакции*** на различные продукты животного происхождения, а также другие аллергены, которые обусловлены наличием сходных по структуре белков в их составе. На сегодняшний день получена информация о пространственной конфигурации большого числа пищевых молекул, в том числе и животного происхождения, о структурных и функциональных свойствах этих аллергенов, о сходстве аминокислотных последовательностей у части пищевых аллергенов, составлена номенклатура аллергенов (табл. 7).

Наиболее значимые пищевые аллергены животного происхождения в основном принадлежат к следующим семействам белков: тропомиозином, парвальбуминам, казеинам, сывороточным альбуминам, липокалинам, парвальбуминам. Благодаря молекулярной диагностике стала возможна оценка рисков развития перекрестной реактивности между пищевыми аллергенами, тяжелых

анафилактических реакций, прогнозирование вероятности формирования толерантности или перехода аллергии в персистирующую форму (табл. 8).

Таблица 7

*Клиническое значение пищевых аллергенов
животного происхождения*

Семейство аллергенов	Наиболее распространенные аллергены	Основной источник	Клиническое значение
Казеины	Bos d 8	Молоко млекопитающих	Первичная сенсибилизация к коровьему молоку. Перекрестные реакции с молоком других млекопитающих
Сывороточные альбумины	Bos d 6 Fel d 2 Can d 3 Sus s 1 Gal d 5	Перхоть, слюна, мясо млекопитающих	Достаточно чувствительны к нагреванию и перевариванию, клинические симптомы редкие. Высокая степень перекрестных реакций: • коровье молоко – говядина • синдром «кошка – свинина» • синдром «птица – яйцо»
Тропомиозины	Sal s 4 Cra c 1 Hom a 1 Cha f 1 Pen m 1 Cra g 1.01 Der p 10	Рыба, морепродукты, членистоногие	Высокая степень перекрестных реакций внутри семейства: между рыбой и другими морепродуктами, морепродуктами (ракообразные и моллюски) между собой; между рыбой / морепродуктами и другими членистоногими (тараканы, клещи домашней пыли) Стабильны при нагреве, варке и переваривании. Как пищевые аллергены, часто ассоциированы с системными и тяжелыми реакциями
Липокалины	Can f 1 Can f 2 Fel d 4	Эпидермис млекопитающих	Первичная сенсибилизация к эпидермальным аллергенам. Степень перекрестных реакций варьирует
EF hand domains (парвальбумины)	Gad m 1 Gal d 8	Рыба, мясо птицы	Первичная сенсибилизация к рыбе. Стабильны при нагреве, варке и переваривании. Часто ассоциированы с системными и тяжелыми реакциями. Высокая степень перекрестных реакций. Синдром «рыба–курица»

Таблица 8

*Перекрестная реактивность между аллергенами животного происхождения**

Продукт	Аллергены	Перекрестная реактивность	Вероятность, реакции, %
Коровье молоко	α -лактоальбумин β -лактоглобулин казеин	Молоко других млекопитающих	80–90
	бычий сывороточный альбумин	Говядина	5–10
Куриное яйцо	овальбумин, овомукоид, овотрансферрин	Яйцо других видов птиц	Нет точных данных
	α -ливетин	Мясо курицы	5–10
Рыба	тропомиозин энолаза, альдолаза	Другие виды рыб, морепродукты, членистоногие	50–75
	тропомиозин энолаза, альдолаза	Мясо курицы	Нет данных
Морепродукты (моллюски, ракообразные)	тропомиозин	Другие морепродукты, членистоногие	50–75

*(Пампура, А.Н. Клиническое значение пищевых аллергенов животного происхождения / А.Н. Пампура, Е.Е. Варламов // Российский аллергологический журнал. – 2019. – №1. – С. 29–35).

Пищевые аллергены растительного происхождения

Большинство растительных пищевых аллергенов принадлежит к нескольким белковым семействам и суперсемействам. Из них выделяют 4 доминирующих семейства белков (рис. 19).

Белки защиты включают в себя большое количество аллергенов, находящихся в различных овощах и фруктах. Они не являются суперсемейством, а представляют собой группу неродственных семейств протеинов, объединяемых общей функцией защиты растений — индуцируются при инфекции, повреждении, определенных стрессовых воздействиях окружающей среды, но только некоторые из этих семейств способны вызывать аллергические реакции. Белки защиты 10-го семейства (PR-10) гомологичны главному аллергену березы (Bet v1) и широко распространены в растительном мире. Они ответственны за перекрестную реактивность между пылью березы и фруктами семейства Розоцветных ((яб-

локо (Mal d1), вишня (Pru av1), абрикос (Pru ar1), груша (Pyr c1)), овощами семества Зонтичных ((морковь (Dau c1), сельдерей (Ari g1)), петрушка (pcPR 1 and 2)), семейством Бобовых (арахис, соя).



Белки защиты PR-10 (Bet v1-подобные)

Профилины (Profilin)

Рис. 19. Основные семейства растительных белков

Профилин – актинсвязывающий белок, широко представленным в различных растениях, в том числе в овощах, фруктах и пыльце деревьев. С этим белком связывают выраженную перекрестную реактивность, обеспечивающую развитие ингаляционных и пищевых синдромов. Каждый растительный продукт может содержать несколько аллергенов, которые имеют различные физико-химические характеристики, что в определенной степени определяет клинические проявления аллергии.

Белки семейств купинов и проламинов имеют стабильные IgE-связывающие эпитопы (storage proteins): 2S альбумины, легумины, вицилины, которые в процессе пищеварения остаются интактными, что позволяет им инициировать развитие сенсибилизации через желудочно-кишечный тракт. Ряд растительных аллергенов высококонсервативен и может являться основой для перекрестных реакций с гомологичными белками других растений (рис. 20).

Нередко причиной возникновения аллергических реакций может явиться **соя** или продукты, в состав которых входит соевый белок. Это обусловлено широким распространением сои и ее производных в пищевой промышленности в качестве заменителей молока и молочных продуктов, мяса. Часто сою добавляют в продукты детского питания (мясные и овощные пюре), для приготовления которых используется изолят соевого белка, имеющий перекрестные антигены с казеином коровьего молока. Соя может являться скрытым аллергеном в составе некоторых продуктов, например, в вареной ветчине, сосисках, сыре, полуфабрикатах, соусах и десертах. Входящие в состав сои аллергенные белки могут

обуславливать кожные, респираторные или пищеварительные симптомы и становиться причиной анафилактических реакций. Аллергия на сою чаще всего встречается у детей, которые вскармливались адаптированными соевыми смесями и, как правило, проходит к 3 годам. Соя является часто выявляемым пищевым аллергеном у детей с атопическим дерматитом. Белки сои в некоторых случаях могут вызывать развитие энтероколита у детей младшего возраста, а также эозинофильного эзофагита в других возрастных группах. Попадание аллергенов сои с воздухом может приводить к развитию бронхиальной астмы, аллергического ринита и конъюнктивита у работников пекарен, а также у лиц, контактирующих с соей на производстве кормов для животных и в других сферах пищевой промышленности.



Рис. 20. Молекулярная диагностика сенситизации к пищевым аллергенам растительного происхождения
(<https://drive.google.com/file/d/0B27ey7L3BDxcWWhhY1lEemY3cE0/view>)

Наиболее важными маркерами первичной пищевой аллергии на сою являются *Gly m5* и *Gly m6* – (7S и 11S глобулин; купины), сенситизация к которым часто наблюдается у детей и взрослых и связана с тяжелыми аллергическими реакциями (возможные триггеры анафилаксии). *Gly m 3* аллерген сои является профилином. У взрослых пищевая аллергия на соевые продукты обусловлена, главным образом, гомологией аллергенов сои (*Gly m 3* и *Gly m 4*) и аллергенов пыльцы березы (*Bet v 2* и *Bet v 1* соответственно), обеспечивающей перекрестную реактивность. В этой связи пациенты с поллинозом, вызванным пылью березы, представляют собой группу риска развития аллергических реакций при ис-

пользовании продуктов, содержащих соевые белки. Изолированная сенсibilизация к профилину или гликопротеинам сои сопровождается легкими симптомами орального аллергического синдрома или отсутствием клинических проявлений и указывает на толерантность к термически обработанной сое. При аллергии на белки сои перекрестная реакция может возникнуть при употреблении в пищу гороха, фасоли, чечевицы, арахиса и картофеля.

Аллергия **на арахис** широко распространена, характеризуется тяжелыми реакциями, которые являются основной причиной летальных исходов, связанных с анафилаксией к пищевым аллергенам. В последние годы отчетливо отмечается тенденция к увеличению количества больных с гиперчувствительностью к данному продукту. Арахис, так же как горох, бобы и соя, относится к семейству бобовых. Сенсibilизация к конкретным аллергенам арахиса происходит с высокой степенью неоднородности и может различаться в зависимости от региона проживания. Моносенсibilизация к одному аллергокомпоненту относительно редка. Отмечается взаимосвязь между профилем сенсibilизации пациента и характером аллергических реакций. Содержание конкретных аллергенов может варьировать в зависимости от сорта арахиса и особенностей приготовления продукта. Доказано усиление аллергенных свойств арахиса при высокотемпературной обработке (обжарке), что обусловлено появлением протеинов, модифицированных при тепловой обработке, которые более резистентны к перевариванию по сравнению с нативными продуктами, что способствует проявлению их аллергических свойств. Вместе с тем, IgE-связывающая способность экстракта белка целого арахиса после варки в 2 раза ниже, чем у сырого или жареного арахиса, что предположительно связано с переходом низкомолекулярных аллергенов в воду. Вымачивание арахиса в уксусе перед приготовлением значительно снижает его аллергические свойства за счет деструкции белкового субстрата. В состав арахиса входит не менее 32 различных белков, из которых по меньшей мере 18 способны вызвать аллергическую реакцию (рис. 21).

Сенсibilизация к Ara h 2 и Ara h 6 ассоциирована с развитием тяжелых аллергических реакций и может рассматриваться как предиктор развития анафилаксии. Сенсibilизация к Ara h 8 и Ara h 9 чаще протекает бессимптомно или в виде орального аллергического синдрома. Сочетание сенсibilизации к отдельным аллер-

генным компонентам арахиса обычно приводит к утяжелению клинической картины. Возможность перекрестных реакций с другими растительными продуктами связана с наличием в арахисе гомологичных белков.

Дебют аллергии на арахис у большинства детей развивается в возрасте от 14 до 24 мес., при этом часто аллергическая реакция отмечается после его первого употребления, вероятно в результате сенсибилизации, сформировавшейся внутриутробно либо при грудном вскармливании. Однако употребление женщиной арахиса во время беременности и грудного вскармливания не является однозначным фактором риска. Сравнительные исследования показали, что отсрочка введения арахиса в пищу значительно повышает риск формирования аллергии на него. Более поздний возраст развития пищевой аллергии на данный продукт ассоциирован с высокой вероятностью развития анафилактических реакций. У детей раннего возраста в формирование аллергии на арахис также может вносить вклад использование соевых смесей и топических средств, содержащих его. Среди генетических факторов, предрасполагающих к развитию сенсибилизации к арахису, важное место занимают мутации гена филаггрина, напрямую связанные с высокой вероятностью аллергии на арахис.

Клинические проявления аллергии на арахис переменны и могут развиваться даже на его следовые количества. Обычно симптомы возникают при его пероральном употреблении. Арахис широко применяется в пищевой промышленности и часто становится так называемым «скрытым аллергеном», входя в состав тортов, шоколада, соусов, хлопьев, начинки кондитерских изделий и пр. Развитие симптомов возможно при употреблении любого продукта, произведенного на оборудовании, в котором ранее находился арахис, а также продуктов, приготовленных с использованием кухонной утвари (нож, блендер и др.), предварительно контактировавшей с ним. Появление симптомов аллергии также возможно при вдыхании запаха и при непосредственном контакте с арахисом. Описаны реакции при поцелуе, употреблении арахиса человеком, находящимся в непосредственной близости от сенсибилизированного пациента (в поезде, самолете и др.); случаи контактной крапивницы при использовании косметических средств, содержащих арахисовое масло (кремы, лосьоны, мыла и пр.). Реакции на арахис могут проявляться в различной форме и с разной

степенью тяжести: поражение кожи (атопический дерматит, крапивница), оральная аллергическая реакция, приступы бронхоспазма, симптомы со стороны органов желудочно-кишечного тракта, возможно сочетанное поражение кожи и внутренних органов.

Аллергенные компоненты арахиса



Мажорные аллергены:

риск системных реакций

Ara h 1 (вицилин) — гомологичен белкам, входящим в состав сои, чечевицы, кунжута, люпина; термостабилен, устойчив к действию протеаз при переваривании в кишечнике, предиктор персистирующего течения аллергии на арахис.

Ara h 2 (семейство 2S альбуминов), ингибитор трипсина, значительно устойчив к термической обработке и воздействию протеолитических ферментов, возможны перекрестные реакции на белки этого семейства бобовых, орехов, предиктор персистирующего течения аллергии на арахис; высокий риск тяжелых реакций, в том числе анафилаксии;

Ara h 3 (легумин) обладает трипсин-ингибирующей активностью, возможны перекрестные реакции с белками-11S-глобулинами фундука (Cor a 9), сои (Gly m 6), грецкого ореха (Jug r 4), его гомолог Ara h 4;

Ara h 6 — гомологичен Ara h 2 и обладает аналогичными характеристиками и аллергенными свойствами

Минорные аллергены:

Ara h 5 (семейство профилинов), структура гомологична аллергену Gly m 3 — сои; термолабилен

Ara h 7 (конглютин: суперсемейство проламинов).

Ara h 8 относится к PR-10, сенсибилизация к нему развивается на фоне предшествующей сенсибилизации к пыльцевым аллергенам данного семейства, гомолог Bet v 1, маркер перекрестной реактивности между пищевыми аллергенами и пылью буквоцветных, термолабилен, неустойчив к воздействию протеолитических ферментов, клинические проявления слабо выражены и ограничены преимущественно ротоглоткой или вообще отсутствуют.

Ara h 9 (семейство липидотрансферных протеинов); маркер истинной сенсибилизации к арахису и перекрестной реактивности с перском, сенсибилизация к нему ассоциируется с тяжелыми системными реакциями на арахис.

Ara h 10 — олеозин;

Ara h 11 — агглютинин

Рис. 21. Аллергенные белки арахиса

По данным S. Sicherer и соавторов, у 50 % детей с аллергией на арахис клинические проявления отмечаются в виде анафилаксии, которая в 20–30 % случаев протекает в виде двухфазной реакции, при которой аллергические симптомы вновь возникают спустя 3–8 ч после исчезновения начальных проявлений.

Аллергия на арахис отличается стойкостью течения и часто сохраняется на всю жизнь, лишь примерно у 20 % детей с сенсibilизацией, появившейся в первые 2 года жизни, в дальнейшем формируется толерантность, при этом у пациентов с анафилактическими реакциями она не развивается, тогда как при более легких реакциях это возможно. С возрастом аллергия на арахис может приобретать более тяжелое течение.



Рис. 22 Препарат для гипосенсибилизации Palförzia

В настоящее время появилась возможность использования оральной иммунотерапии для повышения порога толерантности к арахису. В США FDA одобрило использование препарата Палфорзия компании Aimmune Therapeutics при аллергии на арахис у детей (2020). Он представляет собой порошок, который изготавливается из арахиса и упаковывается в капсулы с цветовой кодировкой, обозначающей повышение дозы, и в саше для поддерживающей терапии. Эффективность препарата была подтверждена рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием, в котором участвовало приблизительно 500 человек с аллергией на арахис. Результаты показали, что 67,2 % реципиентов Palförzia переносили дозу арахисового белка в количестве 600 мг по сравнению с 4,0 % реципиентов плацебо, которые демонстрировали развитие клинической картины при употреблении в пищу арахиса.

В группу **орехов** входят грецкие орехи, орех-пекан, фисташки, кешью, бразильские орехи, орехи букового дерева, каштаны, фундук, миндаль, орех макадамия и др. Степень аллергической реакции на них может варьироваться от легкой до очень тяжелой, а иногда и опасной для жизни. В орехах кешью, фундуке, грецких орехах, миндале и др. содержатся запасные белки 7S и 11S глобу-

лины, обладающие выраженными аллергенными свойствами и приводящие к перекрестной реакции.

К важнейшим аллергокомпонентам лесного ореха относятся: Cor a 1 (PR-10); Cor a 2 (профилин), Cor a 8 (LTP), запасные белки Cor a 9, Cor a 14. Повышенный уровень IgE к Cor a 8, Cor a 9, Cor a 14 отражает наличие истинной сенсibilизации. Сенсibilизация к Cor a 9 и Cor a 14 – маркеры более тяжелого фенотипа аллергии на фундук, а сенсibilизация к Cor a 1 указывает на наличие перекрестной реактивности. Сенсibilизация к Cor a 2, как правило, ассоциирована с местными оральными симптомами или с отсутствием симптомов.

Достаточно часто отмечаются аллергические реакции на **злаковые продукты**, в первую очередь на белок пшеницы, глютен ржи, ячменя и овса, реже – на белки кукурузы, гречихи, риса. Белки злаков подразделяют на 4 класса: альбумины (водорастворимые; отличные от яичных или молочных альбуминов), глобулины, проламины и глюteniны, каждый из которых может быть более или менее важным у конкретных видов зерновых. Основным компонентом семян злаковых растений (пшеница, рожь, ячмень, овёс) является глютен, представляющий собой комплекс взаимосвязанных белков: проламинов и глютеинов, с высоким содержанием аминокислот пролина и глютамина, что делает его не растворимым в воде и затрудняет переваривание в желудочно-кишечном тракте. Существуют специфические наименования для отдельных проламинов различных видов злаковых: проламины пшеницы называются глиадином, ржи – секалином, ячменя – гордеином, овса – авенином, кукурузы – зеином, пшеница – кафирином, риса – оризином. Количественное содержание проламинов зависит от вида злаков: самое низкое содержание в рисе и овсе, а самое высокое – в пшенице.

Глютен **пшеницы** является главной и частой причиной развития пищевой аллергии. Аллергены пшеницы (*Triticum aestivum*) могут вызывать три разных типа IgE-опосредованной аллергии: респираторную аллергию в результате вдыхания пшеничной муки, пищевую аллергию в результате употребления в пищу продуктов из пшеницы и аллергию на пыльцу пшеницы. К основным аллергическим формам непереносимости белков пшеницы относятся: классическая пищевая аллергия (wheat food allergy); пищевая аллергия с кожным, энтеральным, респираторным синдромами; аст-

ма пекаря; анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой (рис. 23).

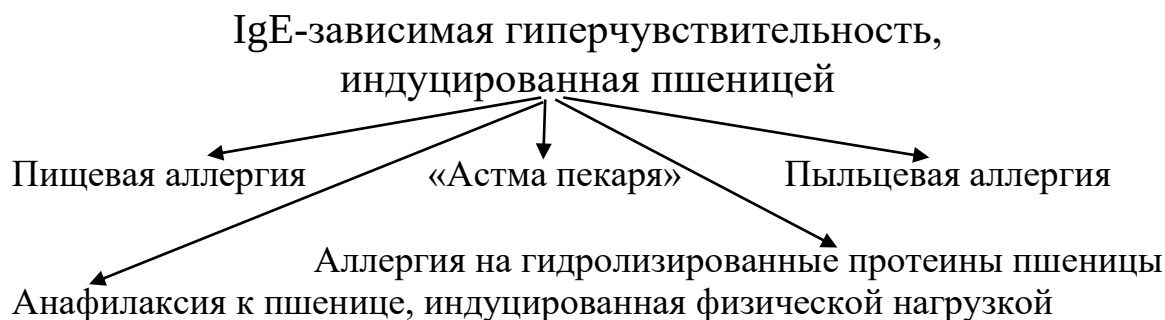


Рис. 23. Виды проявлений аллергии на пшеницу

Из пшеницы получают дробленую пшеничную крупу, а при более тонком помоле – манную крупу. Пшеница и продукты, в состав которых она входит, широко распространены (мука, крахмал, отруби, выпечка, макароны, конфеты, пиво и пр.). Пшеница содержит много аллергенных белков (рис. 24).

Сенсибилизация может развиваться к разным белкам пшеницы, наиболее распространенными аллергенами являются:

– *фракции альбумина и глобулина* (ингибитор α -амилазы /трипсина (Tri a aA/TI), вызывающие аллергические реакции на пшеничную муку (при попадании с пищей, ингаляции), Tri a Bd 17K (ингибитор альфа-амилазы CM16), обладающий высокой реактивностью в развитии кожных проявлений; белок липидного трансфера Tri a 14, являющийся термостабильным, он отвечает за аллергическую реакцию, которая возникает при употреблении пшеницы в пищу, при каждом контакте с ней или при вдыхании пшеничной муки; профилин (Tri a 12) , актинсвязывающий белок, содержащийся в зерне и пыльце пшеницы; Tri a 37- α профилин – истинный аллерген пищи, сенсибилизирующий в основном через желудочно-кишечный тракт; перекрестно реактивный аллерген (идентифицирован в экстрактах злаков (рожь, овес)), термостабильный, серологический маркер тяжелой пищевой аллергии на пшеницу, анафилаксии.

– *глютен: глиадин* (α -, β -, γ - и ω -глиадин) и *глютенин*, высоко- и низкомолекулярный. Низкомолекулярные глютенины, α -, γ - и ω -глиадины являются основными аллергенами у пациентов с аллергией на пшеницу, обуславливая разные проявления и интенсивность выраженности реакции.



Рис. 24. Аллергенные белки пшеницы

Наиболее значимым (мажорным) аллергеном является нерастворимая фракция глиадина – ω-5-глиадин (Trī a 19), который ассоциируется с риском тяжелых аллергических реакций немедленного типа, а также с развитием «индуцированной упражнениями анафилаксии к пшенице». Повышение специфического IgE к ω-5-глиадину подтверждает истинную сенсibilизацию к пшенице. Низкомолекулярный глютеинин (Trī a 36) – белок запаса семян, главный аллерген пищевой аллергии на пшеницу, более специфичен и чувствителен, чем Trī a 19 (ω-5-глиадин). Также выделяют еще ряд значимых аллергенов: Trī a 20, 21, 26, сенсibilизация к которым, наряду с ω-5-глиадином, может быть причиной синдрома аллергических реакций, индуцированных физической нагрузкой (табл. 9).

Аллергические реакции на пшеницу могут развиваться при вдыхании и быть причиной респираторных проявлений аллергии (Trī a 28, Trī a 29, Trī a 32, Trī a 39 и др.). Аллергия на белок пшеницы обычно развивается в раннем детстве и значительно реже встречается у подростков и взрослых. К белку пшеницы с возрастом развивается толерантность, у небольшого числа пациентов аллергия может персистировать вплоть до подросткового возраста. Повышенная чувствительность к пшенице может быть частой причиной перекрестных аллергических реакций между пищевыми и пыльцевыми аллергенами (на пыльцу злаковых трав) у детей

старшего возраста. Возможны перекрестные аллергические реакции на продукты, изготовленные из ржи, кукурузы, ячменя и овса. Аллергические реакции на пшеницу могут сочетаться с аллергией на бананы, киви, орехи. Также проявлением аллергии может быть немедленная гиперчувствительность к гидролизованному пшеничному белку. Гидролизированный белок пшеницы широко встречается в пищевых продуктах и является распространенным ингредиентом косметических средств – кремов, мыла, шампуней и кондиционеров для волос.

Таблица 9

*Известные аллергены пшеницы**



Allergen	Biochemical name	Pollen allergy	Wheat food allergy	WDEIA	Baker's asthma
Tri a 12	Profilin	MAJOR			
Tri a 14	Non-specific lipid transfer protein		MINOR/marker for anaphylaxis		MAJOR
Tri a 15	Monomeric alpha amylase/trypsin inhibitor 0.28		MINOR		MINOR
Tri a 19	Omega-5-gliadin		MAJOR	MAJOR	
Tri a 20	Gamma gliadin		MINOR	MAJOR	
Tri a 21	Alpha-beta-gliadin		MINOR	MAJOR	MINOR
Tri a 25	Thioredoxin				MINOR
Tri a 26	High molecular weight glutenin Glu-1D-1d		MINOR	MAJOR	
Tri a 27	Thiol reductase				MINOR
Tri a 28	Dimeric alpha-amylase/trypsin inhibitor 0.19				MAJOR
Tri a 29	Tetrameric alpha-amylase/trypsin inhibitor CM1/CM2		MINOR		MINOR
Tri a 30	Tetrameric alpha-amylase/trypsin inhibitor CM3		MINOR		MINOR
Tri a 31	Triosephosphat isomerase				MINOR
Tri a 32	1-Cys-peroxiredoxin				MINOR
Tri a 33	Serpin		MINOR		MINOR
Tri a 34	Glyceraldehyd-3-phosphat-dehydrogenase				MINOR
Tri a 35	Dehydrin				MINOR
Tri a 36	Low molecular weight glutenin GluB3-23		MAJOR		
Tri a 37	Alpha purothionin		MINOR/marker for anaphylaxis		
Tri a 39	Serine protease inhibitor				MINOR

*(<https://drive.google.com/file/d/0B27ey7L3BDxcT19EcW4ybGFIU0U/view>)

Анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой (WDEIA – Wheat-dependent, Exercise-induced Anaphylaxis Triticum aestivum), является редкой формой анафилаксии. Развивается она через несколько часов после приема продуктов, содержащих белок пшеницы, при занятии физическими упражнениями. Одновременный прием нестероидных противовоспалительных препаратов провоцирует и утяжеляет заболевание за счет повышенного

поступления антигена вследствие увеличения проницаемости кишечника.

Еще одно аллергическое заболевание, связанное с пшеницей, так называемая *астма пекаря* (baker's asthma), которая часто встречается у работников хлебопекарной отрасли. Триггером, приводящим к развитию клинических симптомов, является повышенное поступление антигена ω -глиадина, тиоредоксина и амилазы грибкового происхождения, которую добавляют в муку для улучшения качества выпечки.

Диагностика пищевой аллергии на белки пшеницы является более сложной задачей, чем для других аллергенов:

- кожные пробы обладают низкой чувствительностью, что связано с отсутствием в коммерческих аллергенах нерастворимых фракций (глиадина, глютенина), к которым сенсibilизировано большинство пациентов с пищевой аллергией на пшеницу;
- пшеница содержит много аллергенных белков, некоторые из которых перекрестно реагируют с пылью злаковых трав, что диагностически может привести к ложноположительным результатам обследования в том случае, если пациент имеет основную сенсibilизацию к пыльце трав (pollen allergy);
- затруднения в диагностике аллергии на пшеницу могут вызывать реакции замедленного типа, происхождение которых трудно связать с фактическим потреблением пшеницы в пищу.

Клиническая картина пищевой аллергии при данном виде сенсibilизации чрезвычайно полиморфна. Возможно поражение любого органа или системы организма. Наиболее часто аллергия к пищевым продуктам сопровождается симптоматикой со стороны кожи и желудочно-кишечного тракта (см. раздел 4.5.1.).

Аллергены животных

Высокая распространенность домашних животных приводит к повсеместному присутствию их аллергенов в окружающей среде. Сенсibilизация к ним – один из ключевых факторов риска аллергического ринита, бронхиальной астмы, она в значительной степени определяет развитие тяжелых форм атопического дерматита и респираторных аллергозов. Экспозиция аллергенов собак или кошек, переносимых по воздуху в домах с животными, может

быть в 100 раз выше, чем экспозиция аллергенов клещей. Наличие специфического IgE к аллергенам наиболее распространенных питомцев (кошка, собака) резко повышает вероятность развития сенсибилизации к аллергенам других млекопитающих. Более половины пациентов с аллергией на домашних животных косенсибилизированы к нескольким видам. Основную активность в формировании аллергической реакции проявляют выделения (слюна, моча и т. д.) и перхоть животных. Наиболее важные ингаляционные аллергены млекопитающих представлены следующими группами протеинов: липокалины, секретоглобулины, альбумины, калликреины, латерины. Причем аллергенный состав различен в зависимости от происхождения аллергена (например, эпителий или слюна). В случаях, когда аллергические реакции наблюдают на всех животных, у больных выявляют преимущественную сенсибилизацию к белкам, относящимся к группе липокалинов (Fel d 4 (кошки), Can f 1, Can f 2, Can f 6 (собаки), Equ c 1 (лошади), Mus m 1 (мыши), Rat n 1 (крысы)). Эти белки высоко резистентны к нагреванию и устойчивы в окружающей среде (в том числе и в домашней пыли) в течение длительного времени. К этой группе относят и ряд пищевых компонентов, содержащихся в аллергенных экстрактах животного происхождения (мясо теплокровных животных и молоко). Если у ребенка до 1 года есть сенсибилизация к пищевым липокалинам (Bos d 5 - β -лактоглобулину), то есть риск развития реакции на липокалины домашних животных после 4 лет, в том числе и риск формирования бронхиальной астмы. Эффект от воздействия аллергенов животных связан с биологической активностью аллергена, длительностью, режимом и интенсивностью экспозиции. Вероятность формирования сенсибилизации выше в случае высокой концентрации аллергенов. Реакции к аллергенам животных могут возникать при разных ситуациях: ингаляция при прямом контакте с животным, контактно через кожу, при укусах, ингаляция при непрямом контакте с контаминированным окружением, так как благодаря аэродинамическим характеристикам аллергены животных могут переноситься в среду, в которой животные не присутствуют, например, в школы, детские сады, больницы и офисы.

Наиболее распространенным домашним животным, вызывающим аллергию, является **кошка**. Около половины лиц, имеющих

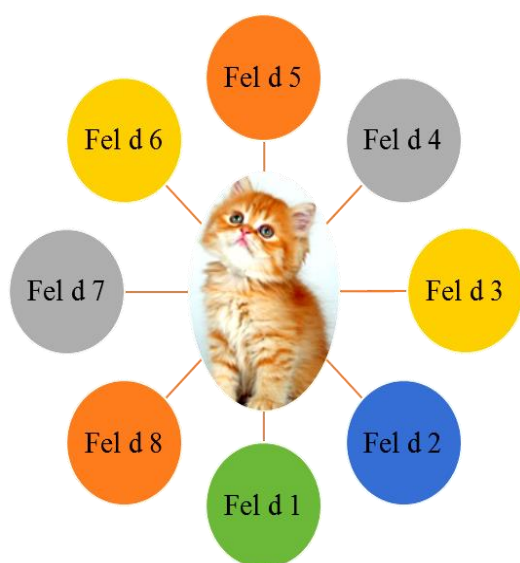


Рис. 25. Основные алерго-компоненты кошки

гиперчувствительность к аллергену кошек, никогда не держали их в своих квартирах, что указывает на возможность сенсибилизации вне собственного дома. Мажорным алергенным компонентом, присутствующим только у представителей семейства кошачьих, является *утероглобин* (*Fel d 1*) (рис. 25), который секретируется в основном слюнными, слюнными и половыми железами. Учитывая высокую распространенность и видовую специфичность, *Fel d 1* считается надежным маркером первичной сенсибилизации.

Концентрация его зависит от возраста животного: у половозрелых особей она выше, чем у котят и старых животных. Кроме того, самцы производят больше *Fel d 1*, чем самки, кастрация уменьшает его производство. Мытье снижает количество этого основного алергена на коже и шерсти кошки, но в течение 2 дней он восстанавливается до своего первоначального уровня, поэтому мытье кошек невозможно рассматривать в качестве профилактики возникновения или обострения аллергии. В окружающую среду *Fel d 1* попадает главным образом с шерстью кошки, по которой он распределяется, когда животное себя вылизывает. Он может оседать на одежде, волосах человека и переноситься в другие места (общественный транспорт, школы и т. д.), обеспечивая экспозицию алергена *Fel d 1* как в помещениях, где находятся животные, так и там, где они отсутствуют. При наличии сенсибилизации к *Fel d 1* высока вероятность реакций и на других кошачьих (львов, тигров, леопардов и т.д.). Высокое содержание IgE к *Fel d 1* – фактор риска развития бронхиальной астмы. Еще одним мажорным алергеном кошки является *Fel d 4*, он относится к семейству липокалинов, к которому относится большинство алергенов животных. Поэтому возможно возникновение перекрестных реакций с алергенами других млекопитающих, например, алергенами собак (*Can f 1, 2, 6*). *Fel d 4* имеет малые размеры и выделяется в

окружающую среду с кошачьей мочой и секретами слюнных и слюнных желез. Наибольшее количество аллергена выделяется подчелюстной слюнной железой, и при вылизывании кошки разносят его по всей шерсти.

Сенсибилизация к минорному аллергену кошки Fel d 2 (сывороточному альбумину) ассоциирована с более тяжелыми проявлениями атопии (например, бронхиальная астма, атопический дерматит). Кроме того, сенсибилизация к Fel d 2 ответственна за синдром «кошка-свинина», когда IgE-антитела, сначала направленные против альбумина кошачьей сыворотки, перекрестно реагирующие с альбумином свиньи, и это может привести к серьезным системным реакциям у некоторых пациентов при употреблении в пищу непрожаренной свинины или сырого мяса. Также, учитывая перекрестную реактивность сывороточных альбуминов различных млекопитающих, пациенты с сенсибилизацией к Fel d 2 могут иметь аллергическую реакцию на некипяченое молоко и говядину (Bos d 6), кролика (Ory c 6), лошадь (Equ c 3), собаку (Can f 3).

У собственников кошек значительно повышен риск сенсибилизации к аллергенам Fel d 1 и Fel d 4, но не к Fel d 2, при этом выявляется взаимосвязь между длительностью содержания кошек и развитием сенсибилизации. Fel d 5 (IgA) и Fel d 6, (IgM) могут быть причиной анафилаксии/крапивницы, возникающей через 3–6 ч после употребления говядины, свинины, баранины. Данная отсроченная реакция обусловлена наличием эпитопов олигосахаридов (галактоза- α -1,3-галактозы) на данных аллергенах кошки. Причем первичная сенсибилизация в этом случае обычно происходит после укуса некоторыми иксодовыми клещами. Отличительной особенностью аллергенов кошек является их длительная персистенция и чрезвычайно широкая распространенность. Показано, что даже после удаления животного из квартиры аллерген Fel d 1 определяется в ее воздушной среде от нескольких месяцев до нескольких лет. В начале XXI в. ученым T. Platts-Mills была сформулирована теория о возможности развития иммунологической толерантности и снижении риска развития астмы у детей с атопией при высокой экспозиции аллергена Fel d 1 в период новорожденности. Однако у пациентов с мутацией хромосомы 17q21 независимо от уровня экспозиции данного аллергена развивается астма. Также выявлена зависимость между развитием атопическо-

го дерматита в младенчестве у детей с мутацией гена филагтрина и ранним контактом с кошкой.

Аллергены **собаки** (рис. 26) обладают чуть более низким потенциалом в сравнении с аллергенами кошки, на сегодняшний день их выявлено семь. Они были обнаружены в сыворотке, перхоти, шкуре, шерсти и слюне, причем последние 4 источника являются наиболее важными. Профили сенсibilизации к различным компонентам собаки отличаются разнообразием. *Can f 1* и *Can f 2* (липокалины) – главные клинически значимые аллергены, продуцируемые в основном слюнными железами собаки, маркеры первичной сенсibilизации. К семейству белков липокаинов принадлежат также *Can f 4* и *Can f 6*. *Can f 3* – минорный компонент, относится к альбуминам и

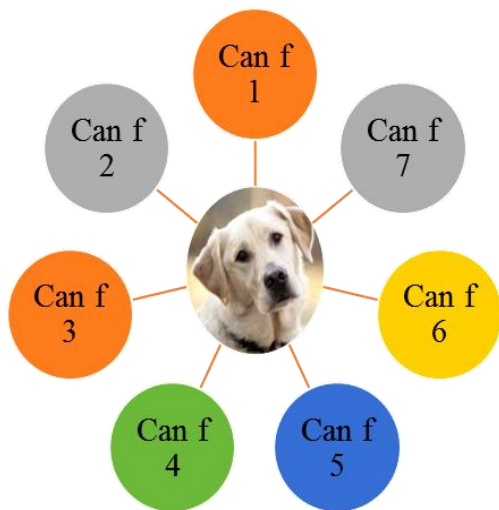


Рис. 26. Аллергокомпоненты собаки

имеет достаточно высокую перекрестную реактивность с альбуминами других животных, например, кошки (*Fel d 2*).

К мажорным аллергенам собаки относится также *простатический калликреин (Can f 5)*, который был описан как андрогензависимый белок, вырабатываемый клетками предстательной железы, содержащийся главным образом в моче, перхоти и эпителии кобелей. Данный аллерген собаки перекрестно реагирует с простат-специфическим антигеном человека, который является основным виновником IgE-опосредованных вагинальных реакций на сперму. Наличие аллергических симптомов на семенную жидкость человека среди женщин, сенсibilизированных к калликреину, может быть связано с уровнями специфического IgE к *Can f 5*. В связи с низкой концентрацией в шерсти собаки *Can f 5*, тестирование в традиционных кожных тестах (экстрактах), где обычно используется шерсть собаки, не выявляет чувствительность к *Can f 5*, использование тестирования с аллергокомпонентами позволяет значительно улучшить диагностику при аллергии на собаку. Высокий уровень сенсibilизации к *Can f 1*, *Can f 2*, *Can f 5* служит сильным предиктором астматических симптомов, возникающих при контакте с животным. Мытьё собаки несколько снижает

уровень Can f 1 в воздухе, ее необходимо мыть, по крайней мере, два раза в неделю, чтобы поддерживать уменьшение распространения Can f 1 из шерсти. Аллергены собак могут быть обнаружены не только в домах, где они содержатся в качестве домашних животных, но и в других помещениях, таких как школы и детские сады. Кроме того, было показано, что обитые сиденья в общественных местах являются резервуаром для накопления аллергена собак и источником воздействия Can f 1 в общественных зданиях и транспорте.

К аллергенам грызунов, таким как морские свинки, хомяки, крысы, мыши также может формироваться сенсибилизация. Аллергены содержатся в шерсти, моче, сыворотке и слюне. Аллергия на грызунов иногда возникает у персонала лабораторий, у людей других специальностей, контактирующих с грызунами, при домашнем содержании морских свинок, мышей и крыс или при высоком загрязнении помещений мочой данных животных. Контакт с мышинными аллергенами определяет высокую частоту сенсибилизации в домах, расположенных в густонаселенных городских кварталах. Пациенты могут сенсибилизироваться к грызунам в течение менее чем одного года после прямого контакта с животными. Часто наблюдаются перекрестные реакции между различными грызунами.

Грибковые аллергены

Этиологическим фактором аллергических заболеваний могут быть грибковые аллергены (споры, мицелий, продукты жизнедеятельности грибов), аллергия к которым может протекать по разным типам реакций, наибольшее клиническое значение имеет IgE-опосредованный тип. Сенсибилизирующей способностью обладают более 300 видов грибов. Индуцировать развитие первого типа иммунопатологических реакций могут плесневые грибы, дерматофиты и дрожжи. Главное отличие грибковых аллергенов от бытовых или пылевых состоит в том, что микромицеты способны как колонизировать, так и инфицировать организм человека и повреждать дыхательные пути с помощью воздействия различных ферментов и токсинов, зачастую сенсибилизация и инфицирование могут сочетаться у одного пациента. Грибковым инфекциям предрасположены прежде всего больные с муковисцидозом, бронхиальной астмой, иммунодефицитами или получающие иммуно-

супрессивную терапию. Некоторые патогенные виды грибов, например, *Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton* могут вызывать аллергию, которая будет сопутствовать основному грибковому заболеванию. Однако чаще аллергические заболевания возникают при контакте с множеством непатогенных грибов, обладающих выраженной сенсибилизирующей активностью. Их условно можно разделить на две группы: грибы, обитающие преимущественно в помещениях («indoor»: *Penicillium*, *Aspergillus*, *Rizopus*, *Fusarium*), и обитающие в открытой среде (преимущественно «outdoor»: *Alternaria*, *Cladosporium* и др.).

Плесневые грибы и их споры постоянно присутствуют в жилых помещениях человека и наряду с клещами рода *Dermatophagoides* они являются одними из основных аллергенных компонентов домашней пыли. Они присутствуют в тех же местах, что и домашняя пыль, их концентрация значительно увеличивается во время ремонтных работ. Имеются данные о том, что плесневые грибы и их споры являются пищевым субстратом для дерматофагоидных клещей. Очень часто у пациентов формируется сочетанная клещевая и грибковая сенсибилизация. Плесневые грибы способны колонизировать дыхательные пути и вызывать постоянную аллергенную стимуляцию. У ряда больных это может привести к развитию тяжелой бронхиальной астмы с микогенной сенсибилизацией. В помещениях чаще встречаются грибы родов *Mucor*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Candida*. Рост и развитие грибов в помещении, где они определяются круглогодично, напрямую зависит от уровня влажности и температурного режима. Они могут расти в вентиляционных каналах, кондиционерах, а также в канализационных трубах. Плесеней особенно много в ванных комнатах, кухнях и их больше в деревянных домах. Плесневые грибы могут расти на растениях, которые часто поливают, на животных и растительных отходах, старой мебельной обивке, обоях и мягких игрушках. Часто грибы (*Penicillium*, *Aspergillus*, *Fusarium*, а также реже *Mucor*) могут содержаться в некоторых пищевых продуктах: на заплесневелом хлебе, фруктах, овощах и др. Кроме того, их применяют в качестве добавок при производстве различных пищевых продуктов. *Botrytis cinerea* – серая плесень, обнаруживается на капусте, салате, землянике и др. *Candida* часто обнаруживается в молочных продуктах. *Aspergillus* находят на фруктах, в пакетиках чая, порошке черного перца, ко-

фе и др. Грибки рода *Rhizopus* выживают только в очень влажных условиях и высоко чувствительны к низкой влажности. Они вызывают сухую гниль початков кукурузы, корзинок подсолнечника. При неблагоприятных условиях обуславливают плесневение семян культурных растений при их хранении. *Rhizopus spp* можно обнаружить в виде черной плесени на хлебе, овощах, особенно часто на луке. Грибки рода *Cladosporium* выживают в относительно влажных условиях и чувствительны к недостатку влаги. Их источником являются мертвые растения, старые оконные рамы, текстиль, кожа, сыры, злаки.

Среди грибов, обладающих этиологической значимостью в развитии аллергии, важную роль отводят представителям рода *Aspergillus*, которые широко распространены в окружающей среде и могут быть не только инфекционными агентами, но и источником большого количества аллергенов. Наиболее часто выделяют *Aspergillus niger* и *Aspergillus fumigatus*. Они могут встречаться в пыли, почве, поражать фрукты, овощи и молочные продукты. Грибы рода *Aspergillus* играют важную роль в очистке сточных вод и разложении органических отходов, а также в пищевой промышленности, поскольку используются в производстве пива, соевого соуса, при производстве ферментов и органических кислот. В ряде исследований показано, что растительное сырьё (лен, хлопок, табак и др.) обрабатывающих предприятий в значительной степени поражено различными видами аспергиллов, что может способствовать развитию профессиональных аллергических заболеваний. Грибы рода *Aspergillus*, в связи со сложностями их антигенной структуры и особенностями иммунного ответа на них, приводят к широкому спектру клинических состояний, таких как аллергический риносинусит, бронхиальная астма, аллергический бронхолегочный аспергиллез, гиперчувствительный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит) и инвазивный аспергиллез. *Aspergillus fumigatus* – плесневый грибок, вызывающий аллергический и инвазивный аспергиллёз у людей и животных, может вырабатывать высокотоксичное соединение – афлатоксин. Является термоустойчивым грибом, хорошо растёт в широком температурном диапазоне, образует большое количество конидий, экспозиция аллергена практически постоянная. Вдыхание конидий и мицелия *A. fumigatus* может приводить к доброкачественной колонизации лёгкого, при этом ингаляция спор обычно не вызывает

побочных эффектов, поскольку они эффективно устраняются системой врожденного иммунитета. Однако рост числа пациентов с иммунокомпрометациями приводит к всё большей частоте встречаемости заболеваний, ассоциированных с *A. fumigatus*. *A. fumigatus* изолирован от жилых помещений и обитает в почве, гниющих листьях, плодах и корнях растений, птичьем помете и пр. Скопления этого микромицета в сене и компосте обуславливают разновидность такой профессиональной аллергии, как «легкое фермера». Другие виды, ассоциированные с аспергиллезом – *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. oryzae* и *A. ochraceus*.

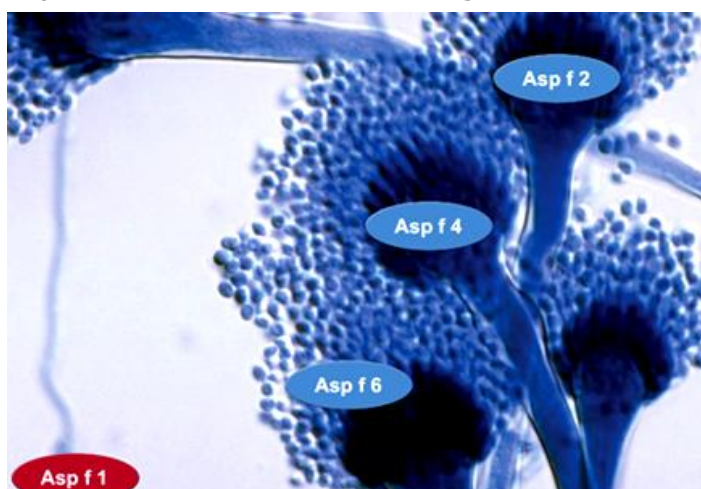


Рис. 27. Аллергокомпоненты грибов рода *Aspergillus*

В настоящее время выделено большое число аллергенов грибов рода *Aspergillus*, которые охватывают широкий диапазон функциональных белков, в том числе токсины, ферменты, белки теплового шока, а также несколько уникальных белков, не имеющих гомологии с любыми из известных белков.

Обнаружены общие аллергены у *A. fumigatus* и *A. niger*, но не у *A. versicolor*, *A. nidulans* и *A. glaucus*. Из известных аллергенов *A. fumigatus* наибольшее клиническое значение имеют: Asp f 1, Asp f 2 и Asp f 18. Выявляется значительная гетерогенность профилей сенсibilизации к аллергенам данного грибка. Asp f 1 является мажорным аллергеном и продуцируется мицелием *A. fumigatus*. Более 80 % пациентов с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом сенсibilизированы к этому аллергену. Также выявляется высокая частота сенсibilизации к нему у пациентов с бронхиальной астмой, в отличие от больных с atopическим дерматитом. Asp f 2 и Asp f 18 также являются мажорными аллергенами. Asp f 18 – вакуолярная сериновая протеиназа, демонстрирует перекрёстную IgE-реактивность с *Penicillium oxalicum* и *P. notatum*. Asp f 4 и Asp f 6 являются специфическими маркерами аллергического бронхолегочного аспергиллеза и позволяют провести чувствительную, высокоспецифичную диагностику заболе-

вания, что имеет большое значение для назначения терапии и предотвращения ухудшения показателей функции лёгких у данных пациентов. *A. fumigatus* колонизирует окружающую среду путем образования гиф. Гифы находятся в легких больных с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом, но не у пациентов, страдающих atopической астмой. Asp f 6 специфически экспрессируется в гифах, и выявление IgE к Asp f 6 может быть использовано для дифференцировки этих двух групп пациентов.

Из аллергенов *A. niger* наиболее изученным является Asp n 14 (β -ксило시다за) – профессиональный аллерген, который присутствует в используемых в настоящее время хлебопекарных добавках и может вызывать сенсibilизацию у пекарей. Asp n 18 (вакуолярная серин-протеаза), гомологичные ей аллергены также были выделены из *Aspergillus fumigatus* (Asp f 18) и *Penicillium* (Pen o 18). Asp n 25 (3-фитаза B) представляет собой гликопротеин, который в основном используется как ферментативная добавка при обработке зерновых, бобовых культур и пр., а также в качестве пищевой добавки.

К грибам *Penicillium* относят продуцентов антибиотика пенициллина. Среди них *P. chrysogenum*, являющийся одним из самых распространённых грибов в мире. Другой крайне широко распространённый вид рода – *P. citrinum*, является важным внутренним аллергеном. Как и *Aspergillus*, относится к «складским грибам» и присутствует в хранилищах зерна, фруктов и овощей. Отдельные виды используются в сыроварении: *Penicillium roqueforti* и *P. camemberti*. Смеси белых мягких сыров («Камамбер», «Бри», «Горгонзола» и «Рокфор») содержат их. Целый ряд штаммов пенициллинов используется в промышленности для синтеза ферментов. На маргарине и различных вареньях иногда встречается вид *Penicillium corylophilum*. Салями и другие сухие колбасы в ряде стран обычно подвергаются ферментации грибом *Penicillium nalgiovense*, реже – *P. chrysogenum*.

Важная роль в формировании грибковой сенсibilизации отводится дрожжевым грибкам. Они содержатся в атмосфере, пищевых продуктах. Некоторые представители дрожжевой флоры симбиотически связаны с организмом человека, являясь представителями условно-патогенной флоры. Такой тесный контакт обуславливает форование сенсibilизации к дрожжевым грибкам.

Описано 7 родов клинически значимых дрожжевых грибов: *Malassezia*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Saccharomyces*, *Trichosporon*, *Geotrichum* и *Rhodotorula*. Наиболее выраженными сенсibiliзирующими свойствами обладают *C. albicans*, *Pityrosporum*, *Saccaromyces cerevisiae* и *Saccaromyces minor*. При аллергических заболеваниях, ассоциированных с дрожжевой микрофлорой, основными органами-мишенями являются слизистые оболочки и кожа. Для *Malassezia*, колонизирующих кожные покровы, наиболее характерно участие в патологических процессах при atopическом дерматите. Для дрожжей рода *Candida*, зачастую населяющих слизистые, типичны такие нозологические формы аллергии, как аллергический ринит, бронхиальная астма и аллергический бронхолегочный микоз. Дрожжи *Trichosporon* и *Rhodotorula*, встречающиеся в домашней пыли, на поверхности сыров, попадая в организм при вдыхании воздуха, могут вызывать аллергический альвеолит. Большинство дрожжей имеют перекрестно реагирующие антигены.

Candida albicans – одноклеточные дрожжевые грибы, способные формировать псевдомицелий, широко распространены в окружающей среде. Они обнаруживаются в почве, продуктах питания, остатках органических веществ. *Candida albicans* являются сапрофитами и в небольшом количестве в норме выявляются на слизистой глотки, носа, влагалища, желудочно-кишечного тракта здоровых людей. В то же время грибы рода *Candida* при избыточном росте (часто наблюдается после приема антибиотиков) и у пациентов с иммунодефицитами могут вызвать инфекции в виде молочницы у детей и взрослых. Описан связанный с грибами рода *Candida* «дрожжевой синдром» (Eaton и др.), который проявляется гиперчувствительностью к пище, аллергическими реакциями, нарушениями пищеварения и психоневрологическими изменениями. IgE к *Candida albicans* выявляются у пациентов с аллергическим ринитом, бронхиальной астмой, эозинофильным эзофагитом, atopическим дерматитом. Грибы *Candida albicans* содержат на своей поверхности белок HWP-1, который имеет сходную структуру с глютенем и может являться стимулирующим фактором развития целиакии у предрасположенных лиц. Кроме того, персистенция *Candida albicans* в организме человека, восприимчивого к глютену (при целиакии, аллергии на глютен), вероятно, обуславливает наличие симптомов болезни даже при строгом соблюдении

безглютеновой диеты. Были выделены около 15 аллергенных белков грибов рода *Candida*, которые имеют перекрестно-реактивные антигены с другими видами дрожжевых грибов, среди которых пекарские дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*, грибы *Pityrosporum*.

Mala s 6 – аллерген дрожжевого гриба *Malassezia sympodialis*, является циклофилином и обнаруживается у 92 % сенсibilизированных пациентов, страдающих атопическим дерматитом. Выявление специфических IgE к Mala s 11 у пациентов с данной патологией коррелирует с тяжестью заболевания. Mala s 11 обладает высокой перекрестной реактивностью с Asp f 6.

Иногда аллергию могут вызывать грибки, колонизирующие кожу домашних животных. Эти грибки также могут распространяться по квартире.

Экспозиция плесени в течение раннего детского возраста ассоциирована с риском развития персистирующей астмы и аллергического ринита.

К наиболее распространенным внешним аллергенам относятся споры непатогенных плесневых грибов (*Cladosporium*, *Alternaria*) и проявления аллергии весной, особенно в марте и начале апреля, могут быть связаны сенсibilизацией к ним. В связи с тем, то максимальная концентрация грибковых спор в воздухе носит сезонный характер, с ранней весны и до поздней осени, аллергия на плесневые грибы может проявляться под маской поллинозов или сопутствовать им. Концентрация грибковых спор в воздухе может превышать среднюю концентрацию пыльцы, даже в период интенсивного пыления растений в 100–1000 раз. Во внешней среде также могут присутствовать *Aspergillus* и *Penicillium*, которые не имеют четко определенного сезона. Грибковые аллергены распространены повсеместно, избежать экспозиции практически невозможно, однако имеются значительные географические различия в их содержании. Антропогенные изменения природной среды могут влиять на распространение и аллергенные свойства грибов. Установлено, что в городской среде, по сравнению с природными территориями, наблюдается накопление аллергенных видов грибов. Поллютанты модифицируют аллергенные белки, индуцируя образование новых и изменение существующих эпитопов.

Alternaria alternata – это один из важнейших представителей аллергенных грибов, связанных с развитием бронхиальной астмы и аллергического ринита. Сенсibilизация к альтернарии широко

распространена и признана фактором риска развития тяжелого течения атопической аллергии с частыми обострениями и торпидностью к проводимой терапии. *Alternaria alternata* является одним из основных причинно-значимых аллергенов у детей. Воздействие аллергенов альтернарии может быть существенным, но все же сильно варьируется между индивидами, а количество вдыхаемых частиц плесени связано как с местонахождением пациента, так и с выполняемой деятельностью. Альтернария является наружной влаголюбивой плесенью, однако может встречаться и в помещениях, особенно с повышенной влажностью, попадая преимущественно из внешней среды, часто встречается в конденсате на оконных рамах. Наличие кондиционеров в зданиях может способствовать созданию благоприятной среды для роста грибов. В умеренном климате споры альтернарии в атмосфере обнаруживаются с мая по ноябрь, с пиками концентрации в конце лета и осенью. Дисперсия спор происходит в сухие периоды, характеризующиеся более высокой скоростью ветра и более низкой относительной влажностью, и достигает максимума в солнечное полуденное время. Излюбленными местами её обитания являются почва, растения, кукурузный силос, гнилая древесина, компост, гнезда птиц. *Alternaria alternata* встречается также на пищевых продуктах (в виде черных точек на помидорах), текстильных изделиях и др. Аллергены альтернарии обнаруживаются в высокой концентрации при выполнении некоторых видов работ, в частности, при обмолоте зерна, обработке льна и др.

A. alternata является одним из наиболее значимых и хорошо изученных видов аллергенных плесневых грибов. Количество аллергенов в экстрактах *A. alternata* может варьироваться от 10 до 30. Наличие специфических аллергенов, в том числе мажорных, во многом зависит от внешних условий и может меняться в течение цикла роста грибка день ото дня. Мажорными аллергенами являются секретлируемые белки, тогда как другие аллергены являются внутриклеточными белками и встречаются с иммунной системой в виде спор, прорастание которых значительно увеличивает выделение аллергена (хотя и не все споры выделяют аллергены). Основным аллергеном *Alternaria spp.* является *Alt a 1* (видоспецифичен), который локализуется в клеточной стенке спор, что объясняет его высокую значимость как ингаляционного аллергена. Выделены и другие аллергенные молекулы, некоторые из которых тоже

могут быть идентифицированы как мажорные аллергены. Например, Alt a 2 (альдегиддегидрогеназа) – видоспецифический аллерген и Alt a 6 (энолаза) – паналлерген. Отмечается широкая перекрёстная реактивность между отдельными видами рода. Гомолог Alt a 2 был обнаружен у 6 других штаммов альтернарии. Энолаза является распространенным аллергеном, присутствующим во многих видах плесени, и, как было показано, обладает выраженной перекрестной реактивностью с другими грибковыми энолазами: *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans*. Аллерген латекса Hev b 9 является энолазой и, как было показано, имеет перекрёстную реактивность с энолазами из *Cladosporium herbarum* и *Alternaria alternata*.

Споры *Cladosporium spp.* встречаются в мире чаще, чем споры любого другого плесневого грибка, и являются доминирующими летучими спорами на многих территориях, особенно в умеренном климате. Сенсibilизация к кладоспориуму часто ассоциирована с тяжелой или жизнеугрожающей астмой, респираторными симптомами верхних дыхательных путей, реже – с хронической крапивницей и атопическим дерматитом. Воздействие кладоспориума может также приводить к аллергическому бронхолегочному кладоспориозу. Существует около 500 видов кладоспориума, многие из которых – сапрофиты растений. Чаще развивается сенсibilизация к *C. cladosporioides*, наиболее распространенному виду плесени с летучими спорами, и *C. herbarum*, который широко распространен в окружающей среде, доминирует как в помещениях, так и на открытом воздухе и является основным источником ингаляционных аллергенов грибкового происхождения. Он встречается в изобилии на увядающих или уже увядших листьях растений. *C. herbarum* часто обнаруживается в воздухе, продуктах питания, текстиле и множестве других субстратов. *C. herbarum* является источником микотоксина – эпикладоспориновой кислоты, которая вызывает токсическую лейкопению после употребления в пищу контаминированного зерна. В благоприятных климатических условиях *C. herbarum* также обитает как эпифит на поверхности здоровых листьев растений. Было идентифицировано около 60 антигенов *C. herbarum*, из которых около 36 могут взаимодействовать с IgE-антителами пациентов. Было выделено три главных аллергена: Cla h 1, Cla h 2 и Cla h 4. Доминирующий мажорный аллерген кладоспориума – Cla h 8.

Сенсибилизация к грибковым аллергенам может формироваться при профессиональном контакте с грибами у работников фармацевтических, винодельческих, пивоваренных, мукомольных производств, водоочистных сооружений, при производстве сыров, кормовых дрожжей, а также у сельскохозяйственных работников (в свиноводческих хозяйствах, молочных фермах, теплицах и др), библиотекарей. Показано, что кладоспориум и альтернария являются основными видами грибов, встречающихся при процедурах обработки меха. Также альтернария ассоциирована с астмой пекарей и «целлюлозным лёгким» (гиперчувствительным пневмонитом). На сыродельном оборудовании, в воздухе сыродельных заводов, были обнаружены следующие разновидности плесневых грибов: *C. cladosporioides*, *Penicillium commune*, *C. herbarum*, *P. glabrum*, а также дрожжи, в основном рода *Candida*, что может также являться фактором риска развития профессиональной аллергии. Грибковая сенсибилизация формируется также в случае грибкового загрязнения производственного помещения.

Грибковые аллергены могут проникать в организм человека ингаляционно, энтерально (вместе с пищей, содержащей плесневые грибы и продуктов на основе дрожжевого брожения) и вызывать контактную реакцию. Гетерогенность аллергенов грибов – причина смешанных вариантов аллергических реакций и разнообразия клинических форм: от кожных до респираторных проявлений. Споры грибов очень малы (диаметр 3–30 мкм) и могут глубоко проникать в респираторный тракт и приводить к формированию бронхиальной астмы, аллергического бронхолегочного фунгоза или экзогенного аллергического альвеолита, а также аллергического риносинусита, конъюнктивита. Для бронхиальной астмы с микогенной сенсибилизацией характерно тяжелое течение болезни, более высокая частота госпитализаций, в том числе в отделения реанимации и интенсивной терапии, увеличение смертности. По данным ряда исследователей, чем тяжелее течение бронхиальной астмы, тем выше частота выявления сенсибилизации к *Aspergillus* или другим грибам. При энтеральном поступлении грибковых аллергенов наблюдаются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, кожи и органов дыхания. При контакте грибов с кожей и слизистыми оболочками могут развиваться крапивница, ангиоотек, атопический дерматит (при этом заболевании также возникает сенсибилизация к *Candida* и *Malassezia*, обитаю-

щим на коже) и другие кожные проявления. Особый вид микогенной сенсibilизации происходит при грибковой инфекции, в частности, при дерматофитиях и кандидозе кожи. В семьях, где есть больные с онихомикозами, в роли аллергенов могут выступать элементы дерматофитов. Предполагается, что патогенные грибы кожи, в частности рода *Trichophyton*, могут участвовать и в развитии бронхиальной астмы.

Признаками, позволяющими заподозрить грибковую сенсibilизацию, являются:

- наличие бытового контакта с плесенью (проживание в сырых квартирах, на первом этаже здания, в деревянном доме, наличие комнатных растений, аквариума, домашних животных и пр.), иногда аллергическое заболевание, обусловленное сенсibilизацией к грибам, может дебютировать спустя годы после улучшения жилищных условий;
- ухудшение состояния при посещении сырых помещений, подвалов, овощехранилищ, архивов, бассейнов, помещений с кондиционерами, осеннего леса, контакте с опавшими листьями;
- обострения заболевания в период спорообразования грибов, наибольшая их концентрация в воздухе отмечается с апреля по ноябрь, в зимние месяцы она минимальна;
- проявления болезни, обычно усиливающиеся в сырую и дождливую погоду, так называемый «синдром таяния снега» чаще всего связан с проявлениями грибковой аллергии;
- профессиональный контакт с плесенью;
- связь обострения заболевания с приемом определенной пищи: свежего дрожжевого теста, употребления плесневых продуктов (старого хлеба, подпорченных фруктов и овощей, продуктов домашнего консервирования (варенья, овощей и др.) (табл. 10);
- наличие в анамнезе грибковой инфекции (кандидоз, выявление грибов в мокроте, мазках из влагалища, носа, анализах кала и др.);
- аллергические реакции на антибиотики, а также частый и/или длительный их прием (табл. 10).

Существует гиподиагностика сенсibilизации к грибам, связанная со сложностями в производстве и стандартизации грибо-

вых аллергенов, что неизбежно приводит к неточностям в результатах.

Таблица 10

Перекрестные пищевые и лекарственные аллергические реакции

Вид аллергенов	Пищевые продукты, на которые может быть реакция	Лекарственные препараты, на которые может быть реакции
Аллергены плесневых и дрожжевых грибов	Квашеная капуста, сыры (особенно плесневые), сметана, йогурт, кефир, виноград, сухофрукты, пиво, квас, сухие вина, шампанское, ликеры, копчености, дрожжевое тесто	Антибиотики группы пенициллина, витамины группы В, пивные дрожжи

При *грибковой* аллергии рекомендуется:

- предотвращение протечек, осушение подвалов, ремонт сантехники; помещения с повышенной влажностью следует оборудовать вентиляционными отверстиями, вытяжной вентиляцией;
- при поклейке обоев использовать средства, предотвращающие размножение грибка;
- регулярная уборка помещений, условия в которых способствуют росту плесени (ванная комната, кухня, подвал), обработка проблемных зон с помощью фунгицидных препаратов. После пользования ванной, душем, мойкой на кухне насухо вытирать все влажные поверхности, особое внимание при уборке необходимо уделять сушилке для посуды и холодильнику;
- использовать одноразовые пакеты для мусора, часто их менять;
- регуляция влажности в помещении (должна составлять 40–50 %);
- сушить одежду только в проветриваемом нежилом помещении;
- постельные принадлежности следует заменить на синтетические, регулярно их взбивать, проветривать и просушивать, возможно использование противоаллергенных чехлов;
- количество комнатных растений должно быть минимальным;
- не рекомендуется держать аквариум;
- своевременно лечить грибковые заболевания у себя и домашних животных;

- избегать посещения плохо проветриваемых сырых помещений (подвалов, погребов и др.);
- не принимать участия в садовых работах осенью и весной, не находиться рядом с собранными или горящими листьями, заплесневелым сеном или соломой;
- ограничить потребление продуктов питания, содержащих плесневые и дрожжевые грибы: сыр (рокфор, камамбер, чеддер), продукты домашнего консервирования (овощи, варенье) и др.

Инсектные аллергены



Рис. 28. Перепончатокрылые насекомые
(<http://isentsov.blogspot.com/2014/10/beeshornetsbumbles.html>)

Инсектная аллергия – это аллергия, возникающая при укусе, ужалении насекомыми (рис. 28), при соприкосновении с ними, вдыхании частиц тел насекомых или продуктов их жизнедеятельности. Существует большое разнообразие видов насекомых, аллергены которых способны оказывать сенсibiliзирующее воздействие на организм человека. Всех насекомых условно можно разделить на две группы:

- «жалящие» перепончатокрылые насекомые (отряд *Hymenoptera*: муравьи (*Formidaceae*); осы (*Vespidae*), пчелы (*Apidae*));
- «нежалящие» (кровососущие и кусающие: комары, мошки, блохи и др.; некусающие насекомые: жуки, мотыли и др.).

В клинической картине инсектной аллергии на укусы (комаров, мошек и др.) преобладают местные реакции. Общие реакции развиваются редко и протекают в более легкой форме. Аллергены некусающих насекомых могут вызывать респираторные симптомы или контактную аллергию. Наибольшую клиническую значимость представляют реакции на яд перепончатокрылых (пчел, ос, шершней), которые характеризуются особой тяжестью и стремительностью развития угрожающих жизни симптомов. Так человек, уку-

шенный пчелой, подвергается воздействию нескольких микрограммов аллергена, а это сравнимо с ежегодной дозой вдыхаемых аллергенов пыльцы (H.L. Muller, 1990).

По данным отечественных авторов, в России аллергия на яд жалящих насекомых встречается у 0,4–8 % взрослого населения, наиболее распространены укусы осы обыкновенной (*Vespula vulgaris*) и пчелы медоносной (*Apis mellifera*). Яды насекомых содержат сложный комплекс токсичных белков и пептидов, некоторые из которых могут вызывать IgE-сенситизацию. Пчелы, красные муравьи и осы имеют как уникальные, так и гомологичные аллергены ядов. Молекулярно-биологические подходы позволили подробно охарактеризовать отдельные молекулы различных ядов. Известно двенадцать молекулярных аллергенов яда медоносной пчелы и шесть – яда осы (рис. 29).

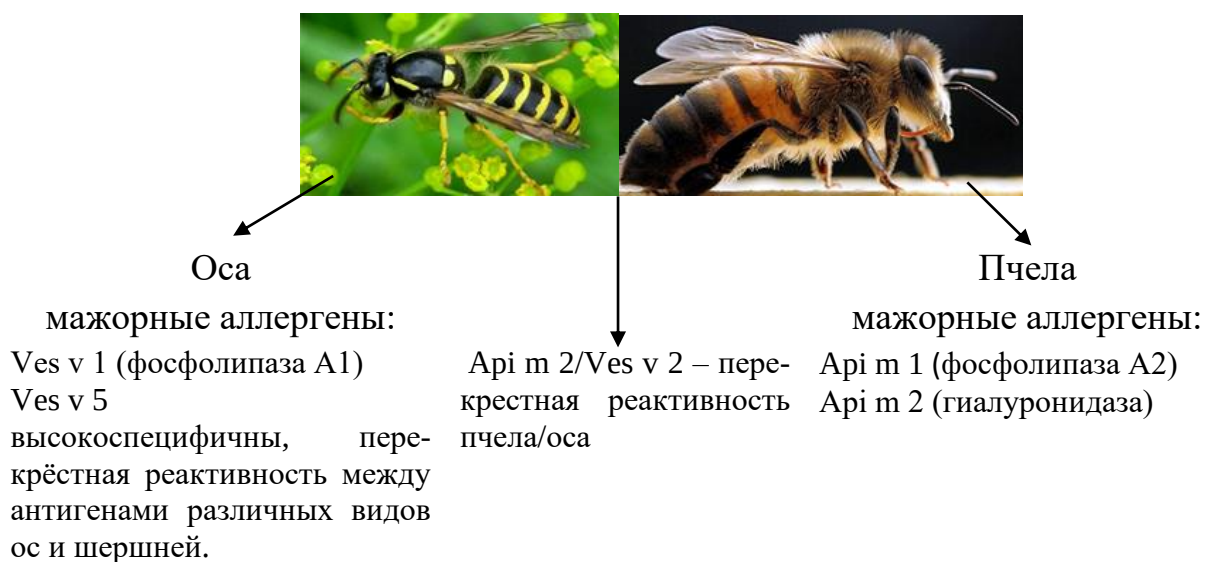


Рис. 29. Мажорные аллергены ос и пчел

Для некоторых из этих аллергенов обнаружены изоформы. Клиническая релевантность профилей специфических IgE при аллергии на яды насекомых пока остается неясной. Достаточно часто у пациентов выявляется специфический IgE одновременно к разным насекомым (перекрестные реакции или наличие двойной сенситизации при повторных укусах разных насекомых).

Помимо наличия аллергенов, яды Hymenoptera являются богатыми источниками биологически активных соединений, которые содержат сложную смесь аминов, небольших пептидов и высокомолекулярных белков, таких как ферменты и токсины. Эти соединения могут иметь клиническое значение, например, местные ре-

акции могут возникать в результате воздействия биологически активных и поликатионных пептидов, таких как брадикининоподобные пептиды, хемотаксические пептиды и другие компоненты.

Клинические проявления инсектной аллергии (чаще к яду перепончатокрылых насекомых) бывают местными и системными. Для локальных реакций характерны отек, гиперемия, зуд кожи в месте ужаления, часто они могут носить выраженный характер – быть более 10 см в диаметре и сохраняться более 24 часов, а в отдельных случаях до нескольких дней, также они могут сопровождаться увеличением лимфоузлов и лимфангоитом, повышением температуры. Системные реакции встречаются у 0,8–5 % общей популяции. Они могут быть тяжелыми и жизнеугрожающими, как правило, стремительно развиваются (обычно в течение 10 минут после укуса). Возникают такие симптомы, как крапивница, ангиоотёк, тошнота, рвота, диарея, риноконъюнктивит, бронхоспазм, гипотония и потеря сознания. Большие дозы яда могут вызывать нетипичные реакции, такие как гемолиз, коагулопатия, острая почечная недостаточность и гепатотоксичность.

Следует отметить, что трудность диагностики, профилактики и лечения инсектной аллергии в России обусловлена отсутствием зарегистрированных и разрешенных к клиническому использованию лечебно-диагностических аллергенов ядов перепончатокрылых.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКИ

Основные этапы диагностики атопических заболеваний включают использование *специфических* и *неспецифических* методов обследования. Неспецифические методы включают: сбор анамнеза (рис. 30), физикальное обследование; клинико-лабораторные, инструментальные и функциональные методы. Физикальное обследование проводится по стандартной схеме и включает осмотр пациента, пальпацию, аускультацию, перкуссию и др., позволяющие оценить состояние больного и степень поражения различных органов и систем.

Выбор различных неспецифических лабораторных методов обследования определяется особенностями клинических проявлений заболевания: клинический анализ периферической крови, биохимический анализ крови (перечень исследований определяется врачом в зависимости от наличия сопутствующих заболева-

ний), цитологическое исследование секрета, мазков или смывов из полости носа, слизистой конъюнктив и др., общий и бактериологический анализ мокроты. По показаниям, на основании оценки истории болезни, может проводиться: исследование газового состава крови, ревматологические пробы, исследование гормонального профиля, вирусологические исследования и др. Инструментальные методы исследования включают: переднюю риноскопию, переднюю риноманометрию, бронхоскопию и др. К функциональным методам исследования относят: оценку функции внешнего дыхания, тест с бронхолитиками и др.

ТИПИЧНЫЕ СИМПТОМЫ АЛЛЕРГИИ



Рис. 30 Типичные симптомы аллергии.

(http://www.allergen.ru/docs/compalati_28_02_2019_rus.pdf)

Выявление эозинофилов и эозинофильного катионного белка (ЕСР составляет 70 % от всех белков, продуцируемых эозинофилами, появляется в свободном состоянии при активации эозинофилов) в различных жидкостях организма позволяет заподозрить наличие различных аллергических заболеваний, например, наличие эозинофилов в назальном секрете высоко коррелирует с диагнозом аллергического ринита, а обнаружение эозинофилов в бронхо-альвеолярной жидкости – с бронхиальной астмой. Однако повышение уровня этих маркеров в крови не всегда свидетельствует об аллергии и может также наблюдаться при других заболеваниях, например, паразитарных инвазиях и др. Определение триптазы в большинстве случаев используется для диагностики

анафилаксии и системного мастоцитоза. Уровни триптазы в назальном секрете коррелируют с проявлениями аллергического ринита, определение в крови – с крапивницей, ангиоотек, также уровни триптазы повышаются при аллергических реакциях на укус перепончатокрылых насекомых и аллергических реакциях на лекарственные средства.

Исторически сложилось мнение, что для диагностики аллергических заболеваний в первую очередь определяется общий IgE, но он имеет различные нормальные колебания, зависящие от многих факторов, а его уровень не обязательно коррелирует с наличием аллергии, он может увеличиваться и при многих других болезнях: гельминтозах, ПИД, ряде опухолевых заболеваний и др. Существует проблема определения референсной границы концентрации IgE, особенно для детей различных возрастов. В то же время полный отказ от данного параметра также нецелесообразен. Определение уровня общего IgE наиболее информативно в следующих случаях: для исключения ряда ПИД; для диагностики и оценки течения аллергического бронхолегочного аспергиллеза (увеличение уровня IgE от 1000 ME/ml и выше – ключевой маркер диагностики и обострений данного заболевания); для подбора дозы омализумаба при лечении больных с тяжелыми формами атопий. Необходимо отметить, что низкий уровень общего IgE не исключает аллергию, он может быть нормальным при достаточно высоких показателях специфического IgE. Таким образом, уровень сывороточного общего IgE имеет низкую диагностическую значимость из-за широкой вариации данного показателя среди больных с различной патологией, обнаружение его повышения, а также эозинофилии в периферической крови может свидетельствовать о значении атопии в генезе заболевания. Однако эти изменения неспецифичны и не позволяют установить, какой аллерген вызвал сенсibilизацию. Определение этих показателей изолированно, без проведения дополнительных исследований, редко применяется для диагностики аллергических болезней. Для подтверждения диагноза атопического аллергического заболевания применяются специфические методы обследования.

Проведение *аллергенспецифической* диагностики при аллергических заболеваниях позволяет установить причинно-значимый аллерген в развитии болезни. Обследование пациента с аллергией является многоэтапным процессом и включает в себя специальные

методы *in vivo* и *in vitro*. Алгоритм аллергодиагностики для выявления IgE-опосредованной аллергии и установления спектра причинно-значимых аллергенов представлен рисунке 31.

Аллергологический анамнез является одним из главных инструментов диагностики аллергии, назначения тестирования, дифференциации с неаллергическими заболеваниями и назначения эффективной терапии.

Сбор аллергологического анамнеза включает опрос с целью выявления следующей информации:

- 1) характерные жалобы (сыпи, уртикарии, зуд кожи, заложенность носа, дискомфорт в органах дыхания и т. д.);
- 2) продолжительность, характер и ситуации, когда проявляются или усиливаются данные жалобы и симптомы;
- 3) наследственная предрасположенность к аллергическим атопическим болезням у родственников 1 и 2 степени;
- 4) наличие или отсутствие реакций на облигатные аллергены среди пищевых продуктов, а также на лекарственные средства, домашнюю пыль, плесневые грибы, скошенную траву, домашних животных, насекомых), неспецифические загрязняющие и раздражающие вещества и факторы (дым, выхлопные газы, пахучие вещества), холод, резкое изменение погоды;
- 5) изучение бытовых особенностей проживания (дом деревянный или каменный, система отопления, наличие домашних животных, пуховых одеял, перьевых подушек, ковров, цветущих растений, роста плесени в подсобных помещениях и т. д.);
- 6) профессия, увлечения, контакт с органической пылью, пластмассами, резиной, строительными материалами, инсектицидами, химикатами;
- 7) ранее предшествующие аллергические проявления, проводившиеся исследования, прием антигистаминных средств, эффективность лечения эпизодов аллергии;
- 8) профессиональные вредности, контакт с аллергенами, курение;
- 9) эмоциональный фон в семье и на работе;
- 10) перенесенные заболевания.

первая линия –
сбор аллергологического анамнеза;



методы второй линии:
кожные тесты,



определение специфических IgE;
диагностический подход третьей линии:



молекулярная аллергодиагностика;



провокационные пробы

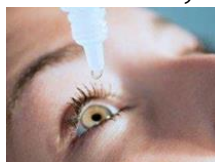


Рис. 31. Алгоритм аллергодиагностики

Подробно собранный анамнез позволяет определить нозологическую форму заболевания, установить возможный механизм и факторы риска, способствующие развитию аллергического заболевания, предположить этиологически значимый аллерген.

Кожные аллергопробы остаются самым надёжным и в то же время простым и недорогим методом выявления сенсibilизации, который широко используется во всех странах мира. Отдельные оппоненты метода говорят о его недостатках, низкой специфичности и опасности его проведения. Необходимо подчеркнуть, что ни огромный опыт, накопленный более чем за сто лет, ни результаты многих тысяч научных публикаций не подтверждают этих опасений. Кроме того, IgE относится к цитотфильным антителам, основное расположение которых не в крови, а в тканях (в том числе и в коже), поэтому во многих случаях определение аллергенспецифических IgE в сыворотке не позволяет выявлять сенсibilизацию. Таким образом, отрицательное отношение к кожному тестированию научно не обосновано и его не следует принимать во внимание при обследовании пациентов с аллергическими заболеваниями. Правильное проведение кожных аллергопроб, учёт всех обстоятельств при их постановке (возраст, информация о назначен-

ных пациенту фармакологических препаратах, индивидуальная особенность глубины расположения в коже тучных клеток и др.) позволяет практически в 100 % получать полную и подлинную информацию о сенсibilизации. Кожные тесты следует проводить только в специализированных аллергологических кабинетах, оборудованных в соответствии с нормативными требованиями.

Противопоказания к постановке кожных аллергопроб:

- обострение аллергического заболевания;
- 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 любой локализации в период обострения;
- аутоиммунные заболевания в стадии обострения (ревматоидный артрит, склеродермия, дерматомиозит и др.);
- первичные иммунодефициты;
- анафилактический шок в анамнезе;
- злокачественные новообразования;
- нервные и психические заболевания в период обострения;
- беременность и лактация;
- СПИД;
- наличие у пациента, распространенного или диффузного характера поражения кожи (отсутствуют участки непораженной кожи для проведения тестирования);
- наличие у больного выраженного дермографизма (дермографической крапивницы).

Вопреки распространенному мнению о неинформативности кожного тестирования у детей раннего возраста, не существует обоснованного доказательства этой точки зрения. Согласно рекомендациям ведущих в мире сообществ аллергологов, возрастные ограничения для кожного тестирования отсутствуют. Кожные пробы могут проводиться в любом возрасте, однако в практике прик-тесты ранее трехмесячного возраста не проводятся. В ряде исследований (Egawa G. и др.) была выявлена высокая информативность и достоверность прик-тестов у детей до года. Следует отметить, что у младенцев и пожилых пациентов (старше 65 лет) выраженность кожной реакции на аллерген может быть снижена,

(<https://drive.google.com/file/d/0B27ey7L3BDxcUmJ5MjBIRFFiS1U/view>)

В зависимости от способа введения аллергена используют различные методы постановки кожных тестов: скарификационные, прик-тесты, внутрикожные, капельные, аппликационные (patch-тест). Пробы проводят либо на передней поверхности предплечья, либо на коже средней части спины.

143

методами кожного тестирования: менее травматичны, в организм поступает минимальное количество аллергенов. Эксперты Европейской академии алергологии и клинической иммунологии, ВОЗ рекомендуют применять кожный прик-тест в качестве основного метода диагностики IgE-опосредованных аллергических заболеваний. Прик-тест считается в 5 раз более чувствительным, чем скарификационные пробы, и приблизительно в 100 раз менее чувствительным, чем внутрикожные пробы. Для выполнения теста на предварительно обработанную спиртом кожу наносят по 1 капле аллергена, через которую осуществляется прокол поверхностного слоя кожи специальным ланцетом.

Разновидностью теста уколом является прик-тест, при котором после введения иглы под косым углом, через каплю в поверхностные слои кожи приподнимают ее острым концом иглы. Прик-тест может проводиться без жидких экстрактов аллергенов, с помощью покрытых аллергеном ланцетов.

Также существует методика прик-прик-тестов (рис. 33), которая применяется для выявления сенсибилизации к овощам и фруктам, что более информативно, по сравнению с другими методами из-за лабильности и разрушения их аллергенов при получении диагностических коммерческих экстрактов. Для этого в качестве аллергена используют свежие фрукты и овощи, вначале делается укол в определенный фрукт или овощ, а затем в кожу пациента.

Оценка тестов осуществляется так же, как и при обычных пробах уколом, положительным результатом является возникновение папулы в месте прокола кожи более 3 мм через 15–20 мин.

Скарификационные пробы с аллергенами ставятся в случаях, когда нет возможности использования прик-тестов, они также отличаются довольно высокой специфичностью. 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 сенсибилизации количество аллергенов следует сократить.

В сложных диагностических ситуациях, когда клинические данные убедительно свидетельствуют о наличии сенсибилизации к определенным аллергенам, а результаты скарификационных или уколочных тестов сомнительны или отрицательны, проводятся внутрикожные пробы (рис. 34), которые обладают наибольшей чувствительностью по сравнению с другими кожными тестами.

При предположении высокого уровня сенсибилизации внутрикожное тестирование целесообразно начинать с больших разведений аллергена. При слишком глубоком введении аллергена в кожу возможен отрицательный результат. Необходимо отметить, что внутрикожные тесты с пищевыми продуктами проводить запрещено из-за их чрезмерной чувствительности. Тяжелые реакции при проведении кожных аллергопроб возникают исключительно в случаях нарушения общепринятых стандартов.



Рис. 34. Внутрикожные пробы

Обязательными условиями корректного учета результатов кожных аллергопроб являются два вида контроля:

- отрицательная реакция с тест-контрольной жидкостью;
- положительная реакция на 0,01 % раствор гистамина.

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 антител. Высвобождающиеся при экспозиции с аллергеном в коже из тучных клеток медиаторы, и в первую очередь гистамин, вызывают развитие зуда, гиперемии и отека (волдырь), по их размерам проводится оценка аллергопроб (табл. 11). Возникшая через 15–20 мин кожная реакция может быстро угаснуть или сохраняться в течение 1 часа. Через 4–6 ч может развиваться поздняя фаза.

При проведении кожных тестов возможны ложные результаты исследований, связанные с различными причинами. Появление ложноположительных реакций (положительная проба на тест-

контрольную жидкость) возможно при повышенной чувствительности кожных покровов к механическому воздействию (уртикарный дермографизм), реакции на компоненты тест-контрольной жидкости (например, фенол); при нарушении техники постановки кожного тестирования (глубокое введение аллергена), при загрязнении аллергенов посторонними примесями, при неправильном их хранении. Возможны ложноотрицательные реакции (нет реакции на гистамин): при снижении индивидуальной чувствительности к гистамину; нарушении техники проведения кожного тестирования (введении аллергенов поверхностно); снижении реактивности кожи (лица пожилого и старческого возраста, при заболеваниях нейро-эндокринной системы); проведении тестирования на фоне обострения аллергического или соматического заболевания; при приеме лекарственных средств (антигистаминных препаратов, мембраностабилизаторов (кетотифена), гормонов); период рефрактерности (3–4 недели) после острой аллергической реакции; неправильном хранении аллергенов; использовании аллергенов с истекшим сроком годности.

Таблица 11

Кожные аллергопробы

<i>Тип гиперчувствительности и проба</i>	<i>Время чтения</i>	<i>Кожные элементы</i>	<i>Размеры</i>	<i>Степень</i>
Тип I, ранняя фаза (скарификационная, прик, внутрикожная проба)	Через 20 мин	Зудящийся волдырь, эритема, псевдоподии	2–3 мм	+
			4–5 мм	++
			6–10 мм	+++
			> 10 мм	++++
Тип I, поздняя фаза (внутрикожная проба)	Через 4–6 ч	Папула, эритема, псевдоподии	5–7 мм	+
			8–14 мм	++
			15–20 мм	+++
			> 20 мм	++++
Тип IV (внутрикожная проба)	Через 48–72 ч	Папула (инфильтрат)	5–7 мм	+
			8–14 мм	++
			15–20 мм	+++
			> 20 мм	++++

Положительные кожные пробы свидетельствуют о наличии IgE антител к определенному аллергену, но не доказывают, что именно этот аллерген ответственен за клиническую симптоматику, окончательное заключение и интерпретация результатов кож-

ного тестирования должны быть сделаны только после сопоставления с клинической картиной и данными аллергологического анамнеза.

Аппликационные (патч-тест – patch test) и капельные тесты в практике широко не применяются и в основном используются для

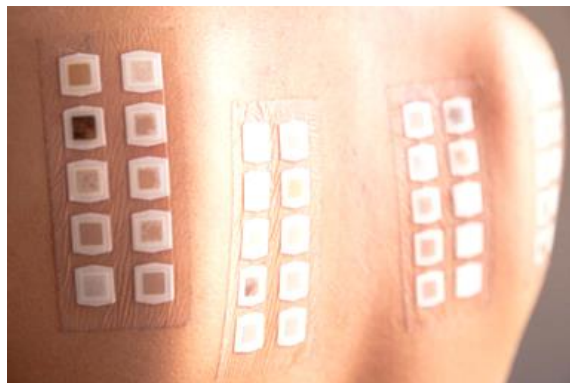


Рис. 35. Патч-тест

диагностики: контактного дерматита, профессиональных заболеваний у работников химической, нефтеперерабатывающей промышленности, лекарственной, пищевой аллергии, фотодерматозов, при подозрении на очень высокую степень чувствительности.

Аллергены при аппликационных тестах применяют в чистом виде

или в растворах. Для патч-теста (рис. 35), как правило, используется стандартный ряд аллергенов, включающий наиболее распространенные и важные вещества, которые могут вызывать дерматит. Существует несколько стандартных рядов аллергенов. Они представляют собой набор в виде пластыря, состоящий из десяти небольших камер для аллергенов на бумаге, обработанной гипоаллергенным клеем. Пластырь с камерами приклеивают к коже верхней части спины. Оценку тестов проводят после удаления пластыря, как правило, через 48 ч и еще раз примерно через два дня. Эти пробы также важны для оценки индивидуальной переносимости различных наружных средств, применяемых пациентами для лечения и ухода за кожей. Проведение аппликационных тестов является простым и доступным методом: исследуемое вещество наносится на кожу внутренней поверхности предплечья. У детей в возрасте до 4–5 лет тест можно проводить на коже спины – наносится испытуемое вещество под перфорированный лейкопластырь с марлевой подушечкой. Оценка результатов теста проводится как в течение первого часа после нанесения на кожу аллергена (немедленная реакция), так и спустя 24–48 ч (учет замедленной реакции). Оцениваются: гиперемия кожи, зуд, отечность, мокнутие в месте нанесения вещества.

К методам *in vitro* относят определение уровня аллергенспецифического IgE в сыворотке крови (аллергопанель) или специфической чувствительности клеток-мишеней аллергии к определен-

ным аллергенам. Еще раз необходимо напомнить, что IgE относится к цитофильным антителам, основное расположение которых не в крови, а в тканях, поэтому исследование аллергопанели обладает меньшей чувствительностью, по сравнению с кожными пробами, и более высокой стоимостью. Определение специфических IgE *in vitro* на первом этапе диагностики рекомендуется в тех случаях, когда кожное тестирование невозможно или противопоказано. Исследования *in vitro* можно проводить в период обострения заболевания; при этом нет необходимости отменять противоаллергические препараты; есть возможность выявления сенсibilизации сразу к большому количеству аллергенов, можно обследовать беременных женщин. Лабораторная диагностика используется при изменении реактивности кожи и получении ложноположительного или ложноотрицательного результата при тестировании *in vivo*. Обследование *in vitro* применяется для уточнения сомнительных результатов кожных проб или при наличии противоречий между результатами кожных тестов, клиникой заболевания и анамнезом болезни.

В клинической практике в настоящее время используются следующие тест-системы:

- колориметрический метод с использованием бумажных дисков в качестве твердой подложки (анализатор HYTEC-288);
- флуориметрический метод с использованием целлюлозной губки в качестве твердо-фазовой матрицы (анализатор – ImmunoCAP);
- хемилюминесцентный метод, использующий биотинилированные аллергены и твердую фазу с частицами авидина (анализатор Immulite).

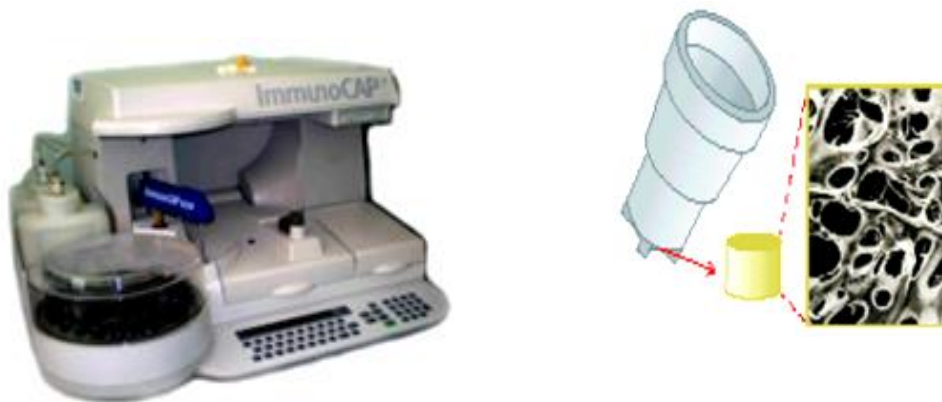


Рис. 36. Тест-система, ImmunoCAP

Наиболее признанной аналитической тест-системой в области лабораторной диагностики аллергии в настоящее время является UniCAP Systems, которая реализуется на базе анализаторов ImmunoCAP и наиболее широко используется в ведущих аллергологических клиниках США, Европы, Японии. Она фактически является «золотым стандартом» лабораторной аллергодиагностики, с которым сравниваются другие методы. UniCAP Systems позволяет обнаруживать в сверхмалом количестве крови пациента сверхнизких концентраций специфического IgE (предел количественного определения составляет 0,1 kU/l). Это достигается благодаря использованию специального вспененного материала, пористая структура которого имеет большую поверхность взаимодействия и обеспечивает высокую константу связывания с нанесенным на него аллергеном и антителом. Современные методы исследования позволяют определять диагностические титры специфических IgE у детей уже в первые месяцы жизни.

Данные методы можно использовать для выявления сенсибилизации к единичным аллергенам, а также проводить скрининговые тесты, например, комплексное исследование «Фадиа топ» (Phadiatop), которое позволяет определить повышение уровня sIgE в крови пациента одновременно к аллергенам различных групп, таких как пищевые, пыльцевые, плесневые, аллергены животных и др.

Существует два варианта теста: «Фадиа топ» детский – комплексный скрининговый тест по выявлению IgE к смеси ингаляционных и пищевых аллергенов для детей до 5 лет (рис. 37) и «Фадиа топ» комплексный – скрининговый тест по выявлению IgE к смеси ингаляционных аллергенов для детей старше 5 лет и взрослых.



Рис. 37. «Фадиа топ» детский

Результат исследования будет свидетельствовать о наличии или отсутствии сенсibilизации к указанным ингаляционным ал-лергенам: при значении $> 0,35$ kU/l считается позитивным, при ре-зультате свыше $0,70$ kU/l целесообразно проведение диагностики к единичным аллергенам. Данное исследование отличается гораз-до большей эффективностью при первичной диагностике аллерго-патологии, чем определение общего IgE.

В практике врача-аллерголога уже нашла применение компо-нентная диагностика (Component resolved diagnostic) или *молеку-лярная аллергодиагностика* – метод, основанный на определении специфических IgE не к экстрактам аллергенов, а к очищенным натуральным или рекомбинантным аллергенным молекулам. Под-ход к данной линии диагностики используется тогда, когда ре-зультатов предыдущих исследований (анамнез, исследование *in vivo* и *in vitro*) недостаточно (рис. 38).

Аллергены яйца:

- Овомукоид – Gal d 1
- Овальбумин – Gal d 2
- Овотрансферрин – Gal d 3
- Лизоцим – Gal d 4



Аллергены березы:

- Bet v1 (PR-10)
- Bet v2 (профилин)
- Bet v4 (Ca-связывающий белок)
- Bet v6 (изофлавоноредуктаза)



Аллергены тимopheевки:

- Phl p1, Phl p2, Phl p4,
- Phl p5b, Phl p7, Phl p11, Phl p12



Аллергены коровьего молока:

- α-лактальбумин - Bos d 4
- β-лактоглобулин - Bos d 5
- Казеин - Bos d 8
- Лактоферрин коровы - Bos d
- Бычий сывороточный альбумин – Bos d 6



Аллергия на клещей домашней пыли

- Der p1 – аллерген dermat. pteronyssinus
- Der p2 – аллерген dermat. pteronyssinus
- Der p10 – тропомиозин



Аллергены фруктов и овощей:

- Яблоко: Mal d1 (PR-10), Mal d3 (LTP), Mal d4
- Персик: Pru p1 (PR-10), Pru p3 (LTP), Pru p4
- Вишня: Pru av1, Pru av3, Pru av4
- Морковь: Dau c1 (PR-10), Dau c3 (LTP), Dau c4



Аллергия на собаку

- Can f 1 - липокалин
- Can f 2 - липокалин
- Can f 5 – простатический калликреин
- Can f 3 – сывороточный альбумин



Аллергия на кошку

- Fel d 1 – секреторный гликопротеин
- Fel d 2 – сывороточный альбумин
- Fel d 3 - цистатин
- Fel d 4 – липокалин



Наличие множество аллергенных молекул в составе продукта/источника требует точного определения причинно-значимого аллергена для подбора лечебной тактики и создания прогноза заболевания

XVIII Конгресс педиатров с международным участием
«Актуальные проблемы педиатрии»

Школа

Рис. 38 Аллергокомпонентная (молекулярная) диагностика
(http://diama.ru/sites/default/files/0_materials/Gevorkyan.pdf)

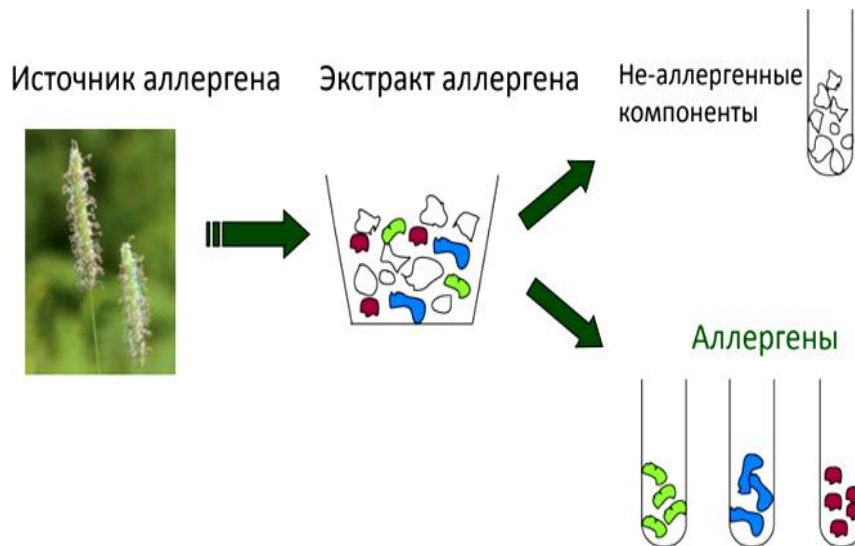


Рис. 39. Состав аллергенного экстракта

Экстракты природных источников аллергенов содержат большой набор белков, обладающих различными иммуногенными свойствами, что требует точного определения причинно-значимого фактора как для подбора адекватной терапии, так и для создания прогноза заболевания и риска развития перекрестных реакций (рис. 39).

Аллергокомпонентная диагностика позволяет выявить отдельные белки, которые присутствуют в цельном экстракте аллергенов, и определить, что именно они вызывают сенсibilизацию пациента (рис. 40).



Рис. 40. Компонентная диагностика

(<https://drive.google.com/file/d/0B27ey7L3BDxcWVJOY>)

Аллергенные компоненты – это вызывающие аллергию составные части экстрактов аллергенов, они объединены в семей-

ства белков, основанные на структурных и биохимических сходствах. Каждый источник аллергена может содержать специфические и перекрёстно-реагирующие аллергенные компоненты. Сенсибилизация к специфическим компонентам может указывать на первичную сенсибилизацию и иметь большее значение, поскольку выявляется видоспецифичный IgE (рис. 41). Идентифицировано более 100 алергокомпонентов, клиническая значимость многих из них продолжает уточняться.

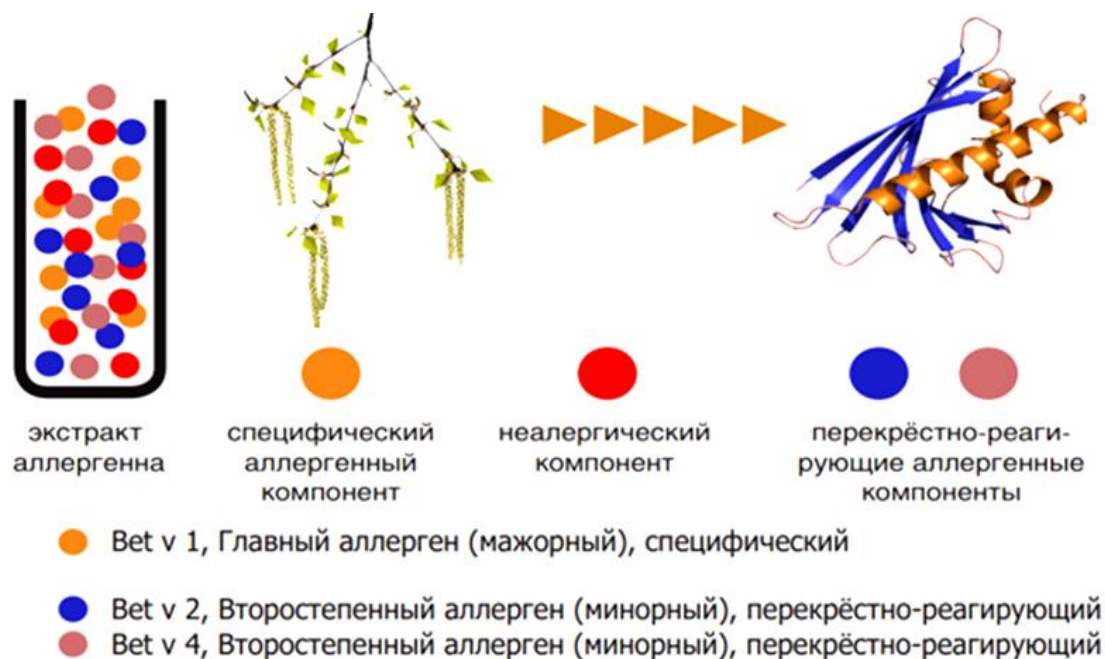


Рис. 41. Состав экстракта аллергена на примере пыльцы берёзы
<http://www.fooke.ru/upload/iblock/fd1/Molecular%20Life%202018.pdf>

Для единичных и множественных тестов молекулярной аллергодиагностики доступны разные платформы. Мультиплексный подход в диагностике аллергии позволяет охарактеризовать IgE-ответ на широкий спектр заранее отобранных компонентов аллергенов независимо от данных анамнеза и основан на использовании аллергенов в фиксированной панели. При формировании подобных комплексных решений для диагностики используются не только нативные (очищенные) аллергенные молекулы, но и рекомбинантные, полученные методом генной инженерии.

В 2002 г. одним из первых был разработан и описан микрочип (Immuno Solid-Phase Allergen Chip, ISAC). С тех пор анализ был улучшен, число компонентов увеличилось, и в настоящий момент он является наиболее широко распространенным мультиплексным исследованием в клинической практике. Последнее поколение

микроматриц ISAC содержит 112 специфических и перекрестно реактивных компонентов аллергенов. Не так давно были разработаны и описаны другие платформы: MeDALL (Mechanisms of the Development of Allergy) и Microtest. Однако чип MeDALL разработан только для проведения популяционного исследования, и его использование в рутинной практике недоступно.

Альтернативой ISAC является микрочип Allergy explorer (ALEX), который измеряет концентрации IgE одновременно к 117 экстрактам аллергенов и 178 аллергенным компонентам в крови, а также уровень общего иммуноглобулина Е.

Молекулярная аллергодиагностика играет важную роль в следующих ключевых аспектах диагностики:

- позволяет определить истинную (первичную) сенсibilизацию и выявить перекрестные аллергены (дифференцирование доминирующей сенсibilизации к мажорным компонентам и клинически незначимых реакций на минорные компоненты, дающих ложноположительные результаты при проведении кожного тестирования);
- применяется для прогнозирования особенностей клинических проявлений и течения атопических заболеваний (например, при пищевой аллергии прогнозирование вероятности формирования толерантности или перехода аллергии в персистирующую форму);
- позволяет оценить риски развития острых системных или местных реакций;
- дает возможность подобрать для пациента адекватную элиминационную диету;
- применяется для выявления у пациентов причинных аллергенов для прогнозирования целесообразности и эффективности проведения АСИТ;
- используется для мониторинга изменения сенсibilизации и развития толерантности на фоне проведения АСИТ;
- позволяет получить общую информацию о сенсibilизирующем профиле.

Использование компонентной диагностики, наряду с инновационными научными исследованиями при IgE опосредованных заболеваниях, создает новые возможности для персонифицированного подхода к клинической диагностике у конкретного пациента.

Положительные результаты обследования свидетельствуют только о наличии сенсibilизации и в отрыве от клинической картины не информативны. И, напротив, отсутствие специфических IgE не исключает диагноза atopического заболевания.

Таким образом, мы можем выявить сенсibilизацию (повышенную чувствительность к определенному аллергену), как при кожном тестировании (положительные пробы), так и при лабораторном обследовании (повышение уровня специфических IgE к экстракту аллергена или алергокомпонентам). При этом сенсibilизация бывает:

- клинически значимая – наличие клинических проявлений, соответствующих выявленной сенсibilизации;
- латентная – наличие сенсibilизации в отсутствие клинических проявлений.

Все полученные результаты обследования должны интерпретироваться только в контексте анамнестических данных для подтверждения клинической значимости выявленной сенсibilизации.

Потенциал лабораторной диагностики аллергии немедленного типа значительно увеличивается за счет развивающихся функциональных тестов. В последние годы был введен **тест активации базофилов**, который представляет собой провокационный тест, осуществляемый *in vitro*, методом проточной цитометрии, позволяющий оценить реакцию базофильных гранулоцитов при контакте с широким спектром аллергенов. Данный метод является хорошей альтернативой для пациентов с риском развития анафилактических реакций или с противоречивыми результатами других исследований, дополняет рутинные кожные тесты и определение специфического IgE в крови, снижает необходимость в провокационных тестах *in vivo*. При наличии у пациента сенсibilизации к тому или иному аллергену наблюдается усиленная активация базофилов, которая сопровождается увеличением экспрессии поверхностных маркеров активации, а также появлением маркеров дегрануляции. На сегодняшний день представлено несколько коммерческих тест-систем с использованием метода проточной цитометрии (Flow-CAST – Cellular Antigen Stimulation Test; BASOTEST; Allergenicity kit), различаются они по специфическим маркерам для выявления базофилов и оценки их активации. Данный метод рекомендован для диагностики IgE-зависимой аллер-

гии и псевдоаллергических реакций, особенно лекарственной непереносимости, а также для оценки эффективности проводимой АСИТ и лечения анти-IgE-препаратами; определения возможности повторного введения продукта после окончания элиминационной терапии. Особую роль он играет при диагностике аллергии на яд перепончатокрылых насекомых. Хотя тест активации базофилов является более дорогим и технически сложным методом, его использование постепенно увеличивается в клинической практике.

Провокационные тесты с аллергенами дают возможность прямого подтверждения клинической роли (релевантности) подозреваемого аллергена, они основаны на оценке реакции шокового органа на аллерген. У небольшого числа пациентов сенсibilизация происходит только в отдельных тканях: плазматические клетки ограниченного участка слизистой оболочки образуют аллергенспецифические IgE, а системный уровень IgE при этом остается низким. Этот феномен локальной выработки IgE получил название «энтопия». У пациентов с «энтопией» IgE не выявляются ни при кожном тестировании, ни при серологических исследованиях, однако пациенты дают положительный ответ в провокационных пробах.

В зависимости от вида аллергена и способа его введения в организм различают назальный, конъюнктивальный, ингаляционный, сублингвальный, оральный тесты. По международным согласительным документам провокационные пробы могут быть показаны в следующих случаях:

- расхождение данных анамнеза и результатов кожных тестов, либо определения уровня специфического IgE в крови;
- для подтверждения роли подозреваемого аллергена в тех ситуациях, когда пациент недостаточно хорошо осознает необходимость элиминации аллергена (например, при аллергии на домашнее животное и т. п.);
- для подтверждения локального аллергического ринита;
- 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 полисенсибилизированных пациентов.

Часто трудности возникают при диагностике пищевой аллергии, которую необходимо отличать от множества других побоч-

ных реакций на пищу, проявляющихся сходной клинической картиной. «Золотым стандартом» для подтверждения аллергии считается оральная провокационная проба (двойная слепая плацебо контролируемая проба). Открытые и слепые провокационные пробы с пищевыми продуктами, в том числе и «золотой стандарт» диагностики пищевой аллергии, во всем мире проводятся достаточно редко, поскольку связаны с высоким риском для пациента. Данные провокационные пробы на территории Российской Федерации не сертифицированы, решающая роль в диагностике отводится таким методам, как диагностическая элиминационная диета и диагностическое введение продукта.

Тест с кубиком льда является провокационным тестом для диагностики холодовой аллергии. 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 используется при диагностике аутоиммунной крапивницы. Особенностью является выполнение пробы в период обострения заболевания! Внутрикочно вводят: аутологичную сыворотку; в качестве контроля – и физиологический раствор. Оценивают спустя 30 мин.

Для диагностики аллергии не рекомендуется использовать альтернативные методики, такие как метод Фоля, термографию лица, определение специфических IgG к пищевым аллергенам и др., так как они патогенетически не обоснованы, не информативны и их значимость не доказана. Необходимо понимать, что использование недоказанных тестов увеличивает неоправданные затраты на аллергодиагностику и является причиной назначения неадекватной терапии и ухудшения прогноза болезни.

Таким образом, для постановки диагноза аллергического заболевания необходимо:

- аллергологический анамнез, подтверждающий роль аллергенов в проявлении симптомов заболевания;
- физикальное обследование, выявляющее симптомы типичных аллергических заболеваний;
- при подозрении на атопическую природу заболевания обязательное подтверждение диагноза аллергии с помощью кожных тестов и/или обнаружения аллерген-специфического IgE;

- первичным подтверждающим тестом для диагноза аллергии остаются кожные пробы – быстрый, безопасный, минимально инвазивный, чувствительный метод;
- в случае невозможности проведения или сомнительных результатах кожных проб используется определение аллерген-специфических IgE в сыворотке;
- если все вышеописанные методы диагностики не позволили выявить значимый фактор, можно использовать тест активации базофилов;
- в некоторых случаях для подтверждения сенсibilизации требуются провокационные тесты.

Своевременная клиническая диагностика и умение грамотно интерпретировать результаты различных методов распознавания аллергических заболеваний имеют особую значимость и повышают эффективность лечения пациента.

4.2. Атопический дерматит

Атопический дерматит (АтД) – мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. Имеет раннее начало (в возрасте от 2 до 6 мес. отмечается у 45 % пациентов, в течение первого года жизни – у 60 % пациентов), иногда прогрессирует и сохраняется в течение всей жизни. АтД характеризуется широким распространением (по некоторым данным, 250 случаев на 100000 населения), резистентностью к лечению (другие атопии поддаются лечению лучше), нередким присоединением вторичной инфекции (гноеродные кокки, простой герпес), развитием депрессий и, как следствие, снижением качества жизни и социальной активности. Согласно концепции «атопического марша», под которым подразумевается естественное течение атопического процесса, характеризующееся возрастной последовательностью формирования аллергической сенсibilизации и трансформации клинических проявлений заболевания, реализующееся в семьях с отягощенным по атопии анамнезом, у пациентов с АтД и пищевой аллергией может произойти последовательное развитие других атопических заболеваний, например, аллергического ринита, бронхиальной астмы, а также расширение

спектра аллергической сенсибилизации. Появление и развитие атопического марша зависит от множества различных факторов, таких как наличие определенной мутации гена филагтрина, начала и степени тяжести АтД и др. В настоящее время одной из возможных причин атопического марша исследователи считают дисфункцию кожного барьера, которая приводит к чрескожной сенсибилизации, в том числе и аэроаллергенами, и избыточной колонизации кожи микроорганизмами, выступающими в роли как аллергенов, так и суперантигенов, что индуцирует системный Th2-ответ, приводя к развитию респираторной аллергии. Важными в патогенезе АтД считаются также Th22, Th17 и Th1.

Создателями согласительного документа АДАИР предложено определение АтД как «хронического рецидивирующего воспаления кожи, возникающего как вследствие нарушения эпидермального барьера, так и влекущего дальнейшую его дисфункцию, что достигает максимального развития на фоне предрасположенности к IgE-опосредованной гиперчувствительности, реализуемой в сенсибилизацию к окружающим аллергенам» (Атопический дерматит у детей: обновление 2019 г. (на правах руководства). Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. – Москва: АДАИР, 2019. – С. 16–17).

Иммунопатогенез АтД следует рассматривать с позиций механизмов гиперчувствительности I типа. Важную роль в развитии АтД отводят различным генетически предопределенным дефектам эпидермального барьера и иммунной системы, которые реализуются под воздействием факторов окружающей среды. Согласно современным представлениям, это могут быть следующие нарушения:

- иммунного ответа (поляризация хелперных субпопуляций в сторону Th2/Th22, развитие IgE-зависимой специфической сенсибилизации к аллергенам, дефекты nTreg и др.);
- эпидермального барьера на разных уровнях: физическом (рН кожи, роговой слой, десмосомы, плотные межклеточные контакты), иммунном (лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, клетки Лангерганса), биохимическом (липиды, органические кислоты, лизосомы, антимикробные пептиды), часто обусловленные точечными и наследуемыми мутациями в генах, отвечающих за функционирование эпидермального барьера кожи, например, кожного белка филагтрина, десмоглеина-1, корне-

одедесмозина и ингибитора сериновой протеазы Kazaltype 5. Нарушения барьерной функции кожи способствуют проникновению и контакту клеток кожи с аллергенами и триггерами;

- нарушение состояния микробиома кожи (в норме барьерную функцию обеспечивают колонизирующие кожу симбионты и комменсалы, при АтД наблюдается снижение видового разнообразия нормальной микробиоты кожи и увеличение колонизации *St. aureus*);
- IgE-аутореактивность.

Нарушение эпидермального барьера при АтД происходит в результате нарушения компонентов рогового слоя. Установлена достоверная связь между риском развития АтД и геном филаггрина, который располагается на длинном плече 1-й хромосомы (1q21). Спектр функций белка филаггрина достаточно широк. Он в норме регулирует процесс кератинизации в клетках эпидермиса и обеспечивает целостность рогового слоя, продукты его протеолиза являются компонентами натурального увлажняющего фактора (NMF, Natural Moisturizing Factor). При дегидратации внешних слоев эпидермиса активируется протеолиз филаггрина, что ведет к повышению продукции натурального увлажняющего фактора, сохранению защитного барьера кожи, а также к предотвращению трансэпидермальной потери воды, колонизации патогенов, проникновению токсических веществ и аллергенов в кожу. Кроме того, филаггрин, подвергаясь дальнейшей деградации в роговом слое, высвобождает свободные аминокислоты, повышая кислотность кожи и ингибируя рост бактерий. Мутации в гене филаггрина приводят к нарушению эпидермального барьера, что облегчает проникновение через кожу аллергенов, микробных агентов и их воздействие на иммунокомпетентные клетки. Благоприятные условия для хронического воспаления в коже создаются вследствие уменьшения гидратации рогового слоя, увеличения pH кожи, который, в свою очередь, усиливает функцию сериновых протеаз и калликреинов, что ведет к деградации корнеодедесмосом и снижению межклеточной адгезии кератиноцитов. Нарушение баланса pH снижает активность ферментов, участвующих в синтезе церамида, уменьшая его содержание в эпидермисе. Показано, что у пациентов с АтД, имеющих мутацию этого гена, заболевание начиналось раньше и имело более тяжелое течение и часто сочеталось с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. Значи-

тельная доля нарушений барьерной функции эпидермиса при АтД связана с нарушением метаболизма межклеточных липидов. Эти нарушения метаболизма обусловлены аномалиями в ферментах, ответственных за обработку липидов и транспортировку их из пластинчатых телец. Межклеточные липиды являются фундаментальной частью рогового слоя, они состоят из церамидов, свободных жирных кислот и холестерина. Такие факторы, как количественный дисбаланс подклассов церамидов с преобладанием короткоцепочечных вариантов над длинноцепочечными, а также увеличение уровня свободного холестерина, доли короткоцепочечных свободных жирных кислот могут способствовать дефекту эпидермального барьера. Более того, нарушенный метаболизм церамидов при АтД является причиной снижения уровня сфингозина, продуцируемого в роговом слое, который обладает высокой антимикробной активностью в отношении *S. aureus*, что является одной из причин высокой подверженности пациентов с АтД колонизации данным возбудителем. Целостность кожного барьера также зависит от клеточной адгезии. Было обнаружено, что в ряде случаев тяжелых форм АтД, выявлялись мутации в двух десмосомальных белках в коже человека – десмоглеине-1 и корнеодесмозине. Десмосома представляет собой соединяющий белковый комплекс в эпидермисе, который выступает в качестве якоря для кератинового цитоскелета и облегчает адгезию клеток, сопротивляясь механическому воздействию.

В настоящее время существует концепция двухфазного иммунного ответа при АтД. В первую фазу иммунного ответа при остром воспалении происходит активация Th2/Th22-иммунного ответа различными антигенами, проникающими через кожу, и выработка специфических IgE антител В-клетками. При хроническом течении АтД происходит переключение Th2/Th22-типа иммунного ответа на Th1/Th17-тип. Изначально важную роль в развитии АтД играет генетически детерминированная особенность иммунного ответа организма, а именно его поляризация в пользу преобладания и преимущественного активирования Th2, что сопровождается высоким уровнем IL-4, IL-13, IL-5 и IgE. В коже пациентов с АтД в больших количествах были обнаружены Th2-цитокины и цитокины других хелперных клеток: IL-4 и IL-13, IL-25 и IL-33, IL-31, IL-22, IL-17, а также увеличение содержания сериновой протеазы калликреин 7 и TSLP, одного из активаторов

ILC 2-го типа. Эти факторы способны модулировать функцию кератиноцитов и приводить к дисфункции кожного барьера. Активированные Th2 и ILC2 могут продуцировать IL-31, IL-33, TSLP, уровни которых повышены при АД и коррелируют с активностью патологического процесса. С ними, а также гистамином, фактором роста нервов (NGF) и пуринорецепторами сенсорных нервов связаны зуд кожи при АД. В последние годы обсуждается роль Th17 лимфоцитов, которые обладают способностью продуцировать IL-17A, IL-17F, IL-22 и IL-26.

Развитие аутоенсибилизации у больных АД является результатом повреждения кожи вследствие воздействия экзогенных факторов, интенсивного кожного зуда, бактериальной инфекции (*S. aureus*), что приводит к высвобождению внутриклеточных белков, которые могут стимулировать выработку специфических аутоантител. В исследованиях, проведенных R. Valenta с соавторами, было показано, что в сыворотке крови больных АД достоверно чаще определяются IgE-аутоантитела к различным аутоантигенам, по сравнению с больными другими аллергическими заболеваниями.

В настоящее время обсуждается, вызвано ли повреждение кожного барьера системным воспалением (гипотеза «inside-out») либо неполноценность эпидермального барьера приводит к иммунологическому дисбалансу (гипотеза «outside-in»). Выделяют внешний (extrinsic) и внутренний (intrinsic) типы АД.

Согласно документу АДАИР («Атопический дерматит у детей» – 2019. – С. 29–30), данное разделение АД с современной точки зрения на патогенез болезни можно рассмотреть следующим образом. Пациенты с extrinsic-типом АД обычно имеют повышенное содержание IgE, мутации в гене филагтрина (что приводит к нарушению эпидермального барьера). Для таких больных характерно раннее начало заболевания и Th2-доминантный ответ.

С другой стороны, у пациентов с intrinsic-типом АД имеются другие особенности. Они обычно не имеют повышенного содержания IgE и мутации в гене филагтрина, но у таких больных определяется активация Th17 и Th22 в большей степени, чем у пациентов с extrinsic АД. Основное событие, характеризующее трансформацию воспаления в хроническое, – это переключение с Th2 на Th1-зависимый процесс. Система регулирующих Th17 и

Th22-лимфоцитов продуцирует специфические цитокины IL-22 и в меньшей степени IL-17, поддерживающие длительный процесс кожного воспаления. При этом поддержание воспаления обеспечивается хемотаксисом эозинофилов, лимфоцитов, макрофагов в очаг воспаления; образующийся клеточный инфильтрат обуславливает гипертрофию кожи. Таким образом, сочетание патогенетических механизмов ведет к сложному, смешанному типу воспаления».

Таким образом, дисфункция барьера кожи и кожное воспаление, вследствие нарушений иммунологического ответа, имеют решающее значение для развития АтД, способствуя процессам ремоделирования кожи. Ремоделирование кожи – это обратимые (в отличие от старения) морфологические изменения кожи вследствие хронического иммунного воспаления. Нарушенный кожный барьер служит местом сенсibilизации к аллергенам и колонизации бактериальными суперантигенами.

Роль аллергенов в развитии АтД

В возникновении и обострении АтД играют роль не только пищевые, но и ингаляционные, микробные аллергены. Если в раннем детском возрасте (до 3 лет) определённое значение имеют антигены пищи, то у более старших пациентов на первый план, как правило, выступает сенсibilизация к ингаляционным аллергенам (эпикутанная сенсibilизация). Среди всех пищевых продуктов у детей с АтД наиболее часто (более 90 %) обострение заболевания вызывают коровье молоко, куриные яйца, рыба, арахис, пшеница, соя. У детей старшего возраста обострения АтД могут быть также связаны с продуктами, перекрестно реагирующими с пылью растений: яблоки, морковь, сельдерей, орехи и другие. У детей в возрасте от 3 лет и старше основное значение приобретают аллергены домашних клещей рода *Dermatophagoides*, плесневых грибов, перхоти животных, пыльцевые аллергены. Кроме того, у пациентов с АтД часто выявляют сенсibilизацию к инфекционным аллергенам, чаще всего к *Malassezia furfur*, *Staphylococcus aureus* (причем не только к белковым компонентам их структуры, но и к продуцируемым стафилококками токсинам), а также к аутоантигенам.

Неспецифическими триггерами, которые могут вызывать обострения заболевания, являются: химические раздражители (стиральные порошки, отбеливатели, мыло, химические бытовые

средства, компоненты косметических продуктов, средств личной гигиены и др.); физические факторы (синтетическая одежда и др.); пища, способная оказать «неспецифическое» раздражающее действие (острая, кислая); психосоциальные факторы (эмоциональный и психосоциальный стресс); климатические условия. При повышенном потоотделении интенсивность зуда может увеличиться.

Клиническая картина. Необходимо учитывать, что заболевание имеет определенные особенности клинического течения, которые зависят от возраста, тяжести течения. Основные различия заключаются в локализации очагов поражения и в соотношении экссудативных и лихеноидных компонентов высыпаний. При АтД просматривается три периода развития:

I период (младенческий, до 2-х лет) характеризуется преобладанием экссудативного воспаления кожи. Отмечаются симметричные эритематозные, мелкие папуло-везикулезные высыпания, которые легко вскрываются, образуя микроэрозии. Из эрозий на поверхность кожи просачивается экссудат (формируются «серозные колодцы»), образуя участки мокнутия. На фоне острых воспалительных явлений появляются эксфолиации, корочки, чешуйки, пустулы. Период обострения сопровождается сильным зудом. Высыпания локализуются преимущественно на волосистой части головы и коже лица, при этом носогубный треугольник остается свободным от высыпаний. В дальнейшем высыпания распространяются на кожу наружной поверхности голени, предплечий, туловища и ягодиц, а также высыпания могут появляться в естественных складках кожи. Характерен красный дермографизм. Младенческий период АтД обычно заканчивается ко второму году жизни ребенка клиническим выздоровлением (у 60 % пациентов) или переходит в следующий период (детский).

II период (детский, от 2-х до 12 лет) характеризуется хроническим экссудативно-пролиферативным воспалением кожи. Наблюдаются следующие признаки: воспалительные милиарные и/или лентикулярными папулы, папуло-везикулы и эритематозно-сквамозные элементы, шелушение, утолщение кожи (инфильтрация), усиление кожного рисунка (лихенизация), множественные эксфолиации (расчесы), трещины, очаги гипер- или гипопигментации. Высыпания локализуются преимущественно в локтевых, коленных складках, на задней поверхности шеи, голеностопных и запястных суставах, в заушных областях. В этом периоде сухость

кожи может усиливаться. Дермографизм становится розовым, белым или смешанным.

III период (подростковый и взрослый, от 12 лет и старше) характеризуется пролиферативным воспалением кожи с выраженной лихенизацией, эритемой до синюшного оттенка, очаговой папулезной инфильтрацией. Процесс локализуется преимущественно в верхней половине туловища, на лице, шее, на сгибательной поверхности конечностей, стопах. В местах разрешения высыпаний в очагах поражения остаются участки гипо- или гиперпигментации. Возможны гиперлинеарность ладоней и подошв, фолликулярный гиперкератоз («роговые» папулы на боковых поверхностях плеч, предплечий, локтей), хейлит, складки на передней поверхности шеи. Наблюдается гиперпигментация кожи периорбитальной области, появление складки под нижним веком. Дермографизм белый стойкий или смешанный. Отмечается сухость кожных покровов. У многих пациентов заболевание во взрослом состоянии регрессирует, но остается выраженная сухость кожи.

Нередко у подростков и взрослых преобладает лихеноидная форма заболевания, которая характеризуется сухостью, выраженным рисунком, отеком и инфильтрацией кожных покровов, крупными, сливающимися очагами лихенизации кожи и упорным стойким зудом. Относительно редко наблюдается пруригинозная форма заболевания, для которой характерны высыпания в виде множественных изолированных плотных отечных папул, на вершине которых могут появляться мелкие пузырьки. Очаги поражения могут иметь распространенный характер с преимущественной локализацией на коже конечностей. Наиболее тяжелым проявлением АтД является эритродермия, которая характеризуется поражением кожных покровов в виде эритемы, инфильтрации, лихенификации, шелушения и сопровождается симптомами интоксикации и нарушением терморегуляции (гипертермия, озноб, лимфаденопатия).

Учет возрастных особенностей (стадии: младенческая, детская, взрослая) в постановке диагноза не является обязательным.

D.Y.M. Leung и соавторы предлагают выделять следующие основные клинические фенотипы:

- АтД с дебютом в раннем детском возрасте, спонтанно разрешается до 5-летнего возраста;

- АтД с дебютом в подростковом возрасте или у взрослых, легкой и средней степени тяжести;
- АтД с дебютом в подростковом или взрослом периоде, с тяжелым персистирующим течением.

Рекомендуется для диагностики АтД у пациентов всех возрастных групп использовать основные и дополнительные диагностические критерии J.M. Hanifin и G. Rajka.

Основные диагностические критерии (3 или более):

- кожный зуд;
- типичная морфология и локализация поражения кожи: у детей первых лет жизни – покраснение и высыпания на лице и разгибательных поверхностях конечностей, у детей более старшего возраста и взрослых лиц – лихенификация и расчёсы в области сгибов конечностей;
- хроническое рецидивирующее течение;
- наличие атопических заболеваний у пациента или его родственников.

Дополнительные диагностические критерии (3 или более):

- сухость кожи (ксероз);
- гиперлинеарность ладоней («складчатые») и подошв или фолликулярный гиперкератоз;
- повышение содержания общего и специфических IgE в сыворотке крови;
- начало заболевания в раннем детском возрасте (до 2-х лет);
- склонность к кожным инфекциям (*S. aureus*, *H. simplex*);
- локализация кожного процесса на кистях и стопах;
- экзема сосков;
- хейлит;
- рецидивирующие конъюнктивиты;
- симптом Денни–Моргана (дополнительная складка нижнего века);
- кератоконус;
- передняя субкапсулярная катаракта;
- гиперпигментация кожи периорбитальной области;
- бледность/эритема лица;
- себорейная экзема;
- складки на передней поверхности шеи;
- зуд при повышенном потоотделении;

- обострение процесса и усиление зуда под влиянием провоцирующих факторов (шерстяная одежда, мыло, аллергены, ирританты, пищевые продукты, эмоциональный стресс и т. д.);
- перифолликулярная акцентуация;
- непереносимость пищи; сезонность обострений (ухудшение в холодное время года и улучшение летом);
- белый дермографизм.

Для постановки диагноза АтД необходимо сочетание трёх основных и не менее трёх дополнительных критериев.

Создателями согласительного документа АДАИР предложено использовать определенные критерии для постановки диагноза АтД. Обязательным клиническим параметром является зуд кожи, а также наличие трех или более из перечисленных ниже признаков:

- характерная локализация поражения кожи;
- наличие у ближайших родственников атопического заболевания;
- распространенная сухость кожи;
- появление дерматита в возрасте до 2-х лет.

Стадия обострения характеризуется интенсивным зудом, наличием эритемы, папул, микровезикул, мокнутия, множественных эскориаций, корок, шелушения.

При неполной ремиссии отмечается значительное уменьшение симптомов заболевания с сохранением инфильтрации, лихенификации, сухости и шелушения кожи, гипер- или гипопигментации в очагах поражения.

Признаки атрофии, лихенификации кожи в сочетании с участками гиперкератоза являются следствием длительного воспалительного процесса и характерны для хронической стадии АтД.

Полная ремиссия характеризуется отсутствием всех клинических симптомов заболевания.

Распространённость кожного процесса. При ограниченно-локализованном процессе площадь поражения не превышает 10 % кожного покрова; при распространённом процессе – от 10 % до 50 % и при диффузном процессе – более 50 % кожного покрова.

Для определения степени тяжести АтД в баллах используют разные индексы. Критерий *SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis)* учитывает площадь поражения кожи, характеристику морфологических изменений (папулы, лихенификация, эрозии), интенсив-

ность зуда, психо-эмоциональные расстройства (раздражительность, нарушения сна, нарушение концентрации внимания). В практической деятельности для оценки тяжести заболевания используются следующие параметры:

- *легкое течение*: легкая гиперемия, незначительная экссудация, небольшое шелушение, единичные папулы, везикулы, зуд слабый, не нарушающий сон, увеличение лимфатических узлов незначительное (до размера горошины), преимущественно ограничено-локализованные проявления кожного процесса, редкие обострения (реже 1–2 раз в год) с продолжительностью рецидива до 1 месяца, преимущественно в холодное время года. Длительность ремиссии составляет 8–10 мес. и более. Отмечается хороший эффект проводимой терапии;
- *среднетяжелое течение*: множественные очаги поражения кожи с выраженной экссудацией или лихенификацией, множественные расчесы и геморрагические корки. Зуд умеренный или сильный, нарушающий сон. Лимфатические узлы ощутимо увеличены (до размера фасоли). Частота обострений – 3–4 раза в год с увеличением их продолжительности. Длительность ремиссий составляет 2–3 мес. Процесс приобретает упорное течение с незначительным эффектом проводимой терапии;
- *тяжелое течение*: кожный процесс носит распространённый или диффузный характер: множественные, сливающиеся очаги поражения кожи, выраженная экссудация или лихенификация, глубокие трещины, эрозии, множественные геморрагические корки, зуд сильный, мучительный, часто пароксизмальный, серьезно нарушающий сон и самочувствие больного. Часто наблюдается инверсия сна (преимущественно дневной сон, так как ночной сон невозможен из-за зуда). Практически все группы лимфатических узлов увеличены до размеров лесного ореха (в очень тяжелых случаях – до размера грецкого ореха). Длительные обострения, редкие и непродолжительные ремиссии (частота обострений 5 раз в год и более, длительность ремиссии 1–1,5 мес.). Лечение приносит кратковременное и незначительное улучшение.

Дополнительные критерии тяжести АтД:

- выраженное поражение кожи в виде эритродермии с наличием риска эксфолиации;

- необходимость постоянного лечения топическими глюкокортикоидными препаратами высокой активности или глюкокортикоидами системного действия;
- необходимость повторных госпитализаций в связи с тяжелым поражением кожи или кожными инфекциями, связанными с АтД;
- существенное нарушение качества жизни: инверсия сна, отказ от нормального образа жизни, общения, пропуски школы из-за болезни, депрессия, при которой требуется специальная психотерапевтическая помощь.

Помогает в постановке диагноза АтД тщательно собранный анамнез, проведение аллергологического обследования для выявления спектра сенсibilизации (прежде всего кожных проб, а также определение специфического IgE, молекулярная аллергодиагностика (см. раздел 4.1)). Провокационные тесты при АтД в подавляющем большинстве применяются для диагностики пищевой непереносимости.

Почти у 80 % больных АтД наблюдаются осложнения в виде присоединения вторичной инфекции как бактериальной (стрептококки и стафилококки), так и вирусной (простой герпес, контагиозный моллюск) этиологии. Разнообразная грибковая инфекция (дерматофиты, дрожжеподобные, плесневые и другие виды грибов) также часто осложняет течение атопического дерматита. Активация грибковой флоры, колонизирующей кожу пациентов с АтД, приводит к более продолжительным обострениям, отсутствию улучшения, а, зачастую, и к ухудшению состояния. Заболевание приобретает персистирующий характер. Наличие микотической инфекции может изменить клиническую картину атопического дерматита: появляются очаги с четкими фестончатыми, несколько приподнятыми краями, часто рецидивируют заеды (хейлит), отмечаются поражения заушных, паховых складок, ногтевого ложа, гениталий. У больных с подозрением на инфицирование кожи целесообразно проводить соответствующее обследование для выявления вирусов или бактерий, ответственных за инфекционные осложнения. Показаниями для исследования микрофлоры кожи являются:

- субфебрилитет (фебрилитет) при отсутствии иной, кроме дерматита, причины;
- увеличение периферических лимфатических узлов;

- распространенный или диффузный дерматит с множественными участками мокнутия;
- распространенная пиодермия;
- очаги микробной экземы;
- неэффективность сочетанного применения наружных антибиотиков, антисептиков и кортикостероидов.

Дифференциальную диагностику АтД необходимо проводить с аллергическим контактным дерматитом, бляшечной (микробной) экземой, ихтиозом, розовым лишаем Жибера, чесоткой, кандидозом гладкой кожи, псориазом, красным плоским лишаем, простым пузырьковым лишаем, а также с рядом ПИД (синдром Джоба, Wiskott-Aldrich синдром, IPEX синдром, синдром Оменна), врожденными синдромами с нарушением эпидермального барьера (вульгарный ихтиоз, синдром Нетертона, SAM-синдром), болезнями метаболизма (наследственные нарушения обмена триптофана, фенилкетонурия, энтеропатический акродерматит) и др.

Лечение АтД включает местное применение в течение длительного периода увлажняющих кремов и мазей, цинкосодержащий кремов, в течение короткого времени – гормональных средств. При зуде назначаются антигистаминные препараты и мембраностабилизаторы. Самым перспективным методом является аллергенспецифическая иммунотерапия, которая, однако, менее эффективна, чем при других атопиях.

По возможности устраняют триггерные факторы в питании (отказ от продуктов, вызывающих аллергические реакции, и ограничение облигатных аллергенов, продуктов, содержащих консерванты, стабилизаторы, красители и т. п.) в быту и на работе.

Основой АтД является аллергическое воспаление кожи, поэтому неотъемлемой составной частью комплексного лечения таких пациентов является *наружная противовоспалительная терапия*. В зависимости от выраженности клинической картины заболевания и локализации очагов поражения применяют различные лекарственные средства и различные их формы. Базисная противовоспалительная наружная терапия проводится с использованием двух групп препаратов:

- топические глюкокортикостероиды,
- ингибиторы кальциневрина (пимекролимус или такролимус).

ТГКС по-прежнему остаются «золотым стандартом» для лечения обострений АтД. Они обладают противовоспалительным,

противоаллергическим, иммуносупрессивным и антипролиферативным эффектами (см. главу 5).

С учетом того, что к аллергическому воспалительному процессу в коже часто присоединяются инфекции, широко используются комбинированные препараты: глюкокортикостероид и антибиотик или глюкокортикостероид и противогрибковое средство, а также в тройном сочетании (глюкокортикостероид, антибиотик, противогрибковое средство), очень часто терапию начинают именно с этих препаратов. Лечение ТГКС следует проводить до наступления полной ремиссии заболевания при строгом соблюдении рекомендаций по применению препарата, ориентируясь на разрешенную максимальную длительность лечения. Во всех случаях она не должна превышать одного месяца при ежедневном использовании ТГКС.

Альтернативными нестероидными средствами при лечении АтД являются топические ингибиторы кальциневрина (такролимус и пимекролимус), которые действуют путем ингибирования кальциневринфосфатазы, что нарушает активацию Т-лимфоцитов и тучных клеток, а также транскрипцию и высвобождение провоспалительных цитокинов. Еще один механизм их действия заключается во влиянии на нервные волокна посредством воздействия на функцию ионных каналов, таких как ванилоидные рецепторы, ведущих к высвобождению субстанции Р и нейропептидов, вызывая истощение медиаторов воспаления путем кратковременного стимулирования их избыточного высвобождения. Этот механизм действия объясняет начальное преходящее чувство жжения после нанесения, обусловленное действием субстанции Р, а также последующий противозудный эффект. Механизм действия этих препаратов является в большей степени селективным по сравнению с ТГКС, они обладают локальной иммулотропной активностью и не приводят к развитию нежелательных побочных эффектов, характерных для ТГКС, а также позволяют длительно поддерживать ремиссию заболевания.



Рис. 42. Элидел

Пимекролимус (Элидел) представляет собой 33-эпи-хлоропроизводное аскорминового макролактама, которое связывается с рецептором макрофилина-12, блокируя кальциевый каскад активации, обычно

опосредуемый кальциевыми ионами (рис. 42). В настоящее время пимекролимус 1 % крем показан как терапия второй линии для краткосрочного или непрерывного использования при лечении Атопического дерматита легкой или средней степени тяжести у пациентов старше 3-х мес., когда терапия ТГКС оказалась неэффективной или противопоказана. Пимекролимус назначают 2 раза в сутки на пораженные участки кожи любых частей тела, включая голову, лицо, шею, области опрелостей. Особенно показан для чувствительных участков кожи. Возможно длительное применение по интермиттирующей схеме (1 раз в неделю или реже). При первых признаках рецидива Атопического дерматита терапию следует возобновить. Если симптомы заболевания сохраняются в течение 6 недель, следует провести повторную оценку состояния пациента. Не запрещен беременным и кормящим (кормящие женщины не должны наносить его на область молочных желез).

Такролимус (оригинальный препарат – Протопик) применяется в виде 0,03 % мази у детей старше 2 лет и в виде 0,1 % мази у пациентов старше 16 лет (рис. 43) при тяжелых и среднетяжелых формах Атопического дерматита. Наносится тонким слоем на пораженные участки ко-



Рис. 43. Протопик

жи 2 раза в день. У детей (2-х лет и старше) и подростков до 16 лет лечение необходимо начинать с нанесения 0,03 % мази 2 раза в сутки. Продолжительность лечения по данной схеме не должна превышать трех недель. В дальнейшем частота приме-

нения уменьшается до 1 раза в сутки, лечение продолжается до полного очищения очагов поражения. У пациентов старше 16 лет лечение необходимо начинать с применения 0,1 % мази 2 раза в сутки и продолжать до полного регресса очагов поражения. По мере улучшения можно уменьшать частоту нанесения 0,1 % мази или переходить на использование 0,03 % мази. В случае повторного возникновения симптомов заболевания следует возобновить лечение 0,1 % мазью дважды в день. При отсутствии положительной динамики в течение 14 дней необходима повторная консультация врача для уточнения дальнейшей тактики терапии. Через 12 мес. поддерживающей терапии (при использовании такролимуса 2 раза в неделю) следует временно отменить препарат и затем рассмотреть вопрос о необходимости продолжения поддержива-

ющей терапии. В течение двух часов после нанесения препарата не должны применяться увлажняющие средства. Он не вызывает атрофии кожи и может быть успешно использован при локализации поражения на лице, в том числе в области рта и вокруг глаз. Во время применения мази необходимо избегать ультрафиолетового облучения. Противопоказан пациентам с ПИД и приобретенным иммунодефицитом, больным с синдромом Нетертона, если отмечается гиперчувствительность к самому препарату и входящим в него вспомогательным веществам.

В последние годы, в связи с хроническим рецидивирующим течением АтД, предложен и внедрен в клиническую практику новый подход к наружной терапии, – «проактивная терапия», при которой ТГКС или ингибиторы кальциневрина используются в периоды обострения заболевания до достижения эффекта (до очищения кожи), с последующим долгосрочным применением этих же препаратов в низкодозовом режиме на ранее пораженных участках кожи, как правило, 2 раза в неделю для поддержания достигнутого эффекта.

Выбор препарата для наружной противовоспалительной терапии определяется стадией заболевания, тяжестью клинических проявлений и проводившимся ранее лечением. Используется следующий алгоритм при их назначении:

- при наличии у пациента тяжелой формы (независимо от стадии заболевания) или при возникновении тяжелого обострения АтД в терапию всегда включается ТГКС;
- если при лечении ТГКС в течение нескольких дней не отмечается положительной динамики, то есть два варианта дальнейшей терапии: 1) отменить препарат и перейти на поддерживающее (при отсутствии ухудшения состояния) длительное лечение ингибитором кальциневрина; 2) продолжить применение ТГКС прерывистым курсом (например, 2 раза в неделю).
- если по истечении разрешенного времени использования ТГКС (1 месяц) достичь ремиссии АтД не удастся, его следует заменить ингибитором кальциневрина, лечение которым можно проводить длительно без ограничения, до достижения ремиссии;
- при легком и среднетяжелом АтД противовоспалительное лечение можно проводить как ТГКС, так и ингибиторами кальциневрина.

Применение низко- и умеренно-активных ТГКС рекомендовано при легком течении АД, а при среднетяжелом и тяжелом течении целесообразно применение активных и высокоактивных ТГКС в минимальных эффективных дозах. Для быстрого лечения обострения АД возможно использование средств для наружной терапии и эмоментов с применением влажных повязок. Сначала на пораженные участки кожи наносят наружные средства (ТГКС и/или эмоменты), затем накладывают влажную хлопчатобумажную или марлевую салфетку, а затем сухую наружную повязку. Следует соблюдать осторожность при использовании ТГКС средней и высокой силы действия с применением влажных повязок в связи с риском угнетения функции надпочечников.

Правильный выбор лекарственной формы препарата важен для повышения безопасности и эффективности противовоспалительной терапии. Большинство ТГКС имеют различные формы применения (лосьон, эмульсия, крем, мазь, жирная мазь, аэрозоль). При их назначении необходимо учитывать следующие особенности:

- *Мази* применяются преимущественно для лечения хронических процессов, они обладают более мощной противовоспалительной активностью, чем их аналоги в виде крема той же концентрации, также для них характерен больший окклюзивный эффект, по сравнению с кремами, и, как правило, они являются более «жирными», помогая коже задерживать воду. Вместе с тем использование мази при повышенной влажности воздуха может приводить у некоторых больных к задержке потоотделения и усилению зуда. В этих случаях целесообразно применение крема.
- *Кремы* обычно хорошо переносятся, но обладают меньшей, чем мази, способностью задерживать воду. Крем, благодаря своей текстуре, созданной по типу «масло в воде», не проникает глубоко в кожу, удерживаясь в верхнем слое эпидермиса, что позволяет применять его при острых воспалительных процессах.
- *Гели и лосьоны*, которые часто содержат спирт или водную основу, хорошо переносятся пациентами, однако они обладают подсушивающим эффектом, что нежелательно при наличии очень высокой сухости кожи.



Рис. 44. Скин-кап

Лосьон часто используется для лечения дерматитов с локализацией на волосистой части головы, так как его безжировая основа способствует легкому распределению по поверхности кожи без склеивания и высушивания волос. Лосьон не оставляет видимых сле-

дов на коже и действует охлаждающе.

В качестве альтернативного варианта базисной противовоспалительной терапии также широко используются препараты на основе *пириитиона цинка*, представляющего собой комплексное соединение цинка, в котором он находится в ионном виде и при попадании в организм легко проникает в клетки. В частности, применяются препараты этой группы Скин-кап (рис. 44) и Цинокап (рис. 45). В традиционных дерматологических лекарственных средствах на основе оксида и солей цинка он находится в неионной форме и поэтому значительно менее активен, чем цинк пириитион. Основными механизмами его терапевтического действия являются:

- антипролиферативная активность (подавляет гиперпролиферации эпителиальных клеток), при этом в терапевтических концентрациях он не оказывает подавляющего действия на нормально функционирующие клетки;
- высокая противомикробная активность против ряда патогенных микроорганизмов (стрептококк, стафилококк, синегнойная и кишечная палочки, протей и др.);
- противогрибковая активность особенно выражена в отношении *Pityrosporum ovale*, ответственных за воспаление и избыточное шелушение у ряда пациентов с АТД.



Рис. 45. Цинокап

Препарат данной группы Цинокап прошел соответствующую сертифика-

цию и разрешен к применению у детей с АтД, начиная с первого года жизни, особенно при наличии повышенного шелушения кожи и сухости. Важной особенностью препарата является возможность его применения при одновременном наличии у пациента атопического и себорейного дерматита. Показана его эффективность при назначении больным АтД, осложненным пиодермией. Препарат выпускается в виде аэрозоля, крема и шампуня. Крем 0,2 % наносится тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в сутки взрослым и детям с 1 года, возможно применение под окклюзионную повязку; в случаях выраженного мокнутия взрослым и детям с 1 года распыляют аэрозоль 0,2 % с расстояния 15 см 2–3 раза в сутки. Курс лечения составляет от 3 до 4 недель.

При вторичном инфицировании и мокнутии очагов поражения в острый период в качестве обеззараживающих и дезинфицирующих средств используются жидкие формы наружных антисептиков и препаратов комбинированного действия (жидкость Кастеллани, Фукорцин, нитрофунгин, мирамистин, препараты, содержащие салициловую кислоту и др.).

Перспективные методы лечения

В 2016 г. FDA в США был одобрен ингибитор фосфодиэстеразы PDE4, crisaborole, для наружной терапии АтД. Исследования, проведенные ранее, показали высокий профиль безопасности препарата. В Европе и России препарат пока не зарегистрирован. Ингибиторы PDE4 подавляют продукцию цитокинов и ингибируют производство активных форм кислорода. Это топическое противовоспалительное средство одобрено FDA для лечения АтД у детей и взрослых. Crisaborole 2 % мазь показана для лечения взрослых и детей старше 2-х лет с легким и среднетяжелым АтД.

Биологические препараты (Biologics)

В качестве первой линии терапии для умеренного и тяжелого АтД у взрослых в США в марте 2017 г. и в Европе в сентябре 2017 г. было одобрено применение *дупилумаба* (Dupilumab), представляющего собой полностью человеческое моноклональное антитело, которое блокирует общую α -цепь рецептора для IL4 и IL13. Препарат применяется с 18 лет подкожно в дозе 600 мг единовременно (2 инъекции по 300 мг в разные места для инъекций) и далее 300 мг 1 раз в 2 недели длительно. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно. Рекомендуемая доза препарата у пациен-

тов в возрасте 12–17 лет: для пациентов с массой тела менее 60 кг начальная доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели; для пациентов с массой тела 60 кг и более начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели. Дупилумаб может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами. Дупилумаб также может применяться у пациентов с сочетанием среднетяжелого и тяжелого АТД с тяжелой бронхиальной астмой.

Уход за кожей пациентов с АТД очень важен для достижения и поддержания ремиссии и направлен на устранение сухости кожи (применение эмоленов), восстановление поврежденного липидного состава кожи (с помощью средств, содержащих физиологические липидные смеси: церамиды, ненасыщенные жирные кислоты, холестерол) и исключение воздействия на кожу раздражающих факторов. Для ухода за кожей наиболее целесообразно применение лечебно-косметических средств, сочетающих в себе увлажняющие и смягчающие компоненты:

- гигроскопические вещества, которые способны удерживать влагу (глицерин, гиалуроновая кислота, компоненты естественного увлажняющего фактора: мочевины, аминокислоты и др.);
- липо- и олеосомы – формы липидов, пузырьки с многослойной фосфолипидной мембраной. Внутренняя фаза олеосом заполнена жидкими липидами (маслами), а у липосом внутренняя фаза водная;
- окклюзивные вещества, которые создают на поверхности кожи водонепроницаемую пленку, быстро предотвращая потерю влаги и устраняя сухость кожи (вазелин, силикон, парафин);
- репаративные вещества, способствующие регенерации кожи (декспантенол, витамины);
- комплексы микроэлементов: медь, цинк, марганец, обладающие заживляющими свойствами;
- растительные экстракты.

В соответствии с Европейским консенсусом по АТД, в 2018 г. был введен термин «эмоленты плюс». Это немедикаментозные препараты для наружного лечения больных АТД, которые содержат сапонины, флавоноиды и рибофлавины из экстрактов ростков овса. Новые формы эмоленов включают в себя активные соединения, которые влияют на микробиом кожи пациентов с атопиче-

ским дерматитом. Это бактериальные лизаты – *Aquaphilus dolomite* или *Vitreoscilla filiformis*.

Эмоленты необходимо наносить на кожу так часто в течение суток, как это требуется, чтобы кожа не оставалась сухой, их обязательно нужно применять сразу же после купания на влажную кожу. Однако недопустимо нанесение их на пораженные участки при вторичном инфицировании, остром воспалении, мацерации и мокнущей, в случае выраженного обострения кожного процесса. Необходимо соблюдать важное правило: на пораженные участки кожи – препарат, на чистые сухие участки кожи – эмомент. Местное лечение всегда должно применяться на гидратированной коже, особенно при использовании терапевтических мазей. Смягчающее средство в виде крема наносится за 15 мин до начала противовоспалительной терапии, а если это мазь, то через 15 мин после проведенной терапии. Особенно важно сочетанное применение таких средств с ТГКС, так как рациональное использование эмоментов позволяет уменьшить потребность в применении активных противовоспалительных средств («стероидсберегающий эффект»).

В настоящее время единственным способом достижения специфической (то есть к конкретному антигену) иммунологической толерантности при атопических заболеваниях является специфическая аллерговакцинация или аллерген-иммунотерапия. Консенсус Европейской ассоциации дерматовенерологов (EADV 2018), посвященный терапии АтД, рекомендует ее проведение пациентам с наличием сенсibilизации к аллергенам клещей домашней пыли и пылевцевым аллергенам, с анамнезом обострений АтД, совпадающих с действием аллергена. Из-за значительной распространенности тяжелой пищевой аллергии в некоторых западных странах у детей, начиная с раннего возраста, проводится АСИТ пищевыми аллергенами. В основном проводится оральная десенсибилизация аллергенами куриного яйца, молока, арахиса. Вместе с тем необходимо отметить существенные недостатки АСИТ при пищевой аллергии, к которым относятся плохая переносимость терапии и частые реакции на аллерген.

4.3. Аллергический ринит

Аллергический ринит (АР) и аллергический ринокоъюнктивит являются наиболее часто встречающимися формами атопий. В мире около 600 млн человек страдают ринитами, из них большин-

ство – АР. По данным ARIA-2016 (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), распространенность АР в мире среди детей достигает 2–25 %, среди взрослых – 40 %. Существует тесная связь АР и астмы. Концепция «единых дыхательных путей (unified airways)», когда АР является предиктором бронхиальной астмы, очевидна и подтверждена множеством наблюдений. Следует отметить, что неконтролируемое течение ринита усугубляет тяжесть астматических проявлений и препятствует достижению контроля астмы. АР – заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа (которое развивается под действием аллергенов) и наличием ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в полости носа. Необходимо подчеркнуть, что у детей с возрастом спонтанная ремиссия симптомов АР наблюдается сравнительно редко.

Классификация АР

В зависимости от этиологического фактора выделяют две основных формы АР: круглогодичный (КАР) и сезонный (САР), или поллиноз. Для САР характерно преобладание ранней гистамин-зависимой фазы аллергической реакции, при КАР превалирует поздняя клеточная фаза.

По *характеру течения* (классификация на основе международных согласительных документов EAACI/WAO, ARIA) выделяют:

- интермиттирующий АР – симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году;
- персистирующий АР – симптомы беспокоят более 4 дней в неделю и более 4 недель в году.

По *степени тяжести*:

- легкая степень – у пациента имеются слабовыраженные симптомы ринита, которые не нарушают дневную активность и сон;
- средняя степень – симптомы ринита препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, нарушают сон пациента;
- тяжелая степень – симптомы значительно ухудшают качество жизни пациента, который в отсутствие терапии не может нормально работать, учиться, заниматься спортом; значительно нарушается ночной сон.

По стадии заболевания: обострение, ремиссия.

Иммунопатогенез АР, как и атопического дерматита, следует рассматривать с позиций механизмов гиперчувствительности I типа, в результате которой формируется хроническое аллергическое воспаление слизистой оболочки полости носа и последующие воздействия аллергена вызывают более выраженные клинические симптомы. Неспецифическая гиперреактивность слизистой оболочки носа у больных АР выражается в повышенной чувствительности к разнообразным неспецифическим раздражающим воздействиям (резкие запахи, изменение температуры окружающей среды и т.п.). В основе неспецифической тканевой гиперреактивности также могут лежать конституциональные особенности, изменение рецепторной чувствительности к медиаторам и раздражающим стимулам, нарушение рефлекторных реакций, сосудистые и микроциркуляторные изменения.

Ведущими аллергенами при КАР являются аллергены домашних клещей рода *Dermatophagoides*, среди которых есть как мажорные, так и минорные варианты (глава 4.1). Дебют КАР происходит после 3–5 лет, но иногда в более позднем возрасте.

Главными аллергенами при САР являются пыльцевые аллергены растений (см. раздел 4.1). Любое пыльцевое зерно состоит из интины и экзины. Собственно аллерген находится в интине. Чтобы иметь возможность приходить в соприкосновение с иммунной системой слизистых оболочек, размер пыльцевого зерна должен быть в диапазоне 10–100 мкм. Немаловажное значение также имеет концентрация пыльцы в воздухе – от десяти до 50 зерен в 1 м³. Степень выраженности симптомов зависит не только от количества зерен пыльцы в воздухе, но и от индивидуальной реактивности пациентов. Дебют САР обычно происходит позже, чем КАР. Также этиологическими факторами АР могут быть аллергены кошки, собаки, грибковые аллергены.

Клиническая картина. Самым типичным симптомом КАР является хроническая, часто изнуряющая заложенность носа, характерное дыхание ртом, сопение, храп, изменение голоса, также отмечаются нециклический насморк, нарушение обоняния, чихание, зуд в носу и глазах, покашливание за счёт стекания носового экссудата в бронхи. Для САР характерны ежегодная сезонность в конкретный месяц/месяцы лета, выраженный экссудативный компонент (насморк с обильным отделяемым, зуд в носу, чихание,

нередко приступообразное, покраснение и зуд глаз). Зуд носа может проявляться характерным симптомом – «аллергическим салютом» (постоянное почесывание кончика носа с помощью ладони движением снизу-вверх, рис. 46), в результате чего у части больных появляется поперечная носовая складка, расчесы, гиперемия кожи над верхней губой и у крыльев носа. В случае присоединения вторичной инфекции выделяемый секрет может иметь слизисто-гнойный характер. Возможны носовые кровотечения вследствие форсированного сморкания и травматического туалета носа. В аллергическое воспаление могут вовлекаться пазухи носа, носоглотка, слуховые трубы, гортань, обуславливая развитие синусита; евстахиита, тубоотита (зуд, боль и треск в ушах, особенно при глотании, нарушение слуха); фарингита, ларингита (боль в горле, покашливание). Хроническое аллергическое воспаление верхних дыхательных путей может вызывать лимфоидную гипертрофию, приводя к разрастанию аденоидов и миндалин. Общие неспецифические симптомы АР: слабость, недомогание, раздражительность; головная боль, повышенная утомляемость, нарушение концентрации внимания; нарушение сна, подавленное настроение; редко – повышение температуры.

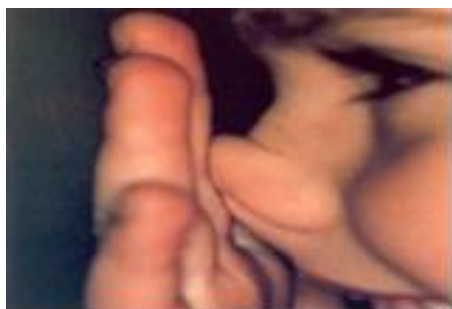


Рис. 46. «Аллергический салют»

Общие неспецифические симптомы АР: слабость, недомогание, раздражительность; головная боль, повышенная утомляемость, нарушение концентрации внимания; нарушение сна, подавленное настроение; редко – повышение температуры.

Одним из проявлений неконтролируемого АР является формирование постназального синдрома, при котором слизь стекает по задней стенке носоглотки, провоцируя приступы кашля. Выделения поступают в гортань и глотку в течение разного времени и могут проявляться по-разному. Днем они попадают в горло, рефлексорно сглатываются, при этом кашель может практически не появляться. Ночью, во время сна, слизь поступает в глотку, раздражая рефлексорные зоны и вызывая сильный дискомфорт с появлением кашля. Клинические симптомы постназального затека: затрудненное дыхание по утрам, зуд, жжение, общий дискомфорт в горле; многочисленные произвольные покашливания на протяжении всего дня с отделением мокроты; приступы кашля во время сна; приступы тошноты и рвоты (у детей); изменение тембра голоса; затруднение дыхания через нос. В отдельных случаях пост-

назальный синдром приводит лишь к возникновению периодического кашля. При этом отсутствуют хрипы в легких.

Диагностика. Диагноз АР устанавливается на основании наличия у пациента ≥ 2 следующих симптомов, опосредованных аллергенами: назальная обструкция, ринорея, чихание или зуд, продолжающиеся более 1 часа в день в течение периода более двух недель в году, а также на основании результатов специфического аллергологического обследования больного, включающего кожные пробы, определение уровня аллерген-специфического IgE в сыворотке при неубедительных результатах кожных проб либо при невозможности их постановки. Молекулярная аллергодиагностика показана пациентам с АР при расхождении данных анамнеза и результатов аллергообследования первого уровня (кожные пробы, определение специфических IgE), а также при неэффективности АСИТ. В сомнительных случаях также может быть выполнен назальный провокационный тест с аллергенами (см. раздел 4.1).

Из неспецифических методов обследования:

- цитологическое исследование мазка из полости носа рекомендовано всем пациентам при первичной диагностике АР для дифференциальной диагностики с другими хроническими ринитами (характерно увеличение относительного количества эозинофилов до 10 % и более), в дальнейшем – для контроля эффективности терапии. Вместе с тем эозинофилия цитологии носового секрета может иметь другие причины. Необходимо также учитывать, что на данный параметр влияет прием некоторых препаратов (антигистаминных, антилейкотриеновых, интраназальных и системных глюкокортикостероидов может приводить к снижению уровня эозинофилии цитологии носового секрета);
- определение общего уровня IgE в сыворотке крови не рекомендовано при АР. Нормальный или повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови не является доказательством отсутствия или наличия аллергического заболевания, в том числе АР. В качестве скринингового метода рекомендуется применение теста «Фадиа-топ», который позволяет одновременно определить повышение специфических IgE к наиболее распространенным респираторным аллергенам различных групп (см. выше, раздел 4.1);
- рекомендовано всем пациентам с АР проводить переднюю риноскопию. Для АР характерны: отек носовых раковин, значительное количество водянистого секрета, ярко-красный цвет слизистой в

период обострения САР, цианотичный или серый цвет слизистой при КАР, пятнистость («мраморность») слизистой (симптом Воячека), могут выявляться полипы. Аппликационная проба с раствором деконгестанта может использоваться для выявления обратимого характера назальной обструкции;

– измерение назальной пиковой скорости вдоха, риноманометрия, тест «Дыхание с закрытым ртом»;

– компьютерная томография, эндоскопическое, рентгенологическое исследование полости носа и околоносовых пазух рекомендовано проводить при АР по специальным показаниям (с целью дифференциальной диагностики АР, при неэффективности стандартной терапии, при осложненных формах АР и т. д.);

– пациенты с персистирующими симптомами АР обязательно должны быть обследованы на наличие БА (необходимо собрать тщательный анамнез, выявить наличие симптомов со стороны нижних дыхательных путей и в случае положительных данных провести спирометрическое обследование с тестом на обратимость бронхиальной обструкции);

– оценка качества жизни (влияние на учебу и работу, нарушение сна и социальной активности). Изменение качества жизни пациентов с АР анализируют с помощью специальных опросников для оценки качества жизни при риноконъюнктивитах RQLQ (Rhino conjunctivitis quality of life questionnaire) и аллергенспецифического нарушения работоспособности WPAI-S (Alergic-specific work productivity and activity impairment questionnaire), визуальной аналоговой шкалы (ВАШ – VAS). Визуальная аналоговая шкала оценки симптомов представляет собой горизонтальную градуированную линию длиной 10 см (рис. 47), на которой пациент отмечает вертикальной чертой оценку влияния болезни (например, АР) на свое самочувствие, выраженную в баллах от 0 до 100, где 0 – это отсутствие жалоб и симптомов, а 100 – максимально выраженные проявления болезни. Далее расстояние до вертикальной черты измеряется в миллиметрах и выражается в баллах. Результаты от 0 до 50 свидетельствуют о контролируемом течении АР, от 50 и выше – о неконтролируемом течении АР.



Рис. 47. Визуальная аналоговая шкала

Отдельной формой является *локальный АР*, одно из названий этого состояния – «*энтопия*». При локальном АР имеются характерные симптомы АР, четкая связь обострения заболевания с контактом с аллергеном при отрицательных результатах стандартных методов аллергодиагностики (кожных проб и специфических IgE в сыворотке крови). При локальном АР специфические IgE к причиннозначимому аллергену определяются в назальном секрете (недоступно для России), а также отмечаются положительные провокационные назальные тесты с причинно-значимым аллергеном. Отечественные ученые, занимавшиеся изучением аллергических болезней в лаборатории А. Д. Адо, одними из первых выделили такую форму АР еще в 1960-х гг. и называли его изолированным АР. Кроме того, была выделена изолированная форма БА. В 1975 г. K.G. Huggins и J. Brostoff впервые выдвинули концепцию локальной продукции IgE-антител в слизистой оболочке носа у больных ринитом. Дальнейшие исследования подтвердили эту гипотезу. А. Wedbäck и соавторы показали, что после назального провокационного теста с аллергеном луговых трав у пациентов с локальным АР в слизистой оболочке носа отмечается активация тучных клеток, базофилов и продукция IgE. У пациентов возникал немедленный или двойной ответ после назальной провокации аллергеном, проявляющийся, помимо симптомов ринита, повышением уровня триптазы, эозинофильного катионного белка и IgE в назальном секрете, при этом высвобождение триптазы коррелировало с зудом в носу и чиханием. В последующем аналогичные результаты были получены и у пациентов с круглогодичным локальным АР в ответ на назальную провокацию клещом *Dermatophagoides pteronyssinus*.

По отношению к локальному АР применима та же классификация, что и в случае обычного АР. В зависимости от вида аллергена он может быть круглогодичным или сезонным, а в зависимости от длительности симптомов – интермиттирующим или персистирующим. Назальный провокационный тест с аллергеном и определение специфических IgE в жидкости назального лаважа, особенно после естественной или искусственной провокации аллергеном, составляют основу диагноза локального АР у пациента, имеющего соответствующие данные анамнеза и клинические проявления АР. Исследование жидкости назального лаважа представ-

ляет собой неинвазивную методику, позволяющую оценить клеточный состав, маркеры воспаления и некоторые иммунологические показатели. Такие биомаркеры, как обнаружение в слизистой носа IL5 и тимический стромальный лимфопоэтин, поддерживают соответствующие данные в пользу существования данного фенотипа АР. Локальный АР может выступать как начальный этап в течении АР или как стабильный фенотип, не переходящий в форму с «системной» продукцией IgE.

Дифференциальную диагностику АР рекомендовано проводить со следующими заболеваниями: инфекционным ринитом; неаллергическим ринитом с синдромом эозинофилии; неинфекционным неаллергическим ринитом (субфенотипами: идиопатическим, гормональным, сенильным, атрофическим ринитами, ринитом, вызванным лекарствами и приемом пищи).

При диагностике АР у беременных необходимо учитывать возможность наличия такого распространенного состояния, как ринит беременных, обусловленного физиологическими изменениями во время гестации (повышением уровня эстрогенов и плацентарного гормона роста). Ринит беременных – это заложенность носа, возникающая во время беременности, не сопровождающаяся признаками респираторной инфекции или аллергии и полностью проходящая в течение 2 недель после родов. Выявление сенсибилизации к аллергенам будет в пользу АР. Кожное тестирование во время беременности и лактации не проводится, используется определение уровня специфических IgE в сыворотке крови. Обследование и лечение больных АР должно проводиться параллельно врачами двух специальностей: оториноларингологами и аллергологами, что позволяет обеспечить оптимальный комплексный подход к терапии АР.

Лечение. Согласно концепции персонализированного подхода, план лечения АР следует обсуждать с пациентом. Обязательным условием при выборе тактики остается учет клинической формы и тяжести патологии, а также социальных, поведенческих и психологических моментов, существенных для пациента. Цель лечения – полный контроль над симптомами АР. К основным принципам лечения АР относят:

– элиминационные мероприятия (помимо общеизвестных элиминационных мероприятий, определенное значение при АР имеет

применение ирригационных процедур с изотоническими солевыми растворами и/или топических сорбентов, назальных фильтров);
 – медикаментозную терапию, которая включает антигистаминные средства, мембраностабилизаторы, антилейкотриеновые препараты; наиболее эффективными являются назальные топические кортикостероиды (см. главу 5);
 – АСИТ, которая является самым эффективным методом, при САР её эффективность достигает 99 % (см. главу 5);
 – обучение пациента.

В последних международных согласительных документах по аллергическому риниту и его влиянию на астму ARIA и детской астме (Practical Allergology – PRACTALL) обоснован ступенчатый подход к достижению контроля над АР (табл. 12). Данная ступенчатая терапия включена в Национальные клинические рекомендации по АР.

Таблица 12

*Ступенчатый подход к терапии АР**

Иммуноterapia (АСИТ)			
Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)			
Фармакотерапия для контроля симптомов			
1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень (лечение только специалистом)
Один из: • нсН1-АГ • интраназальные АГ • интраназальные кромоны • АЛП	Один из: • ИНГКС (предпочтительно) • нсН1-АГ • интраназальные АГ • АЛП	Комбинация ИНГКС с одним или более из: • нсН1-АГ • интраназальные АГ • АЛП	• Рассмотреть терапию тяжелого АР #омализумабом** • Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии
Препараты скорой помощи			
Деконгестанты (интраназальные/пероральные) коротким курсом Антихолинергики			Пероральные ГКС
Перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем увеличивать терапию (step-up)			

нсН1-АГ – неседативные Н1-антигистаминные препараты (пероральные);
 АЛП – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ИНГКС – интраназальные глюкокортикостероиды; ГКС – глюкокортикостероиды

** для пациентов 12 лет и старше при недостаточной эффективности предшествующей терапии.

*http://raaci.ru/education/clinic_recomendations/471.html

При этом каждая из четырех ступеней предполагает назначение разных вариантов фармакотерапии в зависимости от выраженности симптомов АР. Ступенчатый подход к лечению заключается в увеличении объема терапии при переходе на ступень вверх (step-up) в отсутствие контроля симптомов АР и снижении объема терапии при переходе на ступень вниз (step-down) в случае достижения контроля заболевания (табл. 13).

Таблица 13

*Критерии контроля АР**

Критерии контроля ринита	Контролируемый
Симптомы	Нет симптомов (заложенность носа, ринорея, чихание, зуд, назальный затек)
Качество жизни	Нет нарушений сна Нет нарушений дневной активности (учеба, работа, занятия в свободное время)
Объективные измерения	Нормальный тест «дыхание с закрытым ртом»* Если доступны, объективные тесты для оценки нормальной назальной проходимости (передняя активная риноманометрия)
✓ Критерии оцениваются за последние четыре недели до консультации ✓ Следует учитывать наличие сопутствующих заболеваний (астма, синусит, синдром ночного апноэ), поскольку их обострения могут повлиять на контроль ринита ✓ Повышение потребности в препаратах скорой помощи указывает на утрату контроля ✓ Любое отклонение от этих критериев указывает на утрату контроля, и терапия step-up может быть рассмотрена ✓ Решение о терапии step-down следует принимать, оценивая клинически бессимптомный период времени (контроль симптомов ринита) в результате предшествующей терапии в течение последних 4 недель	

* Пациента просят закрыть рот и дышать исключительно через нос в течение 30 секунд

*http://raaci.ru/education/clinic_recomendations/471.html

Медикаментозная терапия. Для симптоматического лечения АР применяют интраназальные деконгестанты, к которым относятся сосудосуживающие симпатомиметики (α -адренергические агонисты, например, фенилэфрин, оксиметазолин, ксилометазолин). Их используют только в случае тяжелой назальной обструкции. Рекомендуемый срок использования интраназальных деконгестантов – не более 5–7 дней, кратковременное их применение не приводит к функциональным или морфологическим изменениям. Длительное использование (более 10 дней) подобных препаратов может сопровождаться тахифилаксией, отеком слизистой оболочки носа и развитием медикаментозного ринита. При возникновении потребности в сосудосуживающих препаратах возможно назначение комбинированных препаратов интраназальных

антигистаминных и деконгестантов коротким курсом (до 7 дней): Фенилэфрин/диметиндена малеат спрей назальный дозированный или капли для носа. Взрослым и детям старше 6 лет назначают по 1–2 дозе спрея или по 3–4 капли в каждый носовой ход 3–4 раза в сутки. Детям от 1 года до 6 лет только в виде капель назальных по 1–2 капли 3–4 раза в сутки; детям до 1 года – по 1 капле 3–4 раза в сутки.

Если ведущим симптомом АР является ринорея, следует рассмотреть возможность назначения интраназальных антихолинергических средств (ипратропия бромид). В России из препаратов данной группы для интраназального применения зарегистрирован лишь комбинированный препарат ипратропия бромид с ксилометазолином, соответственно продолжительность применения ограничена – не более 10 дней.

Поскольку гистамин играет значительную роль в клинике АР, применение системных и топических антигистаминных препаратов считается стратегией первого выбора при АР (см. главу 5).

Проведение короткого курса системных (пероральных) глюкокортикостероидов (доза и продолжительность устанавливаются индивидуально в зависимости от показаний и тяжести заболевания) предлагается как терапия четвертой линии или лечения тяжелого обострения, при невозможности купировать симптомы другими способами. Использование интраназальных инъекций растворов системных глюкокортикостероидов и депонированных препаратов при лечении АР недопустимо, так как могут привести к тяжелым осложнениям.

В качестве базисной терапии для достижения контроля над заболеванием и профилактики обострений используют:

- ТГКС;
- стабилизаторы мембран тучных клеток (интраназальные и интраокулярные кромоны);
- антилейкотриеновые препараты (см. главу 5).

У пациентов с тяжелым течением АР при недостаточной эффективности других вариантов терапии применяют Омализумаб для взрослых и подростков старше 12 лет в виде подкожных инъекций 1 раз в 2 или 4 недели (см. главу 5).

АСИТ – основной метод патогенетического лечения связанных с IgE-опосредованным механизмом аллергических заболева-

ний. Всем пациентам с АР рекомендуется рассмотреть вопрос о целесообразности проведения АСИТ.

На рисунке 48 представлен алгоритм ведения пациента с АР согласно Национальным клиническим рекомендациям по АР.

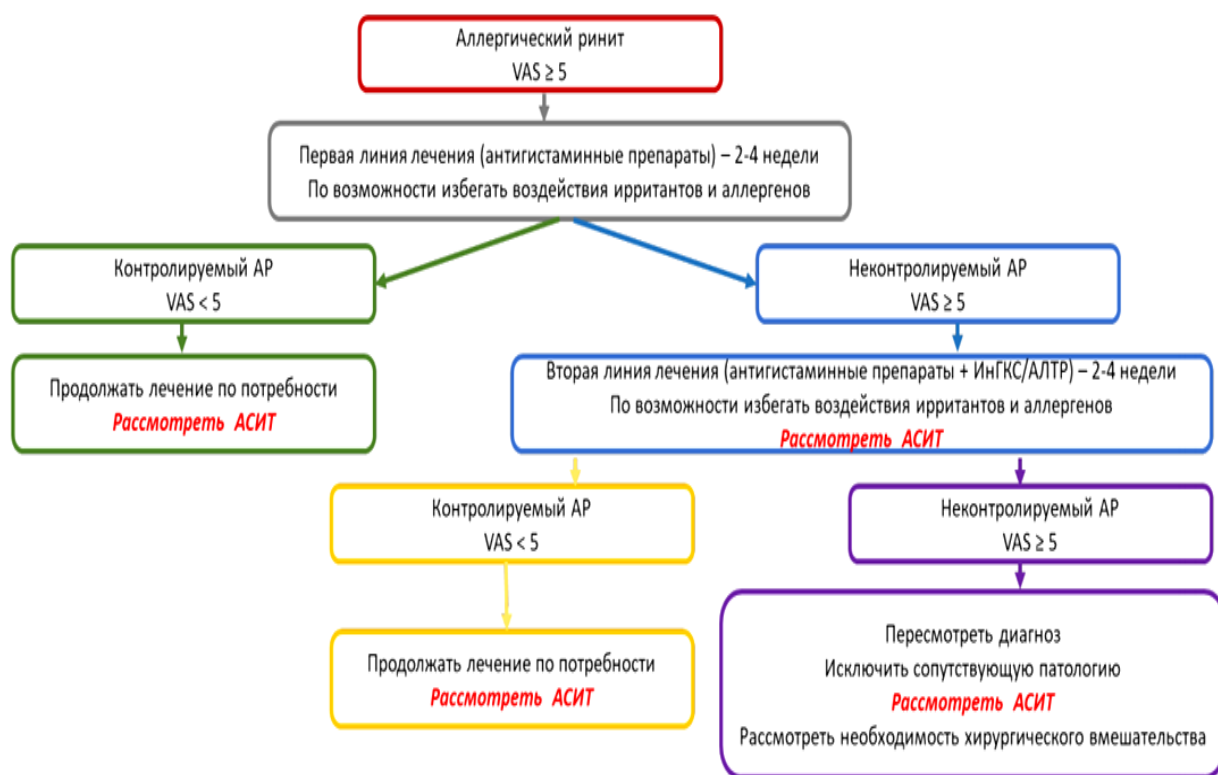


Рис. 48. Алгоритм ведения пациента с АР

Оптимальная терапия АР – это профилактика утяжеления его течения, присоединения коморбидных состояний, возникновения осложнений (синуситы, средний отит и др.). К основным международным согласительным документам по АР относят: ЕААСИ (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии) /WAO (World Allergy Organization, Всемирная аллергологическая организация), ARIA (2008, 2010, 2016 гг.). В России в настоящее время существует ряд федеральных руководств по диагностике и терапии АР.



4.4. Астма

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспаление слизистых дыхательных путей, обязательным механизмом которого является гиперчувствительность бронхов и обратимая обструкция, обусловленная острым бронхоспазмом, отеком слизи-

стой бронхов и формированием слизистых пробок. Астма широко распространена, заболеваемость ею составляет 2–4 % с преобладанием в развитых странах и экологически депрессивных регионах Земли. Существует много национальных, международных организаций, проектов по исследованию этиологии, патогенеза и разработке эффективных способов реабилитации пациентов с БА. Одной из таких программ является GINA (Global Initiative for Asthma).

Иммунопатогенез БА

В развитии БА участвуют, с одной стороны, генетические факторы (предрасположенность к атопии, бронхиальной гиперреактивности), а с другой – факторы внешней среды (аллергены, инфекционные агенты, аэрополлютанты и др.). БА является гетерогенным и вариабельным по течению заболеванием. На сегодняшний день существует множество фенотипов и эндотипов БА, в основе развития которых лежат различные патогенетические механизмы. Гетерогенность БА проявляется различными фенотипами заболевания. Выделение «фенотипа БА» подразумевает наличие группы или подгруппы больных, объединенных общими клиническими и/или биологическими признаками заболевания. В федеральных клинических рекомендациях пересмотра 2019 г. и GINA-2019 выделены следующие ***фенотипы БА***, каждый из которых имеет свои особые клинические характеристики и механизмы развития:

- *аллергическая БА* – наиболее легко распознаваемый фенотип, при котором БА обычно начинается в детстве, связана с наличием других аллергических заболеваний (АтД, АР, пищевая аллергия) у пациента или родственников. Для этого фенотипа характерно эозинофильное воспаление дыхательных путей. Пациенты с аллергической БА обычно хорошо отвечают на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС);
- *неаллергическая БА* – встречается преимущественно у взрослых, не связана с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у больных с данным фенотипом может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным. В зависимости от характера воспаления пациенты с неаллергической астмой могут не отвечать на терапию ИГКС;
- с поздним дебютом: у некоторых пациентов, особенно женщин, астма развивается впервые уже во взрослом возрасте. Эти

больные чаще не имеют аллергии и, как правило, являются относительно рефрактерными к терапии стероидами или им требуются более высокие дозы ИГКС;

- *с фиксированной обструкцией дыхательных путей*: у некоторых пациентов с длительным анамнезом БА, по-видимому, вследствие ремоделирования бронхиальной стенки, развивается фиксированная обструкция дыхательных путей;
- *БА у больных с ожирением*: пациенты с ожирением и БА часто имеют выраженные респираторные симптомы, не связанные с эозинофильным воспалением;
- *трудная для лечения* – это астма, которая не контролируется, несмотря на лечение на ступени 4 или 5 по GINA (например, ингаляционные глюкокортикостероиды в средней или высокой дозе со вторым контроллером (длительно действующими β_2 -агонистами или антилейкотриеновыми препаратами (АЛТР)); поддерживающая терапия оральными кортикостероидами), или, для которой требуется такое лечение для поддержания хорошего контроля симптомов и уменьшения риска обострений. Тяжелая астма является подгруппой трудно поддающейся лечению астмы и означает астму, которая остается неконтролируемой, несмотря на приверженность пациента максимально оптимизированной терапии и лечению сопутствующих заболеваний, или ухудшается, когда высокие дозы ГКС уменьшаются.

В последние годы сформировано понятие «эндотип БА», означающее кластер фенотипов, объединенных по какому-либо признаку. По данным G. P. Anderson, эндотип заболевания – это субтип болезни, определяемый уникальным или отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом. Один эндотип БА может включать несколько фенотипов, при этом специфический фенотип может присутствовать в нескольких эндотипах. Современное эндотипирование БА основано на иммунологической характеристике воспаления в бронхах и выделяет 2 типа (рис. 49): T2 (Th2-зависимый) и не-T2 (реализующийся через Th1 и Th17 лимфоциты, включая врожденные лимфоидные клетки (ILC) нескольких типов, цитокины (IL-17, IL-1 β , TNF- α и др.), приводя к нейтрофильному или малогранулоцитарному воспалению в бронхах). Сравнительно недавно описан смешанный эндотип Th2/Th17, но он еще мало исследован. С учетом биомаркеров, характеризующих особенности воспаления, выделяют следующие

его типы: эозинофильное (как преимущественно Th2-зависимый эндотип при атопической астме, так и Th2-независимый при неаллергической БА); нейтрофильное (при Th2-low/Th17 эндотипе); смешанное и малогранулоцитарное (с нормальным содержанием эозинофилов и нейтрофилов, присутствием только резидентных клеток).



Рис. 49. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы, в основе которых лежит T2- и не-T2-воспаление

(<https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1148/912>)

Примечание: FeNO – уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе;
АИРЗ – аспирииндуцированное респираторное заболевание

Доминирование Th2-иммунного ответа с гиперпродукцией IgE, развивающегося в нижних дыхательных путях, составляет основу иммунологических нарушений в большинстве случаев БА. Иммунопатогенез данного типа БА следует рассматривать в аспекте механизмов гиперчувствительности I типа. Возраст начала заболевания часто является ключевым дифференцирующим фактором: БА раннего начала имеет фенотип атопической БА, ассоциированный с эозинофильным воспалением дыхательных путей, с наличием сопутствующих аллергических заболеваний, отягощенной наследственностью по атопии. Для нее характерно воспаление 2-го типа (по пульмонологической классификации T2-воспаление). Помимо Th2-лимфоцитов, в формировании эозинофильного воспаления при T2-астме принимают участие клетки

врожденного иммунитета – ILC2, которые, как и Th2, в избыточном количестве продуцируют цитокины T2-профиля: IL-4, IL-5, IL-13 (рис. 50). Наряду с участием большого числа воспалительных медиаторов I типа гиперчувствительности с конкретными точками приложения действия, включая химергические рецепторы, о чём уже рассказывалось, большое значение имеет активность бронхиальных адreno- и холинорецепторов. Стимуляция m-холинорецепторов усиливает бронхорею, а блокада β 2-адreno-рецепторов вызывает бронхоспазм.

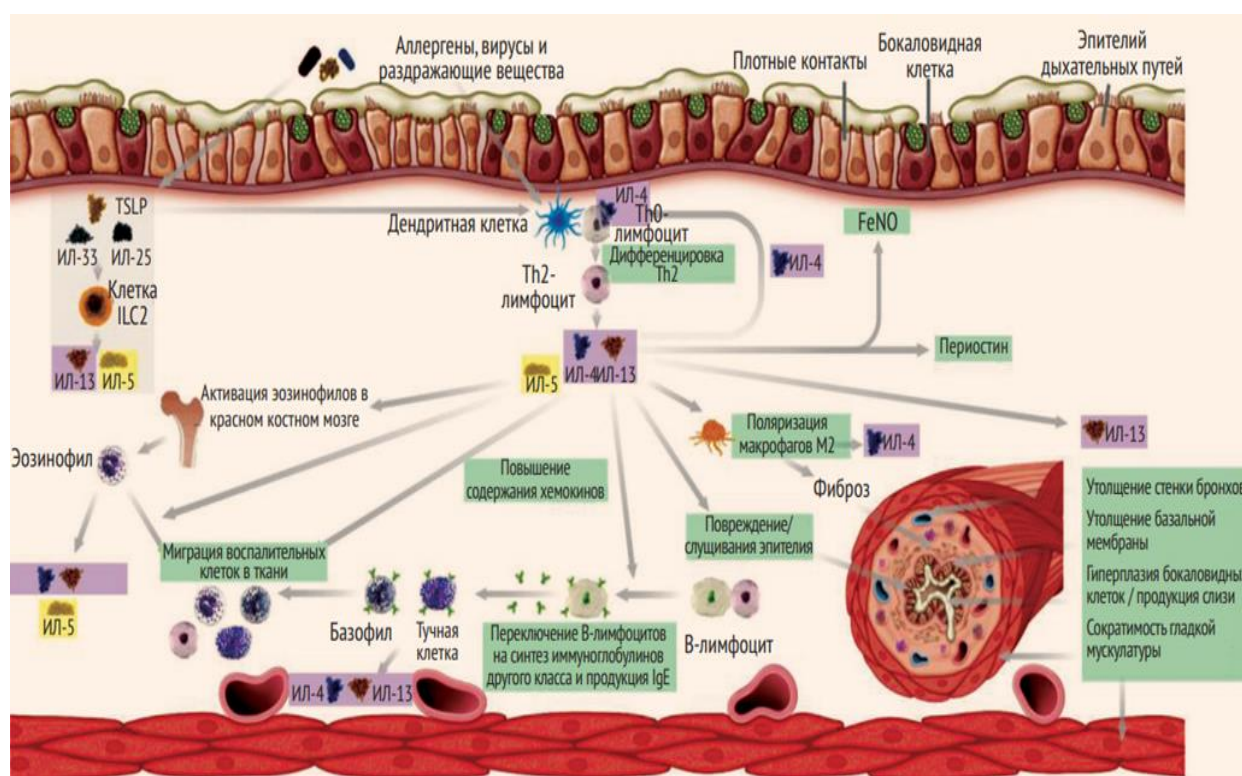


Рис. 50. Клетки и медиаторы воспалительного иммунного ответа 2-го типа (<https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/5328/4858#>)

Длительная персистенция T2-воспаления приводит к *ремоделированию* в эпителии и подслизистом слое *бронхов* и обуславливает при БА патологические изменения в легких – обструкцию дыхательных путей и нарушение функции легких. В дыхательных путях наблюдаются следующие изменения: гиперплазия и гипертрофия гладкой мускулатуры; формирование воспалительного инфильтрата; субэпителиальный фиброз и отложение коллагена; гиперплазия бокаловидных клеток, гиперпродукция слизи; дисфункция эпителиального барьера; утолщение базальной мембраны. Следствием воспалительного процесса в бронхиальной стенке является повышение реактивности бронхов (гиперреактивность

бронхов). Гиперреактивность бронхов – это свойство дыхательных путей отвечать бронхоспастической реакцией на разнообразные специфические (аллергические) и неспецифические (резкие запахи, холодный, влажный воздух, физическая нагрузка, смех и др.) стимулы.

Эозинофильный эндотип БА (Th2-high/eosinophilic) ассоциируется с большей выраженностью симптомов, наличием атопии, иногда с поздним развитием заболевания. Поздно возникшая эозинофильная БА по патогенетическим механизмам и клиническим проявлениям гетерогенна: она часто является неаллергической, во многих случаях сочетается с коморбидными ринитом, полипозным риносинуситом, гиперчувствительностью к ацетилсалициловой кислоте (рис. 49). Однако необходимо отметить, что большая часть больных тяжелой БА относится именно к Т2-эндотипу. У них наблюдается неконтролируемое течение заболевания с частыми и тяжелыми обострениями, рефрактерными к традиционной фармакотерапии, в том числе, со сниженным ответом/отсутствием ответа на лечение глюкокортикостероидами. Биомаркерами Т2-воспаления являются эозинофилы крови и мокроты (> 3 % от общего количества лейкоцитов в индуцированной мокроте), общий IgE/специфический IgE сыворотки, уровень FeNO (оксида азота) в выдыхаемом воздухе и периостин сыворотки.

Не-Т2-эндотип (Th2-low/Th17/neutrophilic) характерен для больных БА, у которых нет явной атопии и симптомов аллергии, и наиболее часто данный эндотип ассоциирован с ожирением, курением табака и некоторыми другими факторами риска. При данном эндотипе преобладает нейтрофильное воспаление в дыхательных путях в результате активации IL-17-зависимого пути, а также Th1 и ILC нескольких типов.

Классификация

У пациентов с впервые выявленной БА классификация по степени тяжести проводится на основании клинической картины (табл. 14). У больных, получающих лечение, тяжесть БА оценивается ретроспективно, после нескольких месяцев терапии, исходя из необходимого для контроля симптомов и обострений объема терапии. Поскольку течение БА крайне вариабельно, степень тяжести заболевания может меняться на протяжении месяцев и лет.

Оценка *контроля симптомов* БА проводится на основании клинических признаков у пациента за последние 4 недели:

- дневные симптомы чаще двух раз в неделю;
- ночные пробуждения из-за БА;
- потребность в препарате для купирования симптомов чаще двух раз в неделю;
- любое ограничение активности из-за БА.

Уровень контроля:

- хорошо контролируемая – если нет ничего из перечисленного;
- частично контролируемая – 1–2 признака из перечисленных;
- неконтролируемая – 3–4 из перечисленного.

Таблица 14

Классификация впервые выявленной БА по степени тяжести

Характеристики*	Интермиттирующая БА	Легкая персистирующая БА	Персистирующая БА средней тяжести	Тяжелая персистирующая БА
Дневные симптомы	Реже 1 раза в неделю	Чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день	Ежедневные симптомы; Ежедневное использование КДБА	Ежедневные симптомы; Ограничение физической активности;
Ночные симптомы	Не чаще 2-х раз в месяц	Не чаще 2-х раз в месяц	Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю;	Частые ночные симптомы;
Обострения	Обострения короткие	Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон	Обострения могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна	Частые обострения
Функциональные показатели	ОФВ ₁ или ПСВ $\geq 80\%$ от должного;	ОФВ ₁ или ПСВ $\geq 80\%$ от должного;	ОФВ ₁ или ПСВ 60—80% от должного;	ОФВ ₁ или ПСВ $\leq 60\%$ от должного;
Разброс ПСВ	Разброс ПСВ или ОФВ ₁ $< 20\%$.	Разброс ПСВ или ОФВ ₁ 20—30%.	Разброс ПСВ или ОФВ ₁ $> 30\%$.	Разброс ПСВ или ОФВ ₁ $> 30\%$.

*Примечание: достаточно наличия одного из перечисленных критериев тяжести соответствующей группы, чтобы отнести больного к более тяжелой степени тяжести.

В формулировке диагноза должны быть указаны: этиология (если установлена); степень тяжести; уровень контроля; сопутствующие заболевания, которые могут оказать влияние на течение

БА; при наличии – обострение с указанием его степени тяжести. Примеры формулировки диагноза: «Бронхиальная астма, аллергическая форма, средней степени тяжести, контролируемое течение. Сенсибилизация к аллергенам клещей домашней пыли».

Клиническая картина. Характерны следующие симптомы, которые варьируют в зависимости от лёгкой, среднетяжёлой и тяжёлой форм БА: сухой кашель до закашливания, дискомфорт в грудной клетке, затруднённое на выдохе дыхание до поверхностного дыхания, свистящие хрипы, эпизоды диспноэ, бледность и цианоз по мере нарастания дыхательной недостаточности, синкопальные состояния от физических нагрузок.

Диагноз БА устанавливается на основании жалоб, анамнеза, результатов функциональных методов обследования, специфического аллергологического обследования (см. раздел 4.1) и исключения других заболеваний. У всех пациентов с подозрением на БА необходимо провести спирометрию и бронходилатационный тест для определения степени обратимости обструкции под влиянием бронхорасширяющих препаратов. Диагностически значимым критерием БА является обратимость бронхиальной обструкции, определяемая при спирометрии, при увеличении объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) на 12 % и/или 200 мл в сравнении с исходными показателями после ингаляции β_2 -агониста (200 мкг сальбутамола). Повторные исследования функции легких часто более информативны, чем единичное обследование. Нормальные показатели спирометрии (или пикфлоуметрии) не исключают диагноза БА. У пациентов с нормальными показателями спирометрии и отрицательным бронходилатационным тестом для подтверждения диагноза БА рекомендуется использовать тесты на выявление бронхиальной гиперреактивности: на ингаляцию с метахолином, физическую нагрузку. Для оценки контроля БА рекомендуется использовать вопросник по контролю над астмой (ACQ-5) и тест по контролю над астмой (ACT).

Серьёзной проблемой является дифференциальная диагностика БА с обструктивной болезнью лёгких и другой пульмонологической патологией.

Лечение БА проводят в соответствии с рекомендациями, данными в документе GINA (the Global Initiative for Asthma – Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы). Современные цели терапии БА, независимо от фенотипа, заклю-

чаются в достижении и поддержании контроля симптомов заболевания в течение длительного периода и минимизации рисков будущих обострений и нежелательных побочных эффектов терапии. Изучение молекулярно-биохимических механизмов патогенеза БА параллельно с пониманием генетических аспектов обусловили постепенное смещение фокуса терапии с единого подхода для всех пациентов на выбор оптимальной терапевтической стратегии ведения конкретного больного, которая соответствует требованиям прецизионной медицины.

Фармакотерапия БА. Основными препаратами базисной (синонимы – контролирующей, противовоспалительной, поддерживающей) терапии БА являются:

- ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), которые вводятся через портативные аэрозольные ингаляторы, в форме распыления твёрдых лекарственных форм из дисков, через ультразвуковой ингалятор – небулайзер;
- фиксированные комбинации ИГКС с длительно действующими β_2 -агонистами;
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
- биологические препараты (см. главу 5).

Тактика назначения этих препаратов носит ступенчатый характер и определяется многими факторами, среди которых основными являются возраст пациента, эндотип заболевания, клинический фенотип БА, уровень контроля и степень тяжести, воздействие окружающей среды.

Для достижения контроля заболевания существует ступенчатая фармакотерапия (рис. 51). Каждая ступень предусматривает варианты терапии, которые могут служить альтернативой при выборе поддерживающей терапии БА, основанной на применении ИГКС. Первоначальный выбор ступени зависит от выраженности клинических проявлений болезни. Увеличение объема терапии (переход на ступень вверх) показано при отсутствии контроля и/или наличии факторов риска обострений. Снижение объема терапии показано при достижении и сохранении стабильного контроля течения заболевания на протяжении более 3 месяцев и отсутствии факторов риска с целью установления минимального объема терапии и наименьших доз препаратов, достаточных для поддержания контроля. Снижение дозы ИГКС должно быть мед-

ленным, при достаточном контроле возможно снижение дозы каждые три месяца примерно на 25–50 %.

Самым перспективным методом для лечения атопической БА является АСИТ, которая позволяет изменить механизм ответа иммунной системы на аллерген и получить многолетнюю ремиссию, а также существенно улучшить качество жизни (см. главу 5). На сегодняшний день накоплены достоверные данные об эффективности АСИТ у пациентов с бронхиальной астмой, что явилось причиной внесения данного варианта терапии в рекомендации GINA 2019 г. АСИТ применяется у пациентов с контролируемой или частично контролируемой на фоне фармакотерапии БА.

У части пациентов (3–10 %) течение бронхиальной астмы остается тяжелым по причине рефрактерности к традиционной терапии, у них отмечаются частые обострения и осложнения заболевания. Долгое время для этих пациентов единственной возможностью было применение оральных кортикостероидов. В настоящее время появились генноинженерные биологические препараты для лечения тяжелой БА. В России зарегистрировано 5 таких препаратов: омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб и дупилумаб (см. главу 5). Существующая биологическая терапия БА направлена против основных провоспалительных цитокинов или IgE, участвующих в формировании и персистенции эозинофильного Т2-воспаления у пациентов с тяжелым течением заболевания (рис. 52). Однако применение этих препаратов требует строгого отбора больных, чтобы получить оптимальный ответ на лечение, так как тяжелая БА тоже гетерогенна, и не для всех ее фенотипов пока существует таргетная терапия (табл. 15).

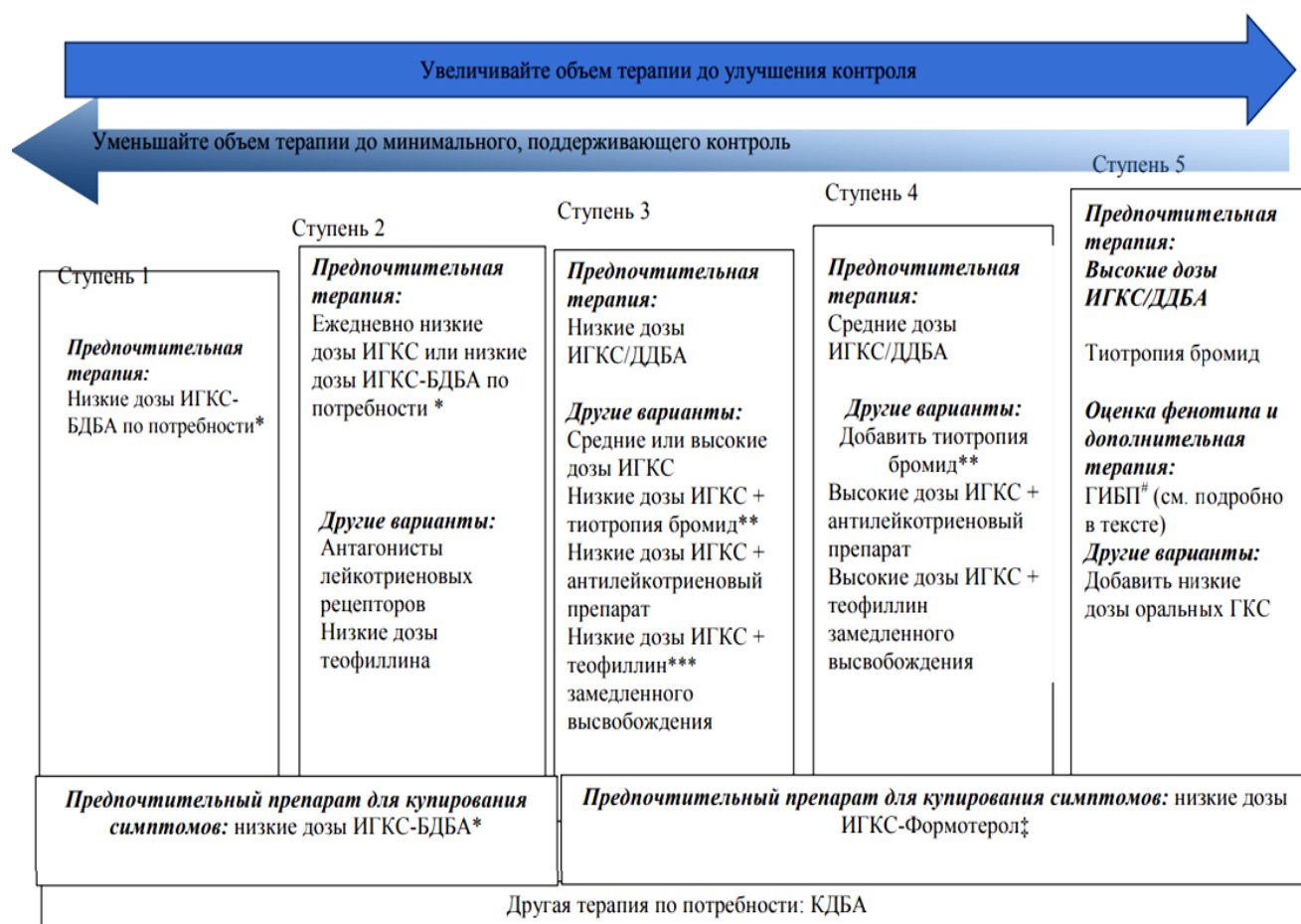


Рис. 51. Ступенчатая терапия БА

*Фиксированная комбинация будесонид-формотерол Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза в режиме «по потребности» для купирования приступов и симптомов у взрослых и подростков 12 лет и старше; фиксированная комбинация сальбутамола и беклометазона для купирования симптомов и поддерживающей терапии БА у пациентов с 18 лет

**Тиотропий в ингаляторе, содержащем раствор, для лечения пациентов с 6 лет с сохраняющимися симптомами на фоне приема ИГКС или ИГКС/ДДБА

‡Если пациент получает терапию фиксированными комбинациями будесонид-формотерол или беклометазон-формотерол в низких дозах, возможно применение тех же препаратов для купирования симптомов, т. е. в режиме единого ингалятора для пациентов с возраста 18 лет (для препарата будесонид/формотерол в ингаляторе Турбухалер® – с 12 лет);

***Для детей 6–11 лет теофиллин не рекомендован. Предпочтительная терапия на ступени 3 – средние дозы ИГКС.

– Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), ДДБА – длительнодействующие β_2 -агонисты, БДБА – быстро действующие β_2 -агонисты (= сальбутамол и формотерол), КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты (https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf)

Таблица 15

Биологические препараты, одобренные для применения при тяжелой БА

Биопрепарат	Биологическая мишень	Критерии включения	Способ введения	Показание	Биомаркеры	Применение, клинические результаты
Омализумаб	IgE	Общий IgE сыворотки 30–1500 МЕ/мл, положительные кожные скарификационные пробы	Подкожно	Аллергическая БА	Эозинофилы крови, FeNO, периостин сыворотки, аллергенспецифический IgE	Дозирование на основании уровня IgE и массы тела; от 75 до 1200 мг каждые 2/4 нед; профилактика сезонных обострений; ранняя БА
Меполизумаб	ИЛ-5	Эозинофилы крови >150 клеток/мкл, эозинофилы мокроты >3%	Подкожно	Эозинофильная БА	Эозинофилы крови, эозинофилы мокроты	100 мг каждые 4 нед; тяжелая БА; хороший профиль безопасности; хронический синусит; полипы носа; эффект снижения дозы ГКС (steroid-sparing effect)
Реслизумаб	ИЛ-5	Эозинофилы крови >400 клеток/мкл, эозинофилы мокроты >3%	Внутривенно	Эозинофильная БА	Эозинофилы крови	3 мг/кг массы тела каждые 4 нед; расчет дозы по массе тела; тяжелая БА; хронический синусит; полипы носа; нет формы для подкожного введения; индивидуальное дозирование
Бенрализумаб	ИЛ-5Rα	Эозинофилы крови >300 клеток/мкл; >1 обострения за последний год	Подкожно	Эозинофильная БА	Эозинофилы крови	30 мг каждые 4 нед первые 3 дозы, затем каждые 8 нед; уникальный механизм действия; тяжелая БА
Дупилумаб	ИЛ-4Rα/ИЛ-13Rα1	Эозинофилы крови >150 клеток/мкл; >1 обострения за последний год	Подкожно	Эозинофильная БА	Эозинофилы крови, FeNO	Начальная доза 400 или 600 мг, далее по 200 или 300 мг каждые 2 нед; можно применять в домашних условиях; сопутствующий атопический дерматит; эффект снижения дозы ГКС (steroid-sparing effect); аспириновая БА

Обозначения: FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе, IgE – иммуноглобулин E.

(https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42211528_59435403.pdf)

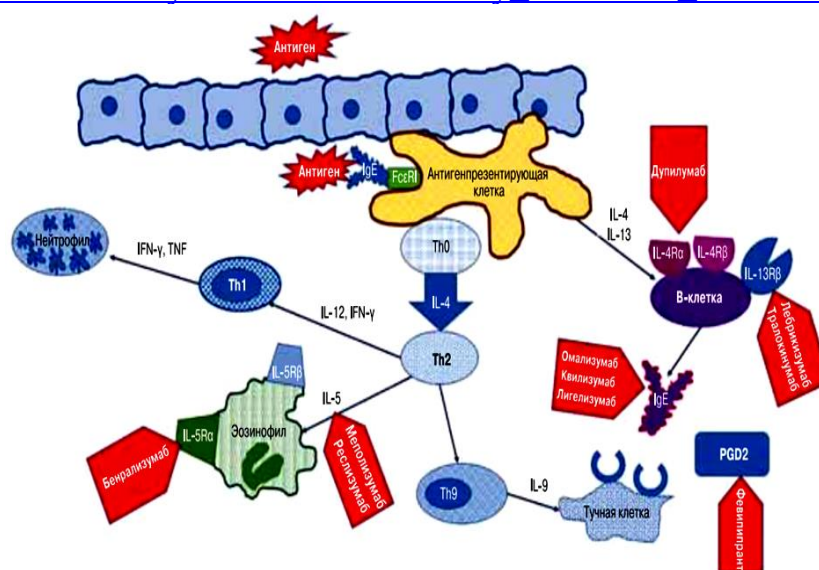


Рис. 52. Мишени генно-инженерно-биологических препаратов в терапии БА
 (<https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/viewFile/1058/867>)

4.5. Токсико-аллергические реакции

4.5.1. Пищевая аллергия (па)

Пищевая аллергия, в основе патогенеза которой может лежать как истинная атопическая реакция, так и псевдоаллергия, встречается достаточно часто у детей раннего возраста, но у взрослых истинная пищевая аллергия на основе I типа гиперчувствительности наблюдается не более чем в 0,5 % общей популяции. Это обусловлено незрелостью у детей раннего возраста механизмов толерантности к пищевым белкам и в целом барьерной функции желудочно-кишечного тракта и печени, низкой активностью пищеварительных ферментов. Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСI) предложена следующая классификация реакций на пищевые продукты:

1) токсические реакции;

2) нетоксические реакции:

- иммунологические (пищевая аллергия – ПА),
- неиммунологические (пищевая непереносимость),
- реакции с неизвестным механизмом развития.

Пищевые токсико-аллергические реакции могут наблюдаться как у детей, так и взрослых, поскольку причинными факторами являются не только пищевые белки, но и токсические вещества, попавшие в пищу, а также аллергия возникает в связи с паразитарными инвазиями и кишечными инфекциями. Токсические реакции развиваются после употребления пищевых продуктов, содержащих в виде примесей токсические вещества. В пище могут присутствовать: натуральные токсины (например, грибы, косточки фруктов, которые могут содержать цианиды): токсины, образующиеся в процессе приготовления пищи (например, недозаваренные бобы содержат гемагглютинины, компот из вишни с косточкой или из абрикоса с косточкой может содержать цианид); токсины, полученные при загрязнении пищи (например, афлатоксин плесени содержится в сырах, хлебных злаках, крупах, сое; некоторые виды рыб могут содержать токсины сцигуатерры и др.) и т. п. Примером токсических реакций является скомброидное отравление, которое развивается при употреблении в пищу рыбы семейства Скомброидных (тунец, скумбрия и др.), которую неправильно хранили. Оно обусловлено токсинами (прежде всего, гистамином), освобождающимися при бактериальном разложении

из-за неправильного хранения рыбы, достаточно ее подержать при температуре плюс 20 °С около 2–3 часов. Гистамин будет накапливаться, даже если хранить рыбу в холодильнике при температуре выше 4 °С. Гистамин в дальнейшем не разрушается при замораживании и термической обработке. В течение часа после употребления испорченной рыбы появляются следующие признаки отравления: приливы жара в лице и шее, головная боль, сыпь, жжение кожи вокруг рта, тошнота, спазмы в животе, жидкий стул, сердцебиение. После введения антигистаминных препаратов симптомы быстро проходят. Чтобы предотвратить отравление, нужно охлаждать рыбу ниже 4 °С вскоре после вылова. Гистаминовое отравление бывает и при употреблении швейцарского сыра. Пищевые отравления, в отличие от ПА, регистрируются у группы лиц, применявших продукт, и не могут быть воспроизведены повторно.

Нетоксические реакции на пищу включают как истинные аллергические реакции (ПА), так и псевдоаллергические реакции. *Псевдоаллергические реакции* – это состояния, клинически сходные с истинно аллергическими, но не имеющие в своем развитии иммунологической стадии. В основе развития псевдоаллергических реакций на пищевые продукты лежит неспецифическое высвобождение медиаторов (в основном гистамина, а также лейкотриенов, простагландинов) из клеток-мишеней аллергии. Нередко причиной развития псевдоаллергии является не сам продукт, а различные химические добавки, вносимые для улучшения вкуса, запаха, цвета и обеспечивающие длительность хранения: ароматизаторы, антиоксиданты, эмульгаторы, красители (например, тартразин, обеспечивающий оранжево-желтое окрашивание продукта; нитрит натрия, сохраняющий красный цвет у мясных продуктов), ферменты, загустители, бактериостатические вещества, консерванты и др. *Механизмы псевдоаллергии* могут быть различными.

1. Повышение уровня гистамина в крови:

– при прямом действии облигатных пищевых аллергенов (кофе, шоколад, цитрусовые, какао и др.), различных искусственных пищевых добавок (аспартам, глутамат натрия, нитраты/нитриты и др.), фармакологических препаратов и других факторов на клетки-мишени аллергии (тучные клетки) с последующей неспецифической либерацией медиаторов (гистамина);

- избыточное поступление в организм гистамина при употреблении (злоупотреблении) пищевых продуктов, богатых тирамином, гистамином: ферментированных сыров и вин; ферментированных продуктов (квашеной капусты, вяленой ветчины, говяжьих сосисок, свиной печени), консервированных продуктов (консервированного тунца, копченой икры и филе сельди); шпината; томатов;
- при нарушении инактивации гистамина (при воспалительных заболеваниях ЖКТ снижается секреция мукопротеидов, принимающих участие в инактивации гистамина; ингибция ферментной активности моноаминооксидазы; при некоторых заболеваниях печени резко снижается образование моноаминооксидазы, что также приводит к повышению уровня гистамина в крови);
- избыточное образование гистамина из пищевого субстрата и повышенное всасывание гистамина при функциональной недостаточности слизистой ЖКТ.

2. Нарушение метаболизма арахидоновой кислоты (тартразин, ацетилсалициловая кислота) в связи с угнетением циклооксигеназы и нарушением баланса в сторону преимущественного образования лейкотриенов, которые оказывают выраженное биологическое влияние на различные ткани и системы, вызывая спазм гладкой мускулатуры (бронхоспазм), гиперсекрецию слизи, повышение проницаемости сосудистой стенки, уменьшение коронарного кровотока и др. Содержащиеся в продуктах (кофе, чай, зеленые яблоки, бананы, лимон, нектарин, сливы, виноград, грейпфрут, помидоры, морковь, огурцы, горошек, зелень и специи) салицилаты также могут вызывать данные клинические проявления.

3. Избыточная активация комплемента по классическому или альтернативному пути рядом пищевых добавок, препаратов и других факторов, при этом продукты активации комплемента (C3a, C5a и др.) вызывают высвобождение медиаторов из тучных клеток, базофилов, а также провоцируют развитие клинических проявлений. Псевдоаллергические реакции на пищу чаще проявляются поражением кожи и отличаются полиморфизмом кожных высыпаний: от уртикарных, папулезных, эритематозных, макулезных до геморрагических и булезных высыпаний.

Следует отметить, что термин «псевдоаллергия» в зарубежной литературе считается устаревшим, поскольку предпочтение отдаётся выявлению и указанию в диагнозе конкретных механизмов не-IgE-опосредованной аллергии.

Необходимо иметь в виду, что у одного пациента могут развиваться реакции на пищевые продукты, обусловленные участием и специфических реакций иммунитета, и псевдоаллергических. Неиммунологические реакции на пищу могут быть метаболическими (например, лактазная недостаточность). Термин «пищевая непереносимость (интолерантность)» обычно используют для обозначения неиммунологической реакции организма на употребление в пищу продукта, которая может быть обусловлена наличием врожденных и приобретенных ферментопатий или нарушением (недостаточностью) секреции ферментов в желудочно-кишечном тракте. Пищевая непереносимость может развиваться при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы, нейроэндокринной патологии, врожденных и приобретенных энзимопатиях и других заболеваниях, не связанных с нарушениями в системе иммунитета. Причина развития неиммунных реакций может быть связана с присутствием в продуктах таких контаминантов, как пестициды, фторсодержащие, хлорорганические соединения, сернистые соединения, антибиотики, продукты микробного метаболизма, грибки и т. д.

Пищевая аллергия – это вызванная приемом пищевого продукта патологическая реакция, в основе которой лежат иммунные механизмы (специфические IgE-опосредованные реакции, клеточный иммунный ответ (не IgE-опосредованные) или их сочетание – реакции смешанного типа). По данным ВОЗ, проявления пищевой аллергии встречаются в среднем у 2,5 % населения. В последнее время отмечается рост числа случаев пищевой аллергии, в том числе с тяжелыми клиническими проявлениями. Проблема ПА наиболее актуальна в младенческом и раннем детском возрасте. У этой категории пациентов частота пищевой аллергии составляет 6–8 %. У детей аллергия к пищевым продуктам часто бывает первым клиническим проявлением аллергических заболеваний. Сенсибилизация к белкам пищи может сформироваться еще до рождения, а потом и во время грудного вскармливания. В исследованиях, изучавших формирование ПА на арахис при использовании средств по уходу за кожей, содержащих его компоненты, показана возможность трансэпидермальной (эпикутанной) сенсибилизации. Кроме того, японскими учеными было выявлено повышение риска сенсибилизации к пшенице при использовании мыла, содержащего гидролизированный протеин пшеницы. Есть доказательства раз-

вития сенсibilизации к белкам куриного яйца в раннем возрасте при имевшемся ранее контакте данного продукта с поврежденным эпидермисом. Вероятно, одним из механизмов реализации данного эффекта может быть генетический дефект филаггрина.

Среди аллергических заболеваний аллергия к пищевым продуктам – наиболее сложное состояние, трудно поддающееся диагностике. Это связано с рядом причин: вовлечением в процесс различных органов, частыми неоральными путями сенсibilизации (кожа, дыхательная система), разнообразием клинических проявлений, которые часто не имеют прямой связи с приемом причинно-значимого аллергена. Кроме того, IgE-зависимая ПА является наиболее частой причиной развития анафилактического шока. Лечение такие пациенты нередко получают у гастроэнтерологов, инфекционистов, паразитологов, дерматологов и др.

Несмотря на достаточно активные исследования патогенеза пищевой аллергии, до сих пор нет полного понимания всех процессов формирования аллергии на пищевые продукты. Кроме того, остаются и неразрешимые противоречия относительно формирования и поддержания пищевой сенсibilизации.

Прежде всего, в процессе эволюции *Homo sapiens* создан желудочно-кишечный тракт для переваривания пищевых продуктов, их усвоения и использования для метаболизма, роста и развития организма. Кроме того, желудочно-кишечный тракт – это зона толерантности, где функционирует большинство факторов поддержания этой толерантности: толерогенные дендритные клетки, аллерген-специфические регуляторные Т-клетки, иммуносупрессивные цитокины, макрофаги 2-го типа, коингибиторные молекулы на клетках иммунной системы, толерогенная микробиота и др. Частота ПА в 10 раз ниже, чем частота респираторных форм атопии. Известна гипотеза «двойного введения» пищевых аллергенов: при раннем оральном введении потенциальных пищевых аллергенов формируется толерантность, а при экспонировании тех же аллергенов на коже и в дыхательной системе формируется сенсibilизация с последующей клинической аллергией.

Вдумчивым клиницистам очевидно, что ПА не похожа по многим критериям ни на одну нозологическую форму атопий, а является синдромом. Однако проблема ПА существует и нарастает во всём мире по мере развития цивилизации, всё более отдаляющей человека от природы.

В подавляющем большинстве случаев причинно-значимыми аллергенами при ПА являются белки пищевых продуктов, как простые, так и сложные (гликопротеины), реже – полипептиды, гаптены, которые соединяются с белками пищи (см. раздел 4.1). Практически любой пищевой продукт может выступать как аллерген и стать причиной развития пищевой аллергии. Однако наиболее выражены сенсibilизирующие свойства у продуктов, содержащих животные и растительные белки, такие как молоко, яйцо, пшеница, соя, арахис, орехи, рыба и ракообразные. Белок коровьего молока – ведущий по клинической значимости аллерген раннего детского возраста. Согласно Европейским данным (ESPGHAN, 2012 г.), пик заболеваемости аллергией на белки коровьего молока приходится на первый год жизни, составляя 2–3 % среди грудных детей. В спектре белков коровьего молока наибольшее клиническое значение имеют: β -лактоглобулин, α -лактальбумин, бычий сывороточный альбумин и γ -глобулин, а также α - и β -казеины (см. раздел 4.1). Установлено, что с возрастом частота аллергии на различные продукты меняется. Возможно развитие толерантности к таким продуктам, как коровье молоко, куриное яйцо, пшеница и другие злаковые. У взрослых и детей школьного возраста доминирует ПА, которая связана с перекрестной сенсibilизацией к другим группам аллергенов, особенно ингаляционным (пыльце растений, бытовым и эпидермальным аллергенам), и обусловлена наличием сходных по структуре белков в составе продуктов. Наиболее распространенными пищевыми аллергенами у взрослых считаются арахис и другие орехи (в частности, фундук), рыба, ракообразные и моллюски. Анафилактические реакции могут развиваться в ответ на употребление продуктов, содержащих добавки натурального происхождения, которые получают из растений, насекомых или животных: аннато (E160b), кармин (E120), шафран, эритритол (ERT), гуаровая камедь (E412), каррагинан, желатин, пектин.

ПА представляет собой патогенетический механизм формирования определенных заболеваний и/или симптомокомплексов, и, соответственно, не является нозологическим диагнозом. Тем не менее, учитывая высокую этиологическую и клиническую значимость этого вида аллергии в патогенезе ряда аллергических заболеваний, наличие ПА (при необходимости – с расшифровкой основных причинно-значимых аллергенов) целесообразно включать

в полный клинический диагноз после обозначения основной нозологической формы. Пример формулировки диагноза: «Атопический дерматит, распространенная форма, среднетяжелое течение, обострение. Пищевая аллергия (аллергия на белок коровьего молока)».

Патогенез. Аллергические реакции на пищу могут протекать как по I типу (по классификации Джелла и Кумбса), так и с участием клеточных механизмов или возможно их сочетание (реакции смешанного типа). Механизмы псевдоаллергических реакций описаны ранее.

Клинические проявления ПА многообразны и включают большой спектр симптомов, затрагивающих кожу, гастроинтестинальный тракт и респираторную систему.

Современная **классификация проявлений** ПА основана на клинико-иммунологическом принципе. Выделяют следующие клинические проявления ПА.

IgE-опосредованные реакции:

- оральный аллергический синдром (другие названия: синдром пищевой аллергии, ассоциированный с пылью («Pollen food allergy syndrome», или контактная крапивница оротфарингеальной области («Contact urticaria of the oropharyngeal sites»));
- крапивница/ангиоотек;
- риноконъюнктивит/астма;
- гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, боли в животе и диарея);
- анафилаксия;
- анафилаксия при пищевой аллергии, индуцированная физической нагрузкой (см. раздел 4.1).

Смешанные IgE-опосредованные и клеточные реакции:

- атопический дерматит;
- эозинофильная гастроинтестинальная патология;

Проявления, опосредованные клеточными реакциями:

- индуцированный пищей проктит, проктоколит, энтероколит;
- индуцированная пищей энтеропатия.

IgE-опосредованная ПА характеризуется острым началом: обычно в интервале от нескольких минут до 2-х часов у больного появляются кожные (например, крапивница, ангиоотек), гастроинтестинальные (тошнота, рвота, боли в животе, диарея) и/или ре-

спираторные симптомы. Это может быть также *оральный аллергический синдром* (ОАС), представляющий собой совокупность клинических проявлений IgE-опосредованных аллергических реакций на слизистой оболочке рта и глотки у пациентов с пыльцевой сенсибилизацией при употреблении в пищу различных фруктов, орехов, овощей и специй. В основе данного синдрома лежит феномен перекрестной реакции между ингаляционными и пищевыми растительными аллергенами, возникающий из-за схожести аминокислотной последовательности и пространственной конфигурации белковых молекул (см. раздел 4.1). Это наиболее часто встречающееся проявление ПА у подростков и взрослых. Ведущими симптомами ОАС являются зуд и жжение слизистой оболочки рта, мягкого неба, глотки, ощущения сдавливания в горле, нередко сопровождаемые чувством зуда и покалывания в ушах, которые возникают в среднем через 2–15 мин после употребления причинно-значимого продукта (сырых фруктов, овощей и др.) и обычно недолительные. Спонтанное улучшение, как правило, наступает спустя 10–30 мин. Крайне редко орофарингеальные симптомы прогрессируют до системных проявлений в виде отека горла, распространенной крапивницы, тошноты, рвоты, абдоминальных болей, диареи, одышки, вплоть до анафилаксии. ОАС может возникнуть в любое время года, но частота и тяжесть могут быть выше в течение сезонов палликации. Наиболее частые триггеры – дыня, банан, яблоко, киви, помидоры и сельдерей. Реакции обычно связаны только с сырой пищей (фрукты/овощи, соки) и не проявляются на термически обработанные продукты.

Для детей раннего возраста наиболее характерными проявлениями ПА являются гастроинтестинальные и кожные, среди которых наиболее часто встречаются дерматит и крапивница. У детей до года одним из первых признаков ПА могут служить упорные опрелости при тщательном уходе за кожей, появление перианального дерматита и перианального зуда, возникающих после кормления, а также такие изолированные признаки, как беспокойство после еды, обильное срыгивание, отказ от приема пищи. Первые клинические проявления часто протекают под маской функциональных нарушений в виде колик, срыгиваний, метеоризма, диареи, колитического синдрома. Это может быть рвота, которая иногда принимает упорный характер, возникая в период от нескольких минут до 4–6 часов после приема пищи. Один из наиболее ча-

стых симптомов, особенно при ПА к молоку, – диарея, которая характеризуется всегда выделением слизи, смешаной с фекальными массами. Может быть стул по типу «запорного поноса» – затрудненный акт дефекации, с частыми позывами, со скудным выделением кала любой консистенции, с обилием слизи. Проявляется криком и плачем ребенка до 30 мин по несколько раз в день, сопровождается выраженным покраснением лица (синдром «пурпурного лица»). Сразу после дефекации, обычно размягченным стулом, ребенок успокаивается. Запоры при ПА преимущественно отмечаются у детей старше двух лет. Боли в животе при ПА могут быть интенсивными, в виде колик. В некоторых случаях при болях, имитирующих «острый живот», пациенты прибегают к консультации хирурга. Либо боли могут быть не столь выраженными, но постоянными и сопровождающимися метеоризмом, снижением аппетита, анорексией, появлением в стуле слизи и даже крови, а также другими диспепсическими расстройствами (регургитация, дисфагия, тошнота). Считается, что как минимум 10–15 % случаев колик у грудных детей связаны с наличием ПА. Гастроинтестинальные проявления аллергии на пищевые продукты могут сочетаться с поражением кожи, дыхательных путей, а также анафилактической реакцией.

В наиболее тяжелой форме IgE-опосредованная ПА проявляется как **анафилаксия**. Ее провоцирующим фактором может стать практически любой пищевой продукт, чаще всего это арахис, орехи деревьев (фундук, грецкий орех), коровье молоко, куриные яйца, рыба. Известны случаи развития у детей анафилактического шока со смертельным исходом после употребления белков коровьего молока. Анафилаксия может развиваться у пациента после приема пищи, поступлении аллергена с грудным молоком, а также контакта кожи с продуктом или при вдыхании мельчайших частиц пищи во время ее приготовления. Наиболее тяжелые анафилактические реакции на пищу развиваются у детей первых трех лет жизни. В настоящее время введено понятие «кофакторная анафилаксия». В данном случае развитие симптомов анафилаксии зависит от нескольких факторов и их обязательного сочетания. Так, описаны случаи возникновения анафилаксии после употребления продуктов (например, пшеницы, моллюсков) и последующей сильной физической нагрузки.

Анафилаксия представляет собой острую аллергическую реакцию, возникающую в течение секунд/минут (как правило, не позднее двух часов) после контакта с аллергеном. Возможно повторное появление симптомов анафилаксии после их исчезновения через 1–72 часа. В этом случае симптомы могут быть более тяжелыми – «двухфазная» или «бифазная анафилаксия». Анафилаксия может носить характер «продленной анафилаксии», когда ее симптомы не угасают в течение длительного времени (от нескольких часов до нескольких суток). Бифазный или затяжной характер реакции более распространен при пищевой анафилаксии. Симптомы анафилаксии затрагивают сразу несколько систем организма: гипотензия, отек гортани, крапивница, обильная ринорея, стрidor, бронхообструкция, рвота, абдоминальные боли, загрудинные боли, сердечная аритмия и др. В последних согласительных документах Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии и Российских рекомендациях по анафилаксии изложены клинические критерии диагностики этого заболевания, из которых следует, что анафилаксия высоковероятна при наличии одного из трех перечисленных критериев.

1. Острая реакция (минуты–часы), вовлекающая кожу и/или слизистые (например, генерализованная крапивница, зуд, приливы, отек губ или языка) и имеющая хотя бы один из следующих критериев: респираторные симптомы (например, диспноэ, бронхоспазм, стрidor, гипоксия), кардиоваскулярные симптомы (например, гипотензия, коллапс).

2. Два или более из нижеперечисленного происходит сразу (минуты – часы) после воздействия вероятного аллергена:

- вовлечение кожи или слизистой (крапивница, зуд, приливы, отек губ или языка);
- респираторные симптомы (диспноэ, бронхоспазм, гипоксия, стрidor);
- кардиоваскулярные симптомы (гипотензия, коллапс);
- персистирующие желудочно-кишечные симптомы (острая боль в животе, рвота).

3. Гипотензия после воздействия известного аллергена (в течение минут–часов).

Клиническая картина поражения желудочно-кишечного тракта зависит от уровня локализации аллергического воспаления, которое характеризуется эозинофильной инфильтрацией, например,

стенок пищевода (эозинофильный эзофагит), желудка, тонкой и толстой кишки. В некоторых случаях эозинофильное воспаление может затрагивать все отделы желудочно-кишечного тракта. Эозинофильная гастроинтестинальная патология относится к реакциям на пищу смешанного типа. Достаточно часто эти пациенты длительно наблюдаются как больные гастроэнтерологического профиля. Помогает в диагностике определение триптазы, катионных белков эозинофилов, эозинофильного нейротоксина (Eosinophil-derived neurotoxin, EDN), пероксидазы эозинофилов (Eosinophil peroxidase, EPO), основного щелочного белка (Major basic protein, MBP), галектина-10 (белка Шарко–Лейдена) и морфологическое исследование биоптата с обнаружением не менее 15 эозинофилов в поле зрения.

В последние годы отмечается увеличение заболеваемости **эозинофильным эзофагитом**, который может развиваться в любом возрасте, однако чаще у детей и подростков, у взрослых развивается в период между 30–50 годами. Он часто протекает на фоне других атопических заболеваний (БА, АР, АтД). В качестве причинно-значимых продуктов выступают молоко, соя, яйца, зерновые, различные виды мяса и др. Хорошо известно о высокой значимости ингаляционных аллергенов у этих пациентов, однако патогенетические механизмы их воздействия недостаточно ясны. Показано, что для эозинофильного эзофагита характерна та же сезонность, что и для поллиноза. Предполагается, что имеет значение заглатывание пыльцы в сезон цветения. По сведениям методических рекомендаций ЕААСI, 15–43 % пациентов с эозинофильным эзофагитом имеют ПА и до 80 % – сенсibilизацию к ингаляционным аллергенам. Генетическая предрасположенность к эозинофильному эзофагиту играет существенную роль и определяется мутациями в генах, ответственных за синтез компонентов соединительной ткани, филагтрина, хемокина эозинофилов (eotaxin-3), TSLP, а также мутации в гене, кодирующем синтез рецептора к TSLP, расположенному в сцепленных с полом хромосомах Xp22.3 и Yp11, с чем связано преобладание лиц мужского пола среди больных данной патологией.

Клиническая картина отличается у взрослых и детей. У детей первых месяцев жизни аллергический процесс в пищеводе может напоминать клинику пилороспазма и сопровождаться выраженным болевым синдромом во время приема пищи. Симптомы у де-

тей раннего возраста неспецифичны и включают срыгивания, тошноту, рвоту, возникающие во время еды, поперхивание и затруднения при проглатывании определенной пищи (яйца, молоко, зерновые и др.), боли в животе, беспокойство, редко – отставание в физическом развитии, иногда развивается анемия. У детей дошкольного возраста дополнительно могут появляться жалобы на боли в верхней половине живота. Детей подросткового возраста беспокоит изжога, рвота, боли за грудиной, ощущение инородного тела в пищеводе. Дисфагия (затруднение при глотании твердой пищи) – это один из частых и специфичных симптомов у детей старшего возраста и взрослых, может возникать остро или беспокоить постоянно, вынуждая изменять пищевое поведение, избирательно подходить к выбору продуктов питания (избегать продуктов с твердой текстурой), измельчать пищу. Пациентам требуется длительно пережевывать и обильно запивать пищу водой для завершения глотка, что часто ошибочно воспринимаются как особенности пищевого поведения, а отсутствие выраженных активных жалоб пациента является причиной несвоевременности постановки диагноза у подростков и взрослых. Небольшая доля больных детского возраста, несмотря на отсутствие у них склеротических изменений пищевода, также может испытывать остро возникающие симптомы дисфагии, которые обусловлены функциональными нарушениями, а именно преходящим эзофагоспазмом. В некоторых случаях у детей с эозинофильным эзофагитом могут отмечаться ларингеальные проявления – кашель, охриплость голоса, симптоматика крупа. Взрослые пациенты страдают от симптомов, свидетельствующих о прогрессирующем сужении просвета пищевода, связанном с ремоделированием стенки пищевода (кольцевидные стриктуры, продольные сужения пищевода): дисфагия, загрудинные боли и эпизоды вклинения пищи в пищевод («food impaction» – задержка только что проглоченного пищевого комка в просвете пищевода, который, несмотря на дополнительные усилия больного, остается в пищеводе). Данное осложнение встречается почти у половины взрослых пациентов, страдающих эозинофильным эзофагитом, и требует неотложного эндоскопического вмешательства. Описаны также случаи спонтанного разрыва пищевода, возникшие у больных на фоне обтурации пищевым комком, с попаданием содержимого в грудную полость. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь может служить дополнитель-

ным фактором в патогенезе заболевания, способствуя более глубокому проникновению антигенов через поврежденную слизистую оболочку пищевода, а расширение межклеточных пространств приводит к взаимодействию антигенпрезентирующих клеток с аллергенами, активации иммунологических реакций и в конечном итоге вызывает привлечение эозинофилов. Наличие кислого рефлюкса способствует высвобождению тучными клетками медиаторов воспаления и усиливает степень эозинофильной инфильтрации. Поэтому значительная доля пациентов с эозинофильным эзофагитом отвечает на антисекреторную терапию клиническим улучшением и уменьшением степени эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода.

Диагностика базируется на данных клинической картины, а также на совокупности эндоскопических и гистологических признаков после обязательного исключения заболеваний, сопровождающихся эозинофилией пищевода. При проведении эндоскопического обследования обнаруживаются неспецифические признаки активного воспалительного процесса на всем протяжении пищевода: отек и контактная ранимость слизистой оболочки пищевода, белесый экссудат (эозинофильные микроабсцессы), линейные продольные борозды («гофрированная» слизистая), у взрослых больных в дополнение к вышеперечисленным признакам нередко обнаруживаются изменения, отражающие развитие подслизистого фиброза: множественные концентрические кольца (трахеовидный или кошачий пищевод), стриктуры и сужения пищевода. Согласно современным международным рекомендациям, гистологическим диагностическим критерием эозинофильного эзофагита является наличие как минимум 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа (при разрешении 400), как минимум в одном биоптате слизистой оболочки пищевода. Дополнительными гистологическими признаками служат эозинофильные микроабсцессы, расширенные межклеточные промежутки, гиперплазия базального слоя эпителия, мастоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация, удлинение сосочков и фиброз собственной пластинки слизистой оболочки. Лечение эозинофильного эзофагита включает три направления: различные варианты диетотерапии, медикаментозная терапия, которая базируется на назначении топических кортикостероидов (применяемых для лечения атопической БА: флутиказона пропионата, будесонида) или/и ингибиторов протонной помпы и

эндоскопическую дилатацию, необходимую при развитии стриктур пищевода.

Для эозинофильного гастроэнтерита, который может развиваться в любом возрасте, характерны такие неспецифические симптомы, как абдоминальные боли, рвота, диарея, потеря массы тела, мелена и т. д. В биоптате слизистых оболочек желудка и кишечника выявляется эозинофильная инфильтрация, в периферической крови возможна эозинофилия. Эозинофильный колит чаще встречается у взрослых, чем у детей. Он может быть представлен как изолированная патология, так и в сочетании с болезнью Крона, в форме неспецифического язвенного колита. Наиболее часто клиническими проявлениями изолированного эозинофильного колита являются абдоминальные боли и диарея с кровью. Есть данные, что более чем в половине случаев эозинофильного колита присутствует коморбидность с аллергическими заболеваниями, особенно с ПА на белки коровьего молока, сои, арахиса.

Не-IgE опосредованные аллергические реакции на пищу, особенно изолированные гастроинтестинальные проявления аллергии при отсутствии кожных высыпаний, вызывают наибольшие трудности в диагностике. Данный тип аллергических реакций характеризуется отсроченным началом и длительно протекающими симптомами, обычно со стороны желудочно-кишечного тракта. Согласно классификации ЕААСI, к гастроинтестинальным проявлениям ПА, опосредованным клеточными реакциями, относят индуцированный пищей проктит, проктоколит и индуцированный пищей энтероколит. В 2017 г. был опубликован международный консенсус по диагностике и лечению одной из форм ПА у детей – ***синдрома энтероколита, индуцированного пищевыми белками*** (Food protein induced enterocolitis syndrome – FPIES). Авторы консенсуса определяют FPIES как не IgE-опосредованный вариант ПА (вероятно, по IV типу гиперчувствительности, через Th1), дебютирующий преимущественно на первом году жизни, при этом большинство пациентов – это дети первых дней или месяцев жизни (от 1 до 3 месяцев). Наиболее частой причиной его являются белки коровьего молока, а также это может быть белок сои, злаки (рис, овес), овальбумин, рыба, мясо курицы и ракообразные. Патогенетические механизмы развития FPIES включают участие антиген-специфических CD4+Т-лимфоцитов, аутоантител и цитоки-

нов, которые приводят к развитию воспалительных изменений в ЖКТ.

Выделяют следующие варианты заболевания:

- по времени начала проявлений – раннее (до 9 месяцев) и позднее (старше 9 месяцев), которое может наблюдаться у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, при отсроченном введении молочного прикорма;
- по тяжести течения – легкое, среднетяжелое и тяжелое;
- по времени возникновения симптомов: острый и хронический энтероколит;
- по наличию IgE – классический (специфические IgE отсутствуют); атипичный (определяются специфические IgE).

Клиническая картина и тяжесть FPIES зависят от дозы и частоты поступления пищевого аллергена в организм ребенка, а также возраста и индивидуальных особенностей пациента. Если пищевой аллерген попадает в организм ребенка периодически или спустя определенный период его элиминации, то развивается острый вариант заболевания, который проявляется эпизодами неукротимой рвоты, возникающей обычно через 1–4 ч после приема определенных продуктов. Рвота часто сопровождается выраженной слабостью, бледностью, а также профузной диареей с присутствием крови. Диарея развивается в некоторых случаях спустя 5–10 ч после попадания в организм аллергена и может сохраняться в течение суток с развитием дегидратации вплоть до гиповолемического шока. В тяжелых случаях состояние пациентов может осложняться развитием гипотермии, метгемоглобинемии, нарушением кислотно-щелочного состояния и гипотонией. Симптомы острого FPIES обычно разрешаются в течение 24 ч после устранения аллергена из рациона, при этом между эпизодами обострения самочувствие пациентов обычно не страдает, характерно отсутствие задержки массо-ростовых показателей. Хроническое течение FPIES возникает при ежедневном попадании аллергена в организм (например, вскармливание смесью на основе коровьего молока или соевого белка). Его клиническими признаками могут быть: повторная рвота, прогрессирующая диарея, метеоризм, недостаточная прибавка массы тела или отставание в развитии. После перевода на элиминационную диету в течение 3–10 дней отмечается нормализация состояния. Повторное введе-

ние причинного аллергена спустя период элиминационной диеты обычно приводит к развитию острых проявлений FPIES.

При проведении лабораторного обследования пациентов с хроническим FPIES могут быть выявлены анемия, тромбоцитоз, гипоальбуминемия, нейтрофильный лейкоцитоз и эозинофилия; нормальный уровень IgE; метгемоглобинемия, а также кровь, слизь и лейкоциты в кале; повышение α 1-антитрипсина в кале. Отмечается гиперплазия лимфоузлов. При гистологическом исследовании у больных с FPIES выявляются геморрагические изменения, выраженная эозинофильная инфильтрация *Lamina propria*, местный отек и гиперсекреция слизи.

Проктоколит, индуцированный пищевыми белками (аллергический проктоколит), – преходящее и доброкачественное проявление не-IgE-индуцированного поражения ЖКТ. Наиболее распространенными аллергенами, способствующими его развитию, являются белки коровьего молока, соя, яйцо, пшеница. Заболевание обычно дебютирует в возрасте от нескольких дней до 6 месяцев, но может проявляться и у детей старше года. Симптомы появляются через 12 ч после употребления причинно-значимого продукта и нарастают по мере длительности его употребления. Основным клиническим симптомом является диарея с примесью крови в кале (гематохезия) и наличием слизи. В некоторых случаях отмечаются коликоподобные боли в животе, газообразование, болезненные дефекации. Купирование симптомов наступает в течение 2–3 дней после начала соблюдения элиминационной диеты. До настоящего времени общепризнанных стандартных клинических критериев постановки диагноза проктоколита, индуцированного пищевыми белками, нет. Гистологическая картина характеризуется явлениями колита с инфильтрацией эозинофилами собственной пластинки и мышечного слоя слизистой оболочки толстой кишки (> 6 эозинофилов в поле зрения) с формированием эозинофильных крипт-абсцессов и эрозий. Уровень специфических IgE не повышается. «Золотым стандартом» диагностики проктоколита, индуцированного пищевыми белками, является пероральная провокационная проба.

Диагностика ПА представляет большие сложности в связи с многообразием механизмов, принимающих участие в реализации реакций гиперчувствительности к пищевым продуктам. Актуальные подходы к ее диагностике и лечению, основанные на данных

доказательной медицины, представлены в международных согласительных документах WAO, Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) и EAACI. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с ПА основаны на международных согласительных документах и отечественном опыте лечения детей с данной патологией.

Диагноз пищевой аллергии устанавливается на основании данных тщательно собранного анамнеза, клинической картины заболевания, результатов специфического аллергологического (см. раздел 4.1) и клинико-лабораторного обследования пациента, а также на основании полного исчезновения симптомов после назначения элиминационной диеты. В отличие от других атопических заболеваний, при ПА анамнез не позволяет с достаточной степенью достоверности оценить характер непереносимости пищевых продуктов. Наличие связи между развитием реакции и приемом определенных пищевых продуктов не всегда свидетельствует об аллергической природе гиперчувствительности к пище, реакция может быть обусловлена другими механизмами, в частности патологией со стороны ЖКТ и гепатобилиарной системы. Для диагностики IgE-опосредованной ПА традиционно используются кожные пробы и определение специфического IgE. Молекулярная аллергодиагностика (компонентное исследование) позволяет получить дополнительную информацию о характере сенсibilизации к отдельным белкам, входящим в состав продукта, оценить наличие у пациента истинной сенсibilизации или перекрёстной реактивности, а также прогнозировать особенности клинических проявлений и течения ПА: оценить риск развития острых системных реакций, вероятность формирования толерантности или перехода аллергии в персистирующую форму. Патч-тесты в виде наложения окклюзионной повязки с нанесенными на кожу пациента пищевыми аллергенами на 24 ч с последующей оценкой реакции (в виде эритемы и папул) через 24–72 ч используются для диагностики ПА при эозинофильном эзофагите, энтероколите, АтД. Положительные результаты, полученные при применении вышеупомянутых диагностических методик, говорят о сенсibilизации к конкретному аллергену, но сами по себе не являются подтверждением ПА. Отсутствие специфических IgE не исключает диагноза

заболевания. Решающее значение придается анамнезу и провокационным тестам (см. раздел 4.1). Универсальным методом, позволяющим подтвердить диагноз как при IgE-опосредованных, так и при не-IgE-опосредованных формах ПА, – диагностическая элиминационная диета с исключением продуктов, содержащих данный белок (при грудном вскармливании такие продукты исключаются из рациона матери). Срок диагностической диеты зависит от клинической картины и должен быть достаточно длительным, чтобы оценить уменьшение/исчезновение клинических симптомов: от 7–10 дней у детей с реакциями немедленного типа (например, ангионевротический отек, рвота, возникновение кожных проявлений в течение 2 часов) до 2–4 недель у детей с отсроченными и хроническими реакциями (например, АТД). При вероятности множественной ПА на диагностический период назначается гипоаллергенная диета, при которой из рациона исключаются все подозреваемые продукты, а также продукты, наиболее часто вызывающие гистаминолиберацию. Целесообразно ведение пищевого дневника. В периоде ремиссии продукты вводятся в рацион поочередно, в постепенно возрастающих количествах. В зарубежной практике «золотым стандартом» диагностики ПА является пробное введение подозрительного пищевого аллергена в условиях медицинского центра, под наблюдением аллерголога. При таком диагностическом введении продукта его количество для первого пробного введения определяется исходя из данных анамнеза (количество продукта, на которое отмечалась реакция, и ее выраженность). Начинают с дозы, значительно меньшей той, которая вызвала реакцию. Срок наблюдения врача за реакцией после диагностического введения продукта составляет от 2 ч при реакциях немедленного типа и до 2-х суток при реакциях замедленного типа в анамнезе. Если на первое диагностическое введение продукта никаких отрицательных реакций не отмечается, продукт вводится в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов.

В последнее время в России достаточно часто применяется анализ, определяющий уровни специфического IgG и IgG₄ к пищевым продуктам, с целью постановки диагноза ПА. Однако, как показывают результаты лабораторных экспериментов и клинических исследований, использование данной методики с целью диагностики ПА или непереносимости абсолютно неоправдано.

Уровни IgG-антител к пищевым продуктам в норме определяются в сыворотке крови здоровых людей (как взрослых, так и детей) без какой-либо видимой связи с аллергическими заболеваниями. Также было показано, что повышенные уровни специфического IgG₄ к пищевым продуктам у детей грудного возраста совместимы с толерантностью к этим продуктам в более старшем возрасте. Взаимосвязь IgG₄ и пищи изучалась в рамках исследований по проведению оральной иммунотерапии, формирование толерантности в данном случае также сопровождалось повышением уровня специфического IgG. Кроме того, образование аллерген-специфических IgG₄ в процессе прохождения пациентом АСИТ благодаря активности регуляторных Т-клеток ассоциировано с формированием толерантности (см. главу 5). В 2008 г. ЕААСI опубликовала согласительный документ, в котором категорически не рекомендовала использование данной методики для диагностики как ПА, так и непереносимости, причиной послужило отсутствие качественной доказательной базы. В поддержку этого документа выступили Американская академия аллергологии, астмы и иммунологии (AAAAI) и Канадское общество аллергологии и клинической иммунологии (CSACI).

Дифференциальная диагностика ПА проводится в первую очередь с принципиально отличающейся от ПА по патогенезу пищевой непереносимостью (интолерантностью) и реакциями на пищу: непереносимостью лактозы, целиакией, реакциями на пищевые добавки и контаминанты, токсическими реакциями на пищу, иммунодефицитами и с другими заболеваниями ЖКТ. С целью дифференциальной диагностики аллергии на глютен и целиакии рекомендовано определение уровня антител классов IgG и IgA к глиадину и тканевой трансглутаминазе, а также методы HLA типирования (DQ2/DQ8) и анализ полиморфизмов в гене лактазы – с первичной гипо- и алактазией. При необходимости возможно проведение эзофагогастродуоденоскопии с морфологическим исследованием биоптатов.

Основным принципом *лечения* ПА является комплексный подход и этапность в проведении терапии. Этиологическим лечением является исключение из питания причинно-значимых продуктов. Отменяется не только пищевой продукт, ответственный за развитие сенсибилизации, но и любые другие, в состав которых он входит, даже в следовых количествах. В случаях легких проявле-

ний ПА и ограниченного количества причинно-значимых белков элиминационная диета может применяться в качестве монотерапии. Диетотерапия ПА носит поэтапный характер:

- 1 этап – диагностический;
- 2 этап – лечебная элиминационная диета;
- 3 этап – расширение рациона.

Детям с аллергией на белки коровьего молока, находящимся на искусственном вскармливании, рекомендовано использовать в питании специализированные смеси на основе высокогидролизованного молочного белка. Если состояние не улучшается в течение 2 недель, рекомендуется перевод на питание на основе аминокислот. Сроки введения прикорма соответствуют рекомендованным для здоровых детей. Современные представления об оптимальном формировании пищевой толерантности требуют введения продуктов прикорма в возрасте не ранее 4 и не позже 6 мес. Алгоритм выбора лечебной смеси для детей с аллергией на коровье молоко и современные доказанные принципы введения прикорма детям первого года жизни с ПА подробно представлены в клинических рекомендациях «Пищевая аллергия у детей», утвержденных Союзом педиатров России в 2018 г. (рис. 53).



Рис. 53. Принципы введения прикорма детям первого года жизни с ПА

Каждый новый продукт вводят в питание ребенка постепенно, на адаптацию к нему дается 1–2 недели, другие новые продукты в этот период в питание не вводятся. Предпочтение отдается монокомпонентным продуктам. Новый продукт впервые включается в рацион в количестве не более 5 мл (г), предпочтительно в утренние кормления, чтобы иметь возможность в течение дня оценить его переносимость (появление или усиление кожных высыпаний, изменение стула и т. п.). В случае отсутствия аллергической реакции объем нового продукта ежедневно увеличивается на 10–30 г до достижения возрастного объема блюда в течение 5–7 дней.

Продолжительность элиминационной диеты, формирование аллергенной толерантности и прогноз во многом зависят от вида аллергена и формы ПА, а также от адекватной тактики ведения ребенка на ранних этапах развития патологии. Период формирования толерантности к тем или иным пищевым продуктам у детей в среднем составляет от 1 до 2 лет. Минимальные сроки исключения из питания определены международными документами: не менее 6 мес., при наличии тяжелых реакций – не менее 12–18 мес. Дальнейшая тактика ведения ребенка определяется характером клинических проявлений и результатами обследования и наблюдения. При хорошем эффекте лечения детям с IgE-опосредованной формой ПА введение ранее исключенного продукта целесообразно проводить после контроля уровня специфического IgE в крови не ранее, чем через полгода от начала гипоаллергенной диеты. Детям с сохраняющейся IgE-сенсibilизацией сроки соблюдения элиминации продлеваются. При отсутствии специфических IgE и тяжелых аллергических реакций в анамнезе проводится пробное введение продукта, на основании чего делается вывод о возможности введения в питание того или иного исключенного продукта.

При необходимости назначаются энтеросорбенты, антигистаминные препараты, гепатопротекторы, в тяжёлых случаях вводятся коротким курсом кортикостероидные гормоны. Также при кожных проявлениях проводится местное лечение увлажняющими и гормональными кремами. При выявлении паразитарных инвазий назначается соответствующая терапия.

Первичная профилактика ПА – профилактика раннего дебюта атопии. Диетопрофилактика должна проводиться у детей из группы высокого риска, т. е. имеющих наследственную отягощенность по атопическим заболеваниям. Определенным превентивным эф-

фектом обладает исключительно грудное вскармливание до возраста 4–6 мес. Введение продуктов прикорма в рамках «окна толерантности», то есть в возрасте 4–6 мес., способствует снижению риска развития атопии в последующие годы. Ключевым правилом введения прикорма детям с высоким риском развития атопии является назначение монокомпонентных продуктов, а также соблюдение принципа постепенного расширения рациона (не более 1 продукта в неделю). У детей из группы риска по развитию атопии, находящихся на искусственном или смешанном вскармливании, использование частично- или высокогидролизованных смесей должно быть обязательным профилактическим мероприятием в возрасте до 6 месяцев. Соевые смеси и молоко других животных не рекомендованы для лечения и профилактики аллергии.

Существуют противоречивые доказательства влияния элиминационных мероприятий во время беременности на последующую возможность формирования ПА или других аллергических заболеваний у детей. В связи с отсутствием убедительных данных в пользу эффективности строгих элиминационных мероприятий во время беременности рекомендуется, по возможности, разнообразный полноценный рацион. Индивидуальная гипоаллергенная диета с исключением причинно-значимых аллергенов рекомендована матери в тех случаях, когда женщина сама страдает аллергическим заболеванием. В последние годы появились работы, указывающие на то, что профилактика аллергического заболевания должна предусматривать применение в течение последнего триместра беременности и лактации пробиотиков (препаратов, содержащих лактобактерии), а при отсутствии естественного вскармливания такие препараты назначаются ребенку. Также целесообразным является назначение ребенку пребиотических олигосахаридов (для новорожденных) для развития благоприятной микрофлоры в раннем грудном возрасте. Однако пока отсутствуют окончательные рекомендации по их использованию для профилактики аллергических болезней.

В США и Европе проводятся многочисленные исследования по раннему введению пищевого аллергена, который установлен как причинный у близких родственников, ребёнку первых месяцев жизни, получающему строго естественное вскармливание. Относительно арахиса уже получена доказательная база; по остальным пищевым аллергенам исследования продолжаются. Технология

раннего введения предусматривает наблюдение аллерголога при непосредственном введении пищевого аллергена.

4.5.2. Лекарственная аллергия

Лекарственные токсико-аллергические реакции наблюдаются у предрасположенных пациентов и в определённых ситуациях. В норме лекарственный препарат не должен вызывать подобных реакций. Однако всякое лекарство может иметь побочные эффекты, которые могут быть подразделены на следующие группы: 1) аллергические; 2) псевдоаллергические (без вовлечения иммунных механизмов); 3) идиосинкразические; 4) токсические; 5) тератогенные); 6) проонкогенные; 7) синергические или антагонистические (лекарственное взаимодействие при одновременном использовании двух и более препаратов).

Факторами, предрасполагающими к проявлениям неблагоприятных побочных эффектов лекарств, являются:

- патология печени;
- экологические проблемы среды обитания и питания;
- наследственная предрасположенность (энзимопатии и др.);
- повышение потребления лекарственных препаратов населением, экспансия фарминдустрии;
- полипрагмазия, общедоступность лекарств;
- наличие пациентов, получающих лекарственные препараты длительно (годами);
- длительный профессиональный контакт с аллергенами, воздействие солнечной радиации;
- пубертатный возраст, беременность, климактерический период.

Иммунопатогенез. Синдромы лекарственной аллергии имеют различный патогенез, который может быть реализован как с вовлечением иммунной системы, при этом возможны все четыре типа гиперчувствительности по Gell и Coombs, так и по псевдоаллергическим механизмам. Наиболее важной группой являются лекарственные аллергические реакции с вовлечением иммунологических механизмов. Некоторые лекарства – гаптены (табл. 16) – непосредственно не могут индуцировать иммунный ответ, поэтому они должны претерпеть изменения внутри организма, которые протекают в три этапа:

1-й этап – биотрансформация препарата в организме с образованием метаболита-гаптена;

2-й этап – конъюгация гаптена с белком-носителем и превращение в полный антиген;

3-й этап – иммунный ответ организма на данный новообразованный антиген.

Таблица 16

Лекарственные гаптены

<i>Гаптен</i>	<i>Лекарственный препарат</i>
β-лактамное кольцо	Пенициллины и цефалоспорины
Анилин	Местные анестетики (новокаин, лидокаин и др.), сульфаниламиды, ПАСК
Бензосульфамидная группа	Сульфаниламиды, диуретики (тиазиновые, фуросемид, ингибиторы карбангидразы)
Фенотиазин	Нейролептики (аминазин), пипольфен, метиленовый синий
I (йод)	Рентгенконтрастные вещества, соли I, тироксин

В таблице 17 сгруппированы лекарственные препараты, которые могут вызывать токсико-аллергические реакции по разным типам гиперчувствительности по Gell и Coombs.

Таблица 17

Лекарственные препараты, вызывающие токсико-аллергические реакции по разным иммунопатологическим механизмам

<i>Тип</i>	<i>Лекарственный препарат</i>	<i>Реакции</i>
I	β-лактамные антибиотики (пенициллины, цефалоспорины) Инсулин Гетерогенные сыворотки Вакцины (выращенные на куриных эмбрионах) Сульфаниламиды Местные анестетики (новокаин, лидокаин и др.) Латекс	могут вызывать анафилактический шок, крапивницу, ангио-отёк (Квинке), бронхоспазм; проявляются в течение 20 мин
II	Производные хинолина (хлорохин и др.) Дифенин α-метилдофа	могут вызывать лекарственные лейкопению, тромбоцитопению, анемию; проявляются в течение 1 недели
III	Сульфаниламиды НПВП (производные пиразолона) Производные анилина (фенацетин и др.) ПАСК	могут вызывать хроническую лекарственную (сывороточноподобную) болезнь, многоформную эритему, синдром Лайелла,

		лекарственные экзантемы и васкулиты, синдром, подобный системной красной волчанке; проявляются через 1–2 недели
IV	Соединения металлов (золото, никель и др.) Антисептики Местные анестетики Сульфаниламиды Производные фенотиазина (аминазин, пипольфен) Пломбировочные материалы Латекс	могут вызывать контактный дерматит, стоматит, хейлит, гингивит, глоссит, лекарственную лихорадку, лекарственный гепатит, энцефаломиелит; проявляются через 2–3 недели

Псевдоаллергические токсико-аллергические реакции могут вызывать местные анестетики (новокаин, лидокаин и др.), йодсодержащие рентгенконтрастные вещества, ацетилсалициловая кислота, витамины группы В, ципрофлоксацин, протаминсульфат и др. Такие реакции могут проявляться как идиосинкразия (необычная реакция на препарат в связи наследственными мутациями генов, кодирующих некоторые ферменты), анафилактоидный шок, псевдоаллергический ангио-отёк, крапивница. Обычно они проявляются так же быстро, как и реакции I типа, – через 20 мин.

Диагностика лекарственной аллергии проводится *in vitro* и основана на выявлении специфических антител класса IgE (аллергопанель), тестов на лейкоцитоллиз и тромбоцитоллиз, а также методом РБТЛ с препаратом.

Клиническая картина. Клиническая симптоматика лекарственной аллергии полиморфна, чаще всего носит острый, а иногда – жизнеугрожающий характер. Острая токсико-аллергическая реакция развивается в ответ на лекарство в терапевтической дозе. Её патогенез обусловлен иммунными и псевдоаллергическими механизмами, а проявления могут быть как местными, так и системными:

- 1) транзиторные сыпи;
- 2) эритема;
- 3) лекарственный ангио-отёк (Квинке), лекарственная крапивница;
- 4) анафилактический (анафилактоидный) шок;

- 5) многоформная эритема;
- 6) тяжёлая степень выраженности многоформной эритемы (синдром Стивенса–Джонсона);
- 7) токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Лекарственный ангио-отёк и лекарственная крапивница проявляются местным отёком мягких тканей, высыпаниями волдырей (уртикариев) на коже с зудом. Опасность представляет отёк в области гортани и тонкого кишечника.

Лечение. Отменить лекарство, назначить кортикостероиды, антигистаминные препараты внутримышечно (супрастин, тавегил) и внутрь, энтеросорбенты, гепатопротекторы, желчегонные.

При *лекарственном анафилактическом (анафилактоидном) шоке* в первые минуты возникают острые нарушения гемодинамики (падение артериального давления), утрата сознания, судороги, бронхоспазм, уртикарии, в последующем (на 2–3 сутки) появляются симптомы васкулита, печёночной, почечной недостаточности, отёка мозга и др.

Лечение. Прекратить введение лекарства, обколоть место введение раствором эпинефрина (адреналина), ввести внутривенно кортикостероиды (гидрокортизон), дофамин, антигистаминные препараты (супрастин, тавегил), плазмозамещающие растворы, эуфиллин (при бронхоспазме), седуксен (при судорогах), увлажнённый кислород, провести искусственную вентиляцию лёгких.

Многоформная эритема и токсический эпидермальный некролиз отличаются очень тяжёлой разнообразной клинической симптоматикой, при этом на первый план выступает поражение кожи с отслаиванием эпидермиса и интоксикация, приводящая к отказу функций главных внутренних органов.

Лечение проводится в стационаре с использованием целого комплекса терапевтических, хирургических и реанимационных мероприятий.

4.5.3. Инсектная аллергия

Инсектная аллергия чаще всего имеет черты **инсектных токсико-аллергических реакций** и вызывается ядом пчёл, ос, муравьёв, комаров и других насекомых при укусах (см. раздел 4.1). Яд насекомых является одновременно и токсином, и аллергеном. У лиц без атопической конституции такие реакции носят маловыра-

женный характер и, как правило, не требуют лечения, но у людей с предрасположенностью к I типу гиперчувствительности проявления могут быть очень серьёзными. **Иммунопатогенез** следует рассматривать в аспекте атопического механизма с выработкой большого количества антител класса IgE и развитием аллергического воспаления.

Клиническая картина. Реакции при укусах насекомых могут протекать в форме местной волдырной сыпи, ангио-отёка (Квинке) или иметь тяжёлый системный характер в виде анафилактического шока. **Лечение.** Местно назначают антигистаминный гель и кортикостероидные кремы, вводят антигистаминные препараты, а в тяжёлых случаях назначается короткий курс кортикостероидных гормонов. Люди с инсектной аллергией в течение лета должны иметь в пределах быстрого доступа специальную аптечку скорой медицинской помощи. Лечение анафилактического шока, вызванного укусами насекомых, такое же, как при лекарственном анафилактическом шоке. Единственным этиопатогенетическим лечением, имеющим профилактическое значение, является аллергенспецифическая иммунотерапия.

Глава 5

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЙ И АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ (АСИТ)

Лечение наиболее распространенных и социально-значимых аллергических заболеваний (АР, БА, АтД, крапивница) проводится в соответствии с согласительными документами, разработанными для практического здравоохранения, в которых сформулированы основные принципы и стратегия их лечения (ARIA, GINA, EAACI/GA² LEN/EDF F/WAO Guidelines и др.). На сегодняшний день медицина переживает смену парадигм: унифицированная тактика уступает место прецизионной (высокоточной) медицине. В настоящее время выделяют несколько основных принципов прецизионной медицины, основные из которых: персонализированная медицина; прогностическая медицина; профилактическая медицина. Прецизионная профилактическая медицина предполагает вовлеченность пациента в процесс лечения. Использование этих принципов при ведении пациентов – одна из основных задач в развитии системы здравоохранения будущего. Оптимальная терапевтическая стратегия у конкретного больного аллергическим заболеванием должна соответствовать требованиям прецизионной медицины и учитывать генетические и молекулярные особенности, клиническую форму и тяжесть патологии, а также социальные, поведенческие и психологические моменты, существенные для больного. Согласно концепции персонализированного подхода, план лечения заболевания следует обсуждать с пациентом.

Терапия аллергических заболеваний требует полифункционального воздействия, контролирующего все звенья аллергического воспаления. Цель лечения – полный контроль над симптомами заболевания, основными принципами которого являются:

- элиминационные мероприятия (устранение или минимизация контакта с причинно-значимым аллергеном и триггерами);
- обучение пациента;

- применение фармакотерапии;
- проведение АСИТ.

Элиминационные мероприятия. Устранение или ограничение воздействия аллергена или иных триггеров. Элиминация аллергенов уменьшает выраженность проявлений заболевания и потребность в медикаментозном лечении. Однако в большинстве случаев полное исключение контакта с аллергеном невозможно. Тем не менее, все возможные меры по уменьшению контакта с ним должны быть приняты (см. раздел 4.1).

Образовательные программы могут проходить в индивидуальном или групповом формате (занятия в аллергошколе). Цель обучения – достижение комплаентности и приверженности назначенному плану терапии, налаживание взаимодействия больного и его родителей с медицинским специалистом. Обучение пациентов способно изменить течение заболевания за счет улучшения контроля состояния и изменения образа жизни. Пациенты должны быть проинформированы о природе заболевания, причинах и механизмах симптомов, доступных методах лечения. Немаловажное значение имеет обучение правильному использованию лекарственных препаратов, различным мерам профилактики обострений, психологической реабилитации. Необходимо также предоставить пациентам информацию о способах элиминации или ограничения контакта с аллергеном. Одной из перспективных альтернатив является использование обучающих компьютерных программ и интернет-ресурсов.

Фармакотерапия включает использование препаратов для купирования симптомов и базисную терапию (для достижения контроля над заболеванием), с этой целью используют:

- топические глюкокортикостероиды;
- стабилизаторы мембран тучных клеток (интраназальные и интраокулярные кромоны и др.);
- антилейкотриеновые препараты;
- биологические препараты;
- антигистаминные препараты

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Первый антигистаминный препарат синтезировал бельгийский учёный D. Bovet, за что получил Нобелевскую премию (1957 г.). На рисунке 54 представлены формулы гистамина и антигистамин-

ного препарата: гистамин (вверху) и общая формула антигистаминного препарата (внизу).

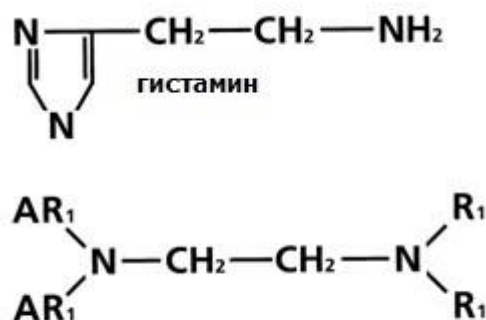


Рис. 54. Гистамин и формула антигистаминного препарата

Известно несколько типов гистаминовых рецепторов (H1-H4) (табл. 18), но в аллергологии наибольший интерес представляют H1-рецепторы.

Таблица 18

Гистаминовые рецепторы

Тип	Экспрессия на клетках	Эффекты
H1	Миоциты, эндотелий, железистый эпителий, нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, макрофаги	Th2- воспаление. Спазм гладких мышц. Повышение проницаемости капилляров. Повышение слизеобразования. Усиление хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов. Повышение продукции простаноидов. Повышение цГМФ
H2	Железистый эпителий, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, базофилы	Th1- воспаление. Повышение секреции HCl. Расслабление гладких мышц. Ингибирование продукции провоспалительных цитокинов. Синусовая тахикардия. Торможение хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов. Повышение цАМФ
H3	Нейроны, тучные клетки, базофилы	Участие в функционировании гематоэнцефалического барьера. Торможение передачи нервного импульса, опосредованного норэпинефрином, серотином и ацетилхолином
H4	Лейкоциты, клетки кишечника, гепатоциты, спленциты, тимоциты, железистый эпителий	Th2-воспаление. Регуляция миграции нейтрофилов и тучных клеток. Влияние на функцию эозинофилов

Механизмы действия антигистаминных препаратов

Подавление эффектов гистамина является важной составляющей противоаллергической терапии. Исследования последних лет, посвященные изучению структуры рецепторов, позволили пересмотреть традиционные представления о молекулярных механизмах взаимодействия гистамина и антигистаминных препаратов с H1-рецепторами и H1-рецепторов с ядерным фактором (NF-κB). На поверхности клеточной мембраны расположены активные и неактивные конформационные формы H1-рецепторов, находящиеся в равновесном состоянии. При взаимодействии гистамина с активной конформацией рецептора происходит её стабилизация и смещение в сторону активации рецептора. Внутри клетки H1-рецепторы модулируют активность NF-κB. Этот транскрипционный фактор связывается с промоторами многих генов, которые регулируют продукцию провоспалительных цитокинов и адгезивных молекул. Антигистаминные препараты связываются с неактивной конформацией рецептора, стабилизируя эту форму и вызывая смещение в сторону неактивного состояния рецептора, а также снижают уровень базальной активности NF-κB. В соответствии с данной концепцией антигистаминные препараты предложено называть «*обратными агонистами H1-рецепторов*». В результате их действия достигаются следующие эффекты:

- блокируют H1-рецепторы;
- торможение выделения гистамина, кислородных радикалов, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов;
- инактивация гистамина;
- ингибирование синтеза адгезивных молекул воспаления;
- подавление высвобождения цитокинов: IL-4, IL-6, IL-13, ФНО-α, хемокинов (RANTES, IL8, эотаксина);
- ингибирование адгезии и миграции эозинофилов и их накопления в тканях-мишенях;
- нарушение процессов активации клеток за счёт иммобилизации ионов кальция.

Эффективность антигистаминных препаратов, а также наличие и выраженность побочных эффектов зависит от химической структуры препарата, селективности и специфичности действия на H1-рецепторы.

Согласно классификации, предложенной экспертами Европейской ассоциации аллергологии и клинической иммунологии, анти-

гистаминные средства подразделяют на препараты первого (седативные) и второго (неседативные) поколения. В то же время антигистаминные препараты второго поколения различаются по фармакокинетике. В частности, их подразделяют на метаболизируемые препараты и активные метаболиты.

Антигистаминные препараты 1-го поколения – это «пролекарства» с неизбирательным действием.

Дифенгидрамин (Димедрол®)

Клемастин (Тавегил®)

Прометазин (Пипольфен®)

Хлоропирамин (Супрастин®)

Ципрогептадин (Перитол®)

Квифенадин (Фенкарол®)

Диметинден (Фенистил®)

Мебгидролин (Диазолин®)



Рис. 55. Антигистаминные препараты 1-го поколения

Антигистаминные препараты 1-го поколения имеют целый ряд нежелательных *побочных эффектов*:

- низкая специфичность к H₁-гистаминовым рецепторам, неполная и кратковременная связь с ними (3–6 часов), определяющая необходимость назначения высоких доз, в связи с чем возрастает вероятность токсического действия;
- развитие тахифилаксии (быстрое привыкание и снижение эффекта), поэтому назначаются курсом не более 10 дней;
- оказывают кратковременное действие и требуют приема 2–4 раза в сутки;
- низкая избирательность действия и одновременное блокирование м-холинорецепторов, α-адренорецепторов, допаминовых рецепторов и др. (вызывают сухость слизистых, повышают вязкость секретов, задержку мочи, синусовую тахикардию, головокружение, снижение артериального давления и др.), кокаиноподобное и хинидиноподобное действие;
- расстройства желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, понос, потеря или повышение аппетита, неприятные ощущения в эпигастрии);
- высокая липофильность, которая обеспечивает проникновение через гематоэнцефалический барьер. Поэтому препараты этой группы оказывают выраженное седативное действие. После приема антигистаминных препаратов 1-го поколения развивается чувство вялости, нарушается координация, снижается память, спо-

способность концентрировать внимание и другие нарушения когнитивной сферы.

Следует помнить, что препараты 1-го поколения (за исключением доксиламина) угнетают REM (rapid eye movement) фазу сна, после чего вызывают выраженный синдром отмены REM-фазы – повышение ее количества и интенсивности. В результате сон становится прерывистым (фрагментация сна), нарушается сердечный ритм, развивается тканевая гипоксия и нарушение дыхания во сне (апноэ). Это приводит к дневной сонливости и снижению активности. При апноэ во сне повышается риск внезапной смерти. Иногда развивается парадоксальный стимулирующий эффект, проявляющийся бессонницей, гиперрефлексией, повышенной возбудимостью, нарушением сна, тремором. При регулярном использовании антигистаминных препаратов 1-го поколения у детей отмечается нарушения психомоторного развития, а впоследствии чаще встречаются различного рода «мании» – наркомания и алкоголизм. Описаны неблагоприятные, потенцирующие взаимодействия этой группы антигистаминных препаратов с алкоголем, психотропными и снотворными средствами. Они противопоказаны при сопутствующей БА.

FDA запретило применение димедролсодержащих препаратов у детей в возрасте до 6 лет и ограничило у детей до 12 лет. Причиной явилась публикация о случаях смерти при передозировке противопростудных препаратов, содержащих дифенилгидрамин, что по-видимому, связано с действием на M2- и M3-мускариновые рецепторы, находящиеся в синатриальном и атриовентрикулярном узлах и отвечающих за передачу нервных импульсов от n. vagus к сердцу, что приводит к аритмии и остановке сердца.

В соответствии с рекомендациями EAACI, GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network – Европейский консорциум по изучению аллергических заболеваний и бронхиальной астмы), WAO, седативные антигистаминные препараты 1-го поколения больше не должны использоваться в качестве терапии первого выбора, за исключением случаев, когда антигистаминные препараты 2-го поколения недоступны или преимущества их использования перевешивают риски. В частности, речь идет о редких случаях АтД, сопровождающегося выраженным нарушением сна из-за ночного зуда, или ситуации, когда требуется парентеральное введение антигистаминных препаратов. В настоящее время при-

меняются главным образом хлоропирамин (супрастин) и клемастин (тавегил) в ампулированных формах с целью оказания помощи при острых аллергических реакциях.

Структурные и фармакокинетические характеристики антигистаминных средств 2-го поколения способствуют снижению вероятности побочных эффектов, а, следовательно, и лучшей переносимости их больными. **Антигистаминные препараты 2-го поколения** – это «пролекарства» с избирательным действием.

Лоратадин (Кларитин®, Кларотадин®, Эролин® и др.)

Аквивастин (Семпрекс®)

Рупатадина фумарат (Рупафин®)

Эбастин (Кестин®, Эспа-бастин®)

Цетиризин (Зиртек®, Парлазин®, Зодак®, Цетрин® и др.)

Отдельные препараты 2-го поколения (астемизол, терфенадин) могут оказывать аритмогенное действие, поэтому в настоящее время не рекомендуются к употреблению. Несмотря на то, что препараты 2 поколения считаются неседативными, некоторые из них (цетиризин, левоцетиризин) вызывают седацию в терапевтических дозах, однако частота и выраженность этих явлений значительно ниже по сравнению с препаратами I поколения.



Рис. 56. Зиртек

Цетиризин (Зиртек®) является первым высокоизбирательным блокаторм Н₁-рецепторов, созданным в 1987 г. Он представляет собой главный фармакологически активный метаболит Н₁-антагониста 1-го поколения – гидроксизина. Цетиризин состоит из 2-х стереоизомеров: активного левовращающего энантиомера – левоцетиризина и неактивного – декстроцетиризина.

Режим дозирования:

С 6 месяцев до 1 года – по 5 капель × 1 раз в день 1–2 года – по 5 капель × 2 раза в день.

2–6 лет — по 5 мг (10 капель) × 1 раз в день или по 5 капель × 2 раза в день.

Сарше 6 лет и взрослым — по 1 таблетке (10 мг или 20 капель) × 1 раз в день.

Преимущества препаратов 2-го поколения: высокая специфичность и сродство к Н₁-рецепторам, что обеспечивает быстрое наступление терапевтического эффекта и продолжительный фар-

макологический эффект, возможность однократного приема препарата в течение суток; отсутствие влияния на другие рецепторы (холиновые и др.); не проходят через гемато-энцефалический барьер и не вызывают нарушения основных когнитивных функций и психо-моторных показателей; отсутствие тахифилаксии, могут назначаться длительно; отсутствие побочных эффектов (влияния на сердце, желудочно-кишечный тракт) и др.

Необходимо отметить, что эти препараты оказывают терапевтический эффект только после метаболизма в печени с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 с образованием активных соединений. В отличие от них, антигистаминные препараты, уже являющиеся активными метаболитами, поступают в организм в виде активного вещества. Их иногда называют *антигистаминными препаратами 3-го поколения* (однако необходимо отметить, что в 2003 г. группа независимых экспертов создала международный согласительный документ по современным антигистаминным препаратам, где термин «препараты третьего поколения» признан неприменимым):

Фексофенадин (Аллегра®, Фексадин® и др.)

Дезлоратадин (Эриус®, Лордестин® и др.)

Левосетиризин (Ксизал®, Супрастинекс® и др.)

Биластин (Никсар®)

Преимущества неметаболизируемых антигистаминных препаратов:

- быстрое начало действия;
- отсутствие связи между абсорбцией препаратов и приемом пищи; продолжительность лечебного эффекта до 24 ч;
- отсутствие тахифилаксии;
- отсутствие побочных эффектов (влияния на ЦНС, сердце, печень);
- эффективность не зависит от сопутствующей терапии, возможность совместного приема с препаратами и продуктами, подвергающимися метаболизму в печени (макролиды, противогрибковые препараты и т. д.);
- возможность применения у пациентов с патологией печени;
- нет риска кардиальных осложнений даже при превышении дозы;
- противовоспалительный эффект и возможность профилактического назначения.

Противовоспалительное действие препаратов последнего поколения проявляется за счет подавления различных элементов раннего и позднего аллергического ответа (подавление высвобождения медиаторов (гистамина, лейкотриенов), цитокинов: IL-4, IL-6, IL-13, ФНО- α , хемокинов: RANTES, IL-8, эотаксина. Препараты снижают экспрессию молекул клеточной адгезии: Р-селектина, ICAM-1; ингибирование адгезии и миграции эозинофилов и их накопления в тканях-мишенях).



Фексофенадин (Аллегра®)

Режим дозирования:

6–11 лет – по 30 мг $\times$ 1 раз в день.

Старшие 12 лет и взрослым – по таблетке 120 мг – 180 мг $\times$ 1 раз в день.

Бренд «Телфаст» переименован в бренд «Аллегра».

Рис. 57. Препарат «Аллегра»

Дезлоратадин (Эриус®)

Режим дозирования:

Детям от 6 до 12 месяцев – по 1 мг (2 мл сиропа) 1 раз в день.

1–5 лет – 1,25 мг (2,5 мл) сиропа

6–11 лет – 2,5 мг (5 мл) сиропа

Старшие 12 лет и взрослым – 5 мг

(1 таблетка или 10 мл сиропа) $\times$ 1 раз в день?



Рис. 58. Препарат «Эриус»



Левоцетиризин (Ксизал®)

Режим дозирования:

2–6 лет – по 1,25 мг (= 5 капель) $\times$ 2 раза в день; суточная доза – 2,5 мг (10 капель)

6 лет и взрослым – суточная доза составляет 5 мг (= 20 капель)

Рис. 59. Препарат «Ксизал»

В педиатрии большое значение имеет учёт возраста пациентов при выборе антигистаминного препарата (табл. 19).

Назначение антигистаминных средств в зависимости от возраста

Возраст	Препарат
С 1 месяца	Хлоропирамин, диметинден
С 6 месяцев	Цетиризин
	Дезлоратадин
С 1 года	Клемастин
С 2 лет	Левосетиризин
	Лоратадин
С 6 лет	Фексофенадин

Топические антигистаминные препараты



Рис. 60. Топические антигистаминные препараты

Фенистил гель назначается детям с 1 мес.

Олопатадин (опатанол, визаллергол – глазные капли могут назначаться с 3-х лет) – это препарат с двойной активностью, действует как антагонист H₁-рецепторов, а также способен стабилизировать мембраны тучных клеток.

Азеластин (аллергодил) глазные капли назначают с 4-х лет, спрей назальный – с 6 лет.

Левакабастин (тизин алерджи спрей назальный – с 6 лет; **визин алерджи** глазные капли с 12 лет).

Назальные спреи и глазные капли применяются главным образом при сезонном аллергическом риноконъюнктивите по 1–2 капли 2 раза в день, а Фенистил гель – при инсектной аллергии. Нанесение на место укуса до 3-х раз в день.

МЕМБРАНОСТАБИЛИЗАТОРЫ

Старой, но эффективной группой препаратов, которые составляют дополнительный резерв для лечения аллергических болезней, являются **мембраностабилизаторы**. К ним относятся: препараты кетотифена и кромоны.

Механизм действия мембраностабилизаторов связан с инактивацией мембран тучных клеток, что на длительный период препятствует высвобождению из них медиаторов аллергического воспаления. Предположительно, они блокируют хлорные и кальциевые каналы мембраны тучных клеток и препятствуют входу ионов кальция в клетки, ингибируют фосфодиэстеразу, окислительное фосфорилирование, способствуют накоплению циклического аденозинмонофосфата.

К *кромонам* относятся препараты кромоглициевой кислоты (кромогликата натрия) и недокромила натрия.

Используются топические формы кромонов в виде глазных капель, назального спрея, ингаляторов и капсул для приема внутрь.

Основные принципы применения кромонов:

- они обладают умеренным местным противовоспалительным действием и используются с целью профилактики при аллергических заболеваниях носа, глаз, бронхов, пищевой аллергии (как правило, при легких формах заболеваний);
- отсроченное начало действия: клинический эффект проявляется через 10–14 дней применения;
- кратковременность их действия требует частого приема (до 4–6 раз в день), после достижения терапевтического эффекта частоту применения можно уменьшить;
- эффективны при длительном применении. Продолжительность курса зависит от клинической картины заболевания и варьирует от 2 до 6 мес. и больше. При поллинозах они назначаются за 2–4 недели до начала цветения причинно-значимых растений и на весь период паллиации. Длительное применение кромонов позволяет поддерживать устойчивую ремиссию;
- при проведении продолжительной терапии кромонами целесообразно постепенное осуществление их отмены на завершающей стадии лечения за счет снижения суточной дозы препарата;
- кромоны обладают уникальным профилем безопасности, они практически лишены нежелательных эффектов в связи с тем, что препараты этой группы практически не всасываются через слизи-

стые оболочки и не оказывают системного действия. Побочные эффекты возникают редко, в основном носят местный характер и выражены незначительно.

Кромоглициевая кислота назальный спрей зарегистрирован к применению у детей старше 5 лет по 1–2 ингаляции в каждый носовой ход 4 раза в день.



Рис. 61. Препарат
«Мирокром»

Кромоглициевая кислота (в виде капсул для приема внутрь или раствора, приготовленного из содержимого капсул): детям от 2-х до 14 лет по 100 мг 4 раза в сутки; старше 14 лет и взрослым начальная доза 200 мг 4 раза в сутки за 15–20 мин до еды. Курс лечения составляет минимум 3 мес.

Препарат оказывает мембраностабилизирующее действие местно – непосредственно в просвете кишечника. Не метаболизируется и выделяется в неизменном виде через кишечник и почками. Используется в лечении пищевой аллергии и связанных с ней атопических заболеваний, а также псевдоаллергических реакций и в качестве вспомогательного средства при неспецифическом язвенном колите, мастоцитозе.

Кетотифен обладает мембраностабилизирующим и слабым антигистаминным эффектами. Выпускается в виде таблеток и сиропа (1 мг/5 мл). Детям от 6 месяцев до 3 лет: по 2,5 мл (0,5 мг) 2 раза в день, старше 3 лет и взрослым: по 5 мл (1 мг) 2 раза в день (утром и вечером), во время еды. Для пациентов, у которых наблюдается значительный седативный эффект, рекомендуется медленное повышение дозы в течение первой недели, начиная с 2,5 мл (0,5 мг) вечером перед сном, до постепенного достижения терапевтической дозы.

АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

При атопических аллергических болезнях иногда весьма выраженной является поздняя фаза воспаления, которая в значительной степени обусловлена активностью лейкотриенов – метаболитов липоксигеназного пути обмена арахидоновой кислоты. В этих случаях, чаще при кашлевом синдроме на фоне аллергического ринита и бронхиальной астмы применяются антилейкотриеновые препараты – антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР). Они подавляют аллергическое воспаление, снижая количество и

активность клеток, участвующих в формировании воспаления (эозинофилов, тучных клеток, Т-лимфоцитов), уменьшают гиперреактивность бронхов к гистамину и метахолину, при провокации аллергенами тормозят раннюю и позднюю фазы иммунного ответа, редуцируют выраженность симптомов при БА, позволяют уменьшить дозу применяемых ингаляционных глюкокортикостероидов, облегчают симптомы ринита (чихание, зуд в носу, ринорея, заложенность носа) и симптомы конъюнктивита. АЛТР уступают по эффективности стероидным препаратам. Могут применяться как в качестве монотерапии, так и в комплексной терапии. В России зарегистрирован препарат этой группы монтелукаст (Сингуляр®).

Монтелукаст в дозе 4 мг разрешен к применению у детей с 2-х лет, в дозе 5 мг – с 6 лет и с 15 лет – по 10 мг 1 раз в сутки.

Фиксированная комбинация левоцетиризина и монтелукаста (препарат Монтлезир®) показана для лечения пациентов с АР и сопутствующей БА.

ТОПИЧЕСКИЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ

Топические кортикостероиды внесли большой вклад в лечение аллергических болезней и значительно улучшили качество жизни таких пациентов. В отличие от кортикостероидов первых поколений системного действия, они не имеют тех серьезных побочных эффектов, которые характерны для первых, и обладают следующими *преимуществами*, которые обеспечивают их высокую эффективность и минимальное системное действие:

- 1) высокое сродство к рецепторам;
- 2) выраженная местная противовоспалительная активность;
- 3) более низкие терапевтические дозы;
- 4) низкая биодоступность.

У этой группы препаратов имеется высокий потенциал противовоспалительного и противоаллергического действия. Противовоспалительный эффект ТГКС осуществляется за счет связывания с цитоплазматическими глюкокортикостероидными рецепторами, расположенными внутри клеток-мишеней, регулирующих транскрипцию широкого спектра генов. Основные механизмы эффективности ТГКС заключаются в следующем:

- иммуносупрессия атопического иммунного ответа с приостановкой образования IgE;

- торможение синтеза цитокинов, в частности, IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF;
- перенаправление иммунного ответа с Th2-пути на Th1-путь;
- снижение продукции и высвобождения медиаторов воспаления, увеличение экспрессию генов, кодирующих синтез белков липокортина 1 и p11/калпактин-связывающего фактора, ингибирующих активность лизосомальной фосфолипазы A2, что приводит к уменьшению синтеза эйкозаноидов (простагландины, лейкотриены) из фосфолипидов;
- ингибция хемотаксиса эозинофилов, нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления;
- замедление регрануляции тучных клеток;
- укорочение жизненного цикла эозинофилов и других клеток аллергического воспаления.

Существуют разные формы выпуска ТГКС (для введения в бронхи, полость носа, на кожу), что позволяет использовать их при различных нозологиях: АР, БА, АтД. Обладая схожими фармакодинамическими свойствами, ТГКС различаются по некоторым характеристикам, в частности по системной биодоступности.

Интраназальные глюкокортикостероиды за счет выраженного противовоспалительного действия уменьшают ринорею, зуд и чихание, восстанавливают носовое дыхание, снижают назальную гиперреактивность и улучшают качество жизни пациентов с АР. Отдельные интраназальные глюкокортикостероиды, согласно зарегистрированным в России показаниям, уменьшают размеры полипов и предупреждают их рецидивы после оперативного лечения. В таблице 20 представлены препараты, которые в настоящее время используют в клинической практике. После интраназального введения более 70 % поступившей дозы проглатывается и всасывается в кишечнике. Другая часть всасывается в кровь со слизистой оболочки носа.

Беклометазон – по 1 распылению (50 мкг) в каждую ноздрию 2–4 раза в день (максимальная доза 200 мкг/сут для детей 6–12 лет и 400 мкг/сут – старше 12 лет и взрослые).

Будесонид – по 1 дозе (50 мкг) в каждую половину носа 1 раз в сутки (максимальная доза 200 мкг/сут для детей 6–12 лет и 400 мкг/сут – старше 12 лет).

Флутиказона пропионат – с 4–11 лет по 1 впрыскиванию (50 мкг) в каждую половину носа 1 раз в день, с 12 лет – по 2 впрыскивания (100 мкг) в каждую половину носа 1 раз в сутки.

Для повышения эффективности необходимо очищение носовой полости от слизи перед введением препаратов, а также использование увлажняющих средств.

Таблица 20

Характеристика интраназальных глюкокортикостероидов

Международное наименование	Биодоступность при проглатывании, %	Биодоступность при интраназальном введении, %	Разрешены к применению
Мометазона фуруат	< 1	< 0,1	с 2 лет
Флутиказона фуруат	< 1	Не определяется в терапевтических дозах (110 мкг/сут)*	с 2 лет
Флутиказона пропионат	< 1	Не определяется в терапевтических дозах (200 мкг/сут)	с 4 лет
Будесонид	11	34	с 6 лет
Беклометазона дипропионат	15–20	41–44	с 6 лет

Примечание: биодоступность – количество препарата, поступающее в системный кровоток, в процентах к введенной дозе.

* абсолютная биодоступность в дозе 2640 мкг/сут составляет 0,5 %

Согласно рекомендациям ARIA 2008 г., у детей необходимо ограничивать применение интраназальных ТГКС с высокой биодоступностью, таких как будесонид и беклометазона дипропионат. Также при назначении терапии, особенно в педиатрической практике, необходимо учитывать высокую биодоступность дексаметазона (более 80 %), который входит в состав многих комбинированных препаратов местного действия.

Интраназальные ТГКС нового поколения (рис. 62), к которым относятся флутиказона пропионат, флутиказона фуруат и мометазона фуруат, имеют минимальную биодоступность и практически лишены системных побочных эффектов при использовании рекомендуемых доз. Низкая биодоступность объясняется их минимальной абсорбцией из желудочно-кишечного тракта и почти

полной (около 100 %) биотрансформацией до неактивных метаболитов при первом прохождении через печень. Клиническая эффективность этих препаратов обусловлена высокой аффинностью к кортикостероидным рецепторам. Их действие развивается в течение первых суток после приема и обычно наиболее отчетливо представлено на 3–5 день терапии. Отмечен их положительный эффект в отношении уменьшения симптомов аллергического конъюнктивита. Также было показано, что терапия АР интраназальными глюкокортикоидами достоверно снижает частоту обострений сопутствующей астмы.

В терапии *аллергического ринита и риноконъюнктивита* наиболее часто применяются **Флутиказона фуроат (Авамис)** и **Мометазона фуроат (Назонекс)**. Назначаются детям старше 2-х лет и взрослым по 1–2 дозы в каждый носовой ход 1–2 раза в сутки.



Рис. 62. Топические назальные глюкокортикостероиды

При необходимости сочетанного применения антигистаминных и глюкокортикостероидов местного действия рекомендуется назначать комбинированные препараты: Мометазона фуроат/ Азеластин с 18 лет и Флутиказона пропионат/Азеластин детям старше 12 лет и взрослым – по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в сутки. Продолжительность курса лечения – 2 недели.

Побочные эффекты назальных кортикостероидов могут проявляться в виде носового кровотечения, изъязвления слизистой, зуда в носу и чихания, сухости и жжения слизистой носа и глотки. Для предупреждения сухости слизистой оболочки рекомендуется регулярное закапывание в каждую половину носа нейтрального масла или физиологического раствора после введения глюкокортикоидов.



Рис. 63. Небулайзер

Риск развития системных эффектов низкий (наблюдаются только при длительных курсах применения). Это обусловлено невысокими терапевтическими дозами препаратов и их низкой биодоступностью.

В лечении *бронхиальной астмы* используется значительное количество *ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС)*, которые ингалируются через небулайзер (рис. 63), распыляются в виде порошков (из

дисков), вдыхаются с помощью уже готовых ингаляторов. Системное действие ИГКС обусловлено их фракцией, поступающей в кровоток. Она складывается из количества препарата, которое откладывается в полости рта, проглатывается и всасывается в желудке и кишечнике, а также из порции, поступающей в кровь из легких (табл. 21).

Таблица 21

Характеристика ингаляционных глюкокортикоидов

Препарат	Биодоступность при проглатывании (%)	Биодоступность при ингаляциях (%)	T _{1/2} , ч		Разрешены к применению
			из крови	из легких	
Беклометазон дипропионат /беклометазон монопропионат	– / 26	2/36	0,5/2,7	0,1/1,5 – 6,5	с 4 лет
Будесонид	11–13	39 (Турбухалер)	1,7–3,4	2,0	Турбухалер с 6 лет
Флутиказона пропионат	< 1	5,5–17 (Мультидиск) 5,3–16 (ДАИ)	7,8	14,4	с 1 года
Мометазона фураат	< 0,1	1–11 (Твистхалер)	4,5	нет данных	с 12 лет
Циклесонид /дез-ЦИК	< 1	/< 50 (ДАИ)	/6,4		с 6 лет

Примечание: ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; дез-ЦИК – дезизобутирил-циклесонид (активный метаболит циклесонида)

Наиболее важными характеристиками ИГКС являются: биодоступность при пероральном и ингаляционном применении; клиренс; объем распределения (характеризует липофильность препарата) и период полувыведения из крови и легких (время, необходимое для снижения концентрации ИГКС в 2 раза (T_{1/2}, ч). Эти

показатели определяют терапевтический индекс ИГКС, т. е. соотношение их местной противовоспалительной активности и системного действия. Очевидно, что он наиболее оптимален у тех соединений, которые длительно сохраняются в легких после ингаляции и полностью инактивируются при поступлении в кровь.

Побочные эффекты ИГКС:

Местные побочные эффекты зависят от дозы препаратов и вида дозирующего устройства.

1. Ротоглоточный кандидоз (реже – кандидоз пищевода) – проявляется жжением во рту и белесоватыми высыпаниями на слизистых. Частота его развития прямо пропорциональна дозе и кратности приема ИГКС. Для профилактики кандидоза рекомендуется полоскание рта после каждой ингаляции; использование спейсера с дозированными аэрозолями или порошковых ингаляторов; применение ингаляционных стероидов в меньших дозах и с меньшей кратностью введения (в фазу ремиссии астмы).
2. Дисфония (осиплость голоса) – обусловлена отложением препарата в гортани и развитием стероидной миопатии ее мышц. Чаще развивается у людей, чья профессия связана с повышенной голосовой нагрузкой (лекторы, педагоги, дикторы и др.). Зависит от дозы стероидов и вида дозирующего устройства. Для лечения дисфонии используют: щажение голоса; замену дозированного аэрозольного ингалятора на порошковый; уменьшение дозы ингаляционных стероидов (в фазу ремиссии).
3. Ирритация верхних дыхательных путей проявляется кашлем и бронхоспазмом (может вызываться лактозой, содержащейся в порошковых ингаляторах, и пропеллентом).

Низкие и средние дозы ИГКС не вызывают развития системных эффектов. Появление последних возможно только при длительном использовании высоких доз ИГКС, однако их риск значительно ниже, чем при применении системных глюкокортикоидов.



Будесонид (Пульмикорт®) в виде суспензии (рис. 64) применяют для ингаляции детям старше 6 мес., а также взрослым по 0,25–0,5 мг с помощью небулайзера 1–2 раза в сутки.

Рис. 64. Препарат
«Пульмикорт»

Флутиказона пропионат (Фликсотид®) применяется у детей после 1 года и старше, а также у взрослых в дозах 50 мкг, 125 мкг, 250 мкг (рис. 65), 500 мкг 2 раза в день.



Рис. 65. «Фликсотид»

Фторированный высоколипофильный ИГКС, обладающий в связи с этим высокой аффинностью к глюкокортикоидному рецептору, способностью быстро поступать и задерживаться в тканях дыхательных путей, поэтому среди всех препаратов он обладает наиболее выраженной противовоспалительной активностью.

Комплементарность действия и синергизм ИГКС и адреномиметиков длительного действия явились основанием для создания комбинированных препаратов: салметерол + флутиказона пропионат (серетид), флутиказона фуруат + вилантерол (релвар эллипта), формотерол + будесонид (симбикорт, форадил комби), формотерол + мометазон фуруат (зенхейл), формотерол + беклометазона дипропионат (фостер), которые являются высокоэффективными средствами для лечения больных БА. Глюкокортикоиды повышают синтез β_2 -адренорецепторов, предупреждают развитие их десенситизации, а адреномиметики длительного действия фосфорилируют глюкокортикоидные рецепторы и повышают их чувствительность. Они стимулируют перемещение комплексов «рецептор-стероид» в ядро и увеличивают время нахождения их в ядре.

В терапии *атопического дерматита* широкое применение нашли наружные средства с содержанием топических кортикостероидов. Имеется классификация гелей, кремов и мазей, содержащих гормональные субстанции всех поколений, по силе действия:

Кортикостероиды с низкой активностью (класс 1)

- гидрокортизон (локоид);
- преднизолон.

Кортикостероиды с умеренной активностью (класс 2)

- аклометазона дипропионат (афлодерм);
- дезоксиметазон;
- триамцинолона ацетонид (фторокорт);
- флуметазона пивалат (лоринден).

Кортикостероиды с высокой активностью (класс 3)

- бетаметазон (акридерм, целестодерм);
- будесонид (апулеин);
- фторцинолона ацетонид (синафлан, флуцинар);
- метилпреднизолона ацепонат (адвантан);
- мометазона фуруат (элоком);
- флутиказона пропионат (кутивейт).

Кортикостероиды с очень высокой активностью (класс 4)

- клобетазола пропионат (дермовейт).

Не все существующие препараты ТГКС для наружной терапии целесообразно использовать у детей. На сегодняшний день созданы и прошли контролируемые клинические испытания в педиатрической практике ТГКС «повышенной безопасности». К ним относятся: метилпреднизолона ацепонат, гидрокортизона бутират, мометазона фуруат, алклометазона дипропионат (рис. 66).

Противопоказаниями к применению наружных кортикостероидов являются: туберкулезный или сифилитический процессы в области нанесения препарата; вирусные заболевания, в том числе простой герпес, ветряная оспа, опоясывающий герпес в области нанесения препарата; кожные реакции на вакцинацию в области нанесения препарата; наличие повышенной чувствительности к компонентам препарата.

Никакие ТГКС для кожного применения нельзя наносить на кожу век и в непосредственной близости от глаз, так как это может привести к развитию глаукомы или катаракты. Побочными эффектами могут быть усиление проявлений дерматита до серьезных аллергических манифестаций (при индивидуальной непереносимости), реактивация условно-патогенных кожных инфекций, атрофический процесс кожи, однако эти эффекты наблюдаются чаще при длительных курсах лечения.



Рис. 66. Топические глюкокортикостероиды

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (Biologics)

Биологические препараты считаются фармацевтическим продуктом, производимым биологическим источником или получаемым из него.

Омализумаб (Ксолар®) – препарат гуманизированных моноклональных антител, направленных против IgE. Связываясь с IgE, нарушает соединение IgE с FcεRI, что останавливает дальнейшие патологические события. Предназначен для длительного лечения (более 1 года). Вводится подкожно. Уровень IgE не может служить ориентиром для подбора дозы препарата. Лечение имеет много побочных эффектов.

Из нежелательных явлений наиболее частыми (1–10 %) были боль, отек, эритема и зуд в месте введения препарата, а также головные боли. Среди серьезных нежелательных эффектов препарата встречаются анафилактические реакции (0,2 %) в течение 2 ч после введения препарата, что требует прекращения лечения. Омализумаб – единственный биологический препарат, зарегистрированный в России для лечения персистирующей атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ИГКС, у пациентов 6 лет и старше. Опыт применения Омализумаба насчитывает более 15 лет в мировой общеклинической практике и более 10 лет в педиатрии.

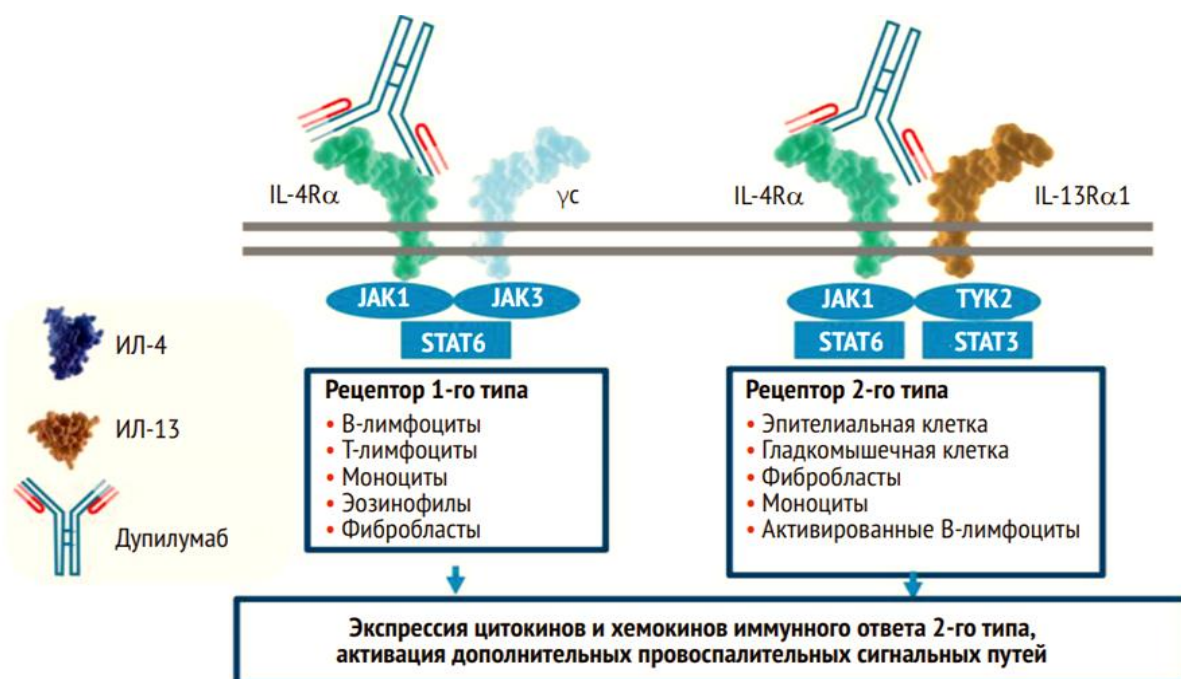
Дупилумаб (Дупиксент®) представляет собой рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело, направленное на α-субъединицу рецептора IL-4, блокирующее тем самым пути IL-4 и IL-13, которые являются ключевыми цитокинами Th2-воспаления.



Рис. 67. Препарат «Дупиксент»

В настоящее время Дупилумаб одобрен в нашей стране, странах Евросоюза и США для поддерживающей терапии БА сред-

нетяжелого и тяжелого течения у пациентов в возрасте 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонозависимой БА, получающих пероральные глюкокортикостероиды, а также для лечения среднетяжелого и тяжелого АтД у пациентов при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. Дупилумаб может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами. На рисунке 68 представлен основной механизм действия Дупилумаба. Связываясь с IL-4R α -субъединицей, общей для рецепторных комплексов IL-4 и IL-13, дупилумаб блокирует сигнальные пути как IL-4, так и IL-13, тормозя активацию JAK/STAT и тем самым приводя к уменьшению каскада воспаления, опосредованного Th2-клетками.



JAK1,2,3 – янус-киназы; TYK2 – тирозинкиназа; STAT – транскрипционные факторы

Рис. 68. Основной механизм действия дупилумаба <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/5328/4858#>

Менолизумаб (Нукала®) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое обладает высоким сродством к IL-5 и селективно связывается с ним (рис. 69), тем самым предотвращая его взаимодействие с IL-5R α , экспрессируемым эозинофилами и, в меньшей степени, базофилами.

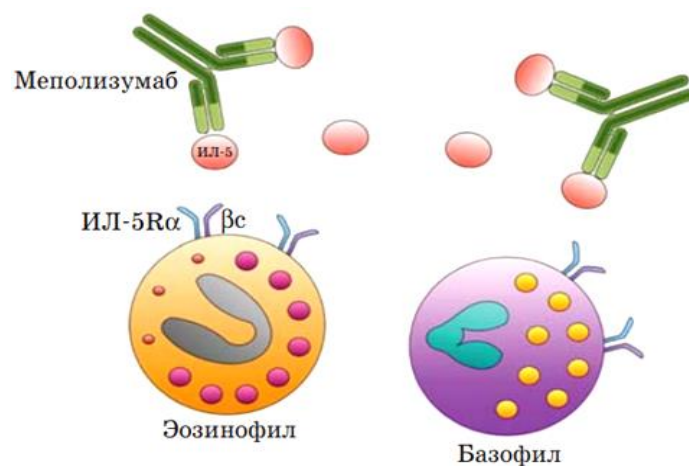


Рис. 69. Механизм действия препарата «Меполизумаб»
https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42211528_59435403.pdf

Также в клинической практике используются такие биологические препараты, как Реслизумаб (Синкейро®) и Бенрализумаб (Фазенра®).

Назначение медикаментозных средств при беременности и лактации

По этическим соображениям у беременных не проводилось контролируемых исследований для препаратов, используемых при лечении аллергических заболеваний. Соответственно, для этих препаратов не существует данных, продемонстрировавших отсутствие риска для плода в любом триместре беременности (категория А по классификации риска токсического влияния на плод Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA)). о чем свидетельствуют эти данные? Дополнить предложение и раскрыть скобки. Некоторые медикаменты, используемые для лечения, относятся к группе В (отсутствие риска в исследованиях у беременных животных, наличие данных систематических обзоров исследований «случай-контроль» об использовании у беременных женщин), которые не имеют доказательств риска для человека: лоратадин, цетиризин, будесонид, кромоглициевая кислота, монтелукаст. Большинство препаратов, применяемых при аллергических заболеваниях, относится к группе С (существует шанс вреда для плода, но потенциальная польза может перевесить потенциальный риск). Нежелательно назначение лекарственных средств в I триместре беременности (в период эмбриогенеза), кроме случаев, обусловленных жизненной необходимостью. При назначении

терапии в период грудного вскармливания следует по возможности ограничиться лекарственными средствами для местного применения с минимальной системной биодоступностью. Все препараты для системного применения, используемые для лечения аллергических заболеваний, проникают в грудное молоко.

Самым перспективным этиопатогенетическим методом лечения атопических аллергических болезней в период ремиссии является **аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ)** или **аллерген-иммунотерапия (АИТ)**. Этот англо-американский метод известен с 1911 г. Основоположниками АСИТ были англичане Leonard Noon и John Freeman, которым принадлежат первые публикации в Lancet (1911, 1914). Дальнейшая разработка метода велась в США в первой половине XX в. Robert Cooke, потом William Sherman.

В настоящее время проведено значительное количество многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, подтвердивших, что метод является высокоэффективным.

АСИТ – один из основных методов патогенетического лечения аллергических заболеваний, связанных с IgE-опосредованным механизмом аллергии, заключающийся во введении в организм пациента возрастающих доз аллергена, ответственного за клинические проявления заболевания у данного больного. Принципиальными ее преимуществами перед другими методами терапии являются способность видоизменять характер реагирования организма на аллерген, влиять на патогенез заболевания и, следовательно, на все патогенетические звенья аллергической реакции. АСИТ должна выполняться только обученными специалистами (врачами-аллергологами), имеющими опыт проведения этого лечения. Инъекционный метод АСИТ проводится в условиях аллергологического кабинета или стационара. К сожалению, до настоящего времени АСИТ используется не так широко, как это могло бы быть. Обязанностью врача широкого профиля является направление пациента с установленным диагнозом аллергического заболевания или с подозрением на такой диагноз к врачу-аллергологу для решения вопроса о проведении АСИТ.

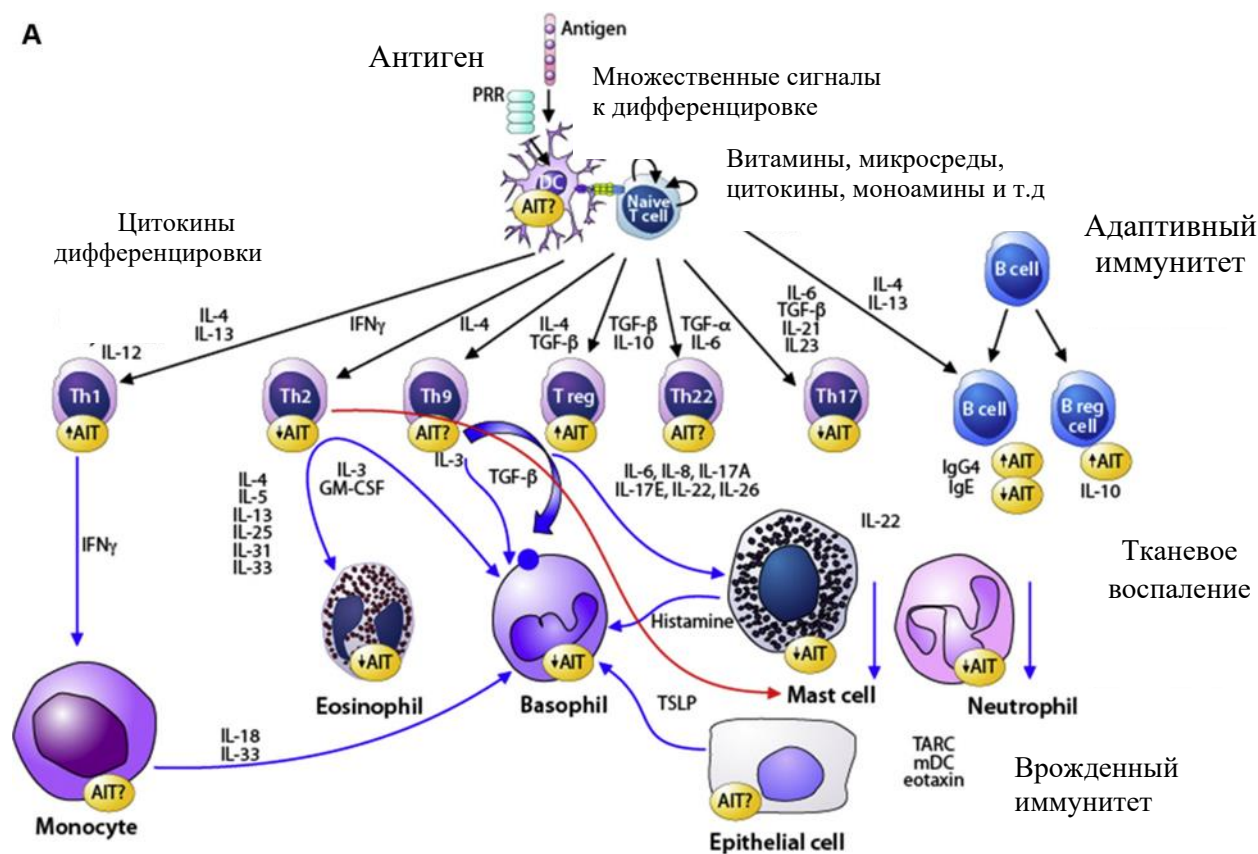
Механизмы действия АСИТ

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в понимании молекулярных и клеточных механизмов развития толерантности в результате АСИТ, механизм ее действия до конца не изучен. Иммунный ответ в ходе проведения АСИТ включает ряд сложных механизмов, приводящих к изменению ответа на аллергены с сопутствующим угнетением реакции аллергического воспаления (рис. 70). На его формирование влияют структурные особенности и доза аллергена, путь и темпы его введения, наличие стимуляторов врожденного иммунного ответа в аллергене и микросреде, а также генетическая предрасположенность пациента.

Основным принципом действия АСИТ является восстановление толерантности иммунной системы организма к экзоаллергенам, что достигается благодаря активации следующих механизмов:

- 1) активация Т-регуляторных клеток, обуславливающих толерантность: усиление функционирования аллерген-специфических адаптивных Treg, секретирующих IL-10 и TGF- β ;
- 2) увеличение аллерген-специфических регуляторных В-клеток 1-го типа (CD73⁻CD25⁺CD71⁺ Breg1), секретирующих IL10, оказывающих супрессивное действие на антиген-специфические CD4⁺ Т-лимфоциты, повышение продукции специфического IgG4;
- 3) формирование анергии периферических CD3⁺ Т-клеток за счет усиления продукции IL10 и смещения цитокинового профиля с Th2 в сторону Th1 (снижение уровня IL-4 и нормализация уровня IFN- γ , IL-2);
- 4) продукция блокирующих IgG₁, IgG₄, конкурирующих за аллерген с IgE, а также образование комплексов IgE-аллерген-IgG₄, которые связываются с Fc γ RIIb и Fc ϵ RI, ингибируя рецептор IgE. Антитела изотипа IgG₄ с различной специфичностью могут обмениваться своими тяжелыми цепями иммуноглобулинов в рамках процесса, называемого обменом Fab-фрагментов, что приводит к образованию биспецифических, функционально моновалентных антител изотипа IgG₄, которые не в состоянии перекрестно связывать аллергены;
- 5) увеличение специфического IgA в секрете слизистых оболочек;
- 6) образование анти-IgE-антител;
- 7) снижение экспрессии Fc ϵ RI на тучных клетках;

A



Аллергены
Токсины
Поллютанты

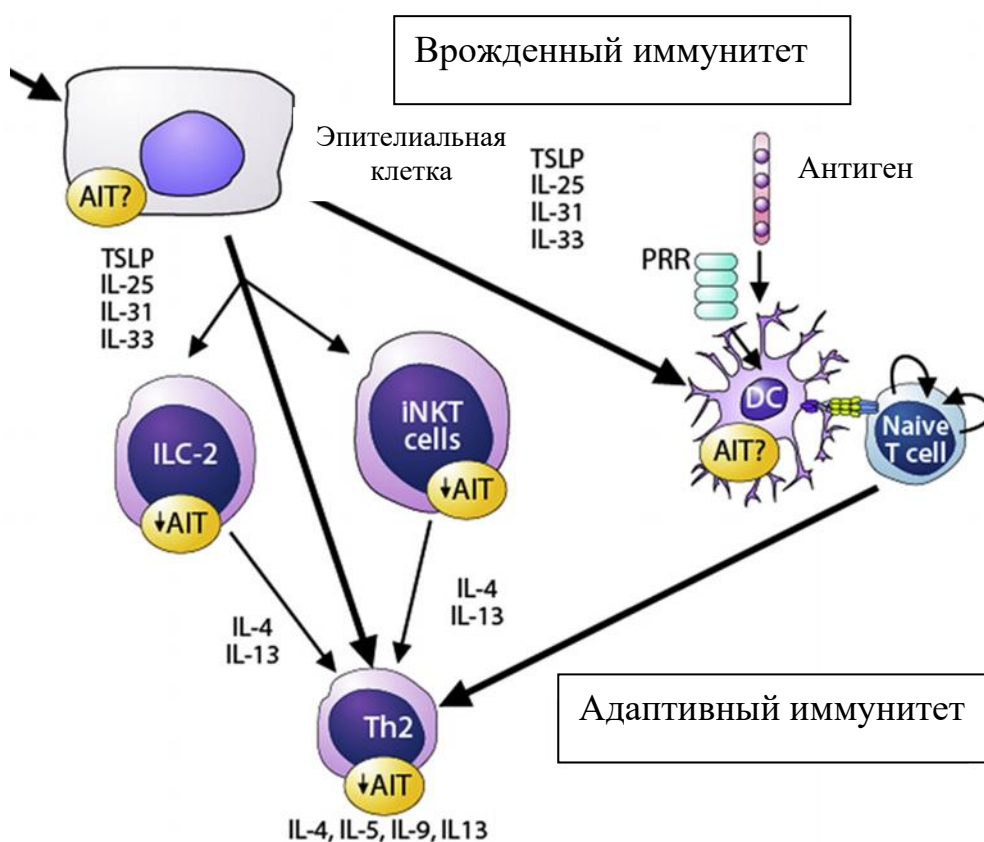


Рис. 70. Клеточные и молекулярные изменения при АСИТ

* (адаптировано по Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W. International Consensus On (ICON) Allergy Immunotherapy (AIT) II: mechanisms, standardization and pharmacoeconomics. J Allergy Clin Immunol. 2016;(137):358-368.). TARC – хемокин, регулируемый тиму-

сом и активацией; mDC – хемокин макрофагального происхождения. iNKT – инвариантный натуральный Т-киллер.

8) увеличение экспрессии CD28, уменьшение – CTLA-4 (CD152+) на Т-клетках;

9) увеличение содержания аллергенспецифических CD8+ Т-клеток;

10) супрессия периферических ILC 2-го типа;

11) повышение порога активации тучных клеток и базофилов и снижение продуцируемых ими медиаторов и чувствительности к ним, постепенное истощение пулов эозинофилов и тучных клеток в органах-мишенях.

Основным показанием для АСИТ является доказанная IgE-зависимая природа заболевания в периоде ремиссии при наличии положительных аллергопроб и/или уровня специфических IgE 2-го класса реакции и выше, 0,7 кМЕ/л и более для иммуноферментного анализа Phadia. Четко доказанная этиологическая значимость аллергена (корреляция клиники, анамнеза, данных аллергообследования). Должна иметься уверенность в комплаентности больного.

Дополнительные показания к АСИТ:

- при невозможности избежать контакта с аллергеном;
- при персистенции симптомов аллергии не менее 12 месяцев для круглогодичной сенсibilизации и не менее 2 лет для пыльцевой;
- потребность в симптоматической терапии.

Противопоказания для АСИТ:

- аутоиммунные болезни;
- тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты;
- онкологические заболевания;
- лечение β -блокаторами, включая топические формы;
- прием ингибиторов моноаминоксидазы в комбинации с симпатомиметиками;
- невозможность соблюдения пациентом схемы назначенного лечения;
- отсутствие контроля БА (ОФВ1 менее 70 % на фоне адекватной фармакотерапии);
- сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании эпинефрина (адреналина);

- наличие в анамнезе анафилактического шока при проведении АСИТ (для подкожной АСИТ);
- беременность (если беременность развилась во время лечения, то проведение АСИТ следует прекратить), грудное вскармливание. Многие международные программные документы позволяют продолжать АСИТ во время беременности в тех случаях, когда до ее наступления была достигнута терапевтическая доза, в России данный метод лечения в подобных случаях запрещен;
- дети младше 5 лет. Международный консенсус по АСИТ (2015 г.) сообщает, что СЛИТ продемонстрировала эффективность и безопасность у детей трехлетнего возраста, поэтому для СЛИТ это ограничение снято в связи с высоким уровнем безопасности этого способа лечения. Также было отмечено, что АСИТ не является вариантом лечения детей в возрасте от 0 до 2-х лет. Возраст от 2-х до 5 лет является относительным противопоказанием для АСИТ, и, следовательно, в ограниченных случаях АСИТ может быть рассмотрена. Специфических проблем в отношении других возрастных групп нет.

Дополнительные противопоказания для проведения сублингвальной АСИТ (СЛИТ):

- заболевания слизистой полости рта;
- 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.).

Временные противопоказания к проведению АСИТ:

- обострение основного заболевания;
- обострение любого сопутствующего заболевания;
- любые интеркуррентные заболевания в стадии обострения;
- вакцинация.

Вакцинация и АСИТ:

Необходимость проведения вакцинации вовремя АСИТ определяет лечащий врач. Плановую вакцинацию рекомендуется проводить за 1 месяц до начала АСИТ или при наличии возможности перенести сроки вакцинации на период после окончания АСИТ. Вакцинация не проводится на этапе наращивания дозы.

При долгосрочном проведении АСИТ (в режиме «без остановки» в течение трех лет и более) на 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 СЛИТ на этапе поддерживающей терапии для проведения вакцинации требуется временное прерывание в приеме лечебного аллергена: за 3 дня до предполагаемой вакцинации, в день вакцинации и в течение 10–14 дней после вакцинации.

Клинические противопоказания для АСИТ всегда следует рассматривать с позиций соотношения «риск – польза».

Протоколы/схемы АСИТ не являются универсальными, они уникальны для каждого метода и препарата. Различия в схемах обусловлены различиями в химических и терапевтических свойствах препарата. Любой протокол проведения АСИТ включает два этапа:

- 1 этап – достижения максимальной терапевтической дозы;
- 2 этап – этап поддерживающей терапии (фаза основной терапии).

В зависимости от длительности протокола, АСИТ может быть:

- предсезонной;
- предсезонно-сезонной;
- круглогодичной.

Способы введения аллергенов:

- 1) подкожный; 2) сублингвальный (СЛИТ).

Оральный, интраназальный и другие пути введения аллергенов при АСИТ пока не обоснованы достаточной доказательной базой, сравнимой с таковой подкожной или СЛИТ.

Применяются аллергены отечественного и зарубежного производства (рис. 71):

- водно-солевые экстракты аллергенов пыльцы деревьев, злаковых трав, сорных трав, домашней пыли, клещей рода *Dermatophagoides*, используются для подкожной АСИТ;
- аллергоиды, полученные путем полимеризации аллергена формальдегидом или карбамелированием;
- аллергены, адсорбированные на суспензии фосфата кальция или гидроокиси алюминия, используются для подкожной АСИТ;
- аллергены для сублингвального применения.



Рис. 71. Варианты введения аллергена в зависимости от лекарственной формы http://www.allergen.ru/docs/franco_fрати_presentation_cuenca_2019_rus.pdf

Стандартизация аллергенов. На сегодняшний день остается нерешенной проблема унификации стандартов во всех странах по единым эталонам. В 1997 г. аллергологами всего мира достигнуто соглашение о соблюдении трех необходимых условий стандартизации аллергенных препаратов: 1) по суммарной аллергенной активности; 2) по биологической активности; 3) по содержанию главных аллергенов в единице массы препарата. Однако отмечаются некоторые отличия в методах стандартизации в разных странах. В настоящее время используются следующие единицы, применяемые для характеристики стандартных аллергенов:

- в России стандартизацию производимых в стране диагностических и лечебных аллергенов проводят по содержанию в них единиц белкового азота (PNU), а их аллергенную активность оценивают качественно с помощью кожного теста (1 PNU равна 0,00001 мг белкового азота в 1 мл);
- в Европе в качестве стандарта принята биологическая единица (BU; рассчитывается по результатам прик-тестирования и пробе с гистамином; 1000 BU/мл эквивалентны кожной реакции на раствор гистамина в концентрации 10 мг/мл; характеризует аллергенную активность экстракта), а также признается стандарт международной единицы – IU, регламентированный ВОЗ и Международным союзом иммунологических обществ (основана на сравнении со стандартными препаратами аллергенов ВОЗ in vitro);
- в США за стандарт принимают биологическую аллергенную единицу (BAU (Bioequivalent Allergy Unit), что основано на результатах тестов алергометрического титрования, выраженных в суммарном диаметре эритемы на внутрикожное введение аллергена; не характеризует аллергенную активность экстракта.

Длительное время АСИТ проводилась только водно-солевыми



Рис. 72. Водно-солевой экстракт аллергена

экстрактами аллергенов. Суммарная активность их, определяемая по азотистым основаниям (PNU), зачастую не совсем эквивалентна таковой биологической активно-

сти аллергенного экстракта ввиду достаточно большой разницы в содержании в самом продукте мажорных и

сопутствующих аллергенов.

Недостатки водно-солевых экстрактов аллергенов:

- необходимость многочисленных инъекций, частые (в начале лечения – ежедневные) и продолжительные визиты к врачу;
- необходимость ручного разведения перед курсом иммунотерапии и титрование дозы в зависимости от индивидуальной чувствительности пациента;
- вариабельность иммунобиологической активности (это многокомпонентные препараты, имеющие различный состав в зависимости от серии и флакона и, соответственно, различную

аллергенную активность, в связи с чем трудно прогнозировать реакцию пациента при смене серии препарата;

- высокая аллергенность, резкое возрастание концентрации сразу после введения аллергена в организм пациента (риск развития системных реакций);
- невозможность применения высоких доз, необходимых для достижения эффективности;
- АСИТ нужно прерывать на период цветения;
- нет уверенности в поддержании максимальной дозы, необходимой для эффективности лечения;
- возможно загрязнение аллергенами из других источников.

Для того чтобы снизить риск аллергенности экстрактов и повышения эффективности, используют различные методы их модификаций (высокая степень очистки, формализация, полимеризация, конъюгация и др.). При использовании модифицированных экстрактов аллергенов, таких как алергоиды или с добавлением адъювантов, для достижения дозы можно использовать меньшее количество инъекций.

Преимущества адъювантных алерговакцин (рис. 73):

- более удобны, концентрации готовые к применению, не требуется выполнения дополнительных разведений, точность дозировки;
- пролонгированные, что позволяет сократить количество инъекций, обеспечивая удобные для пациента и врача схемы лечения: в режиме набора дозы 1 раз в неделю; поддерживающая терапия в комфортных для пациента интервалах явок к врачу (1 раз в 4–6 недель), нет необходимости повторных курсов набора дозы;
- адаптация протокола к чувствительности каждого пациента;
- более безопасны для применения: снижение риска развития тяжелых системных реакций (концентрация аллергена у них выше, а адъювант позволяет аллергену медленно высвобождаться из депо);
- для достижения эффекта и минимизации рисков важно обеспечить постоянное «фоновое» присутствие аллергена в организме пациента (стабильность концентрации гарантирована адъювантом); при использовании безадъювантных аллергенов АСИТ нужно прерывать на период сезона цветения, при применении данных аллергенов перерыв в лечении в сезон цветения не требуется;
- позитивное отношение пациентов к терапии, соблюдение ими схемы лечения (повышение комплаентности).



Сталораль аллерген берёзы
для сублингвального приёма



Фосталь аллерген берёзы
для подкожного введения



Алюсталь аллерген клещей для подкожного введения



Сталораль аллерген клещей для сублингвального приёма



Алюсталь аллерген луговых трав
для подкожного применения



Оралеър смесь луговых
трав для сублингвально-
го приёма

Рис. 73. Адьювантные аллергвакцины для подкожного и сублингвального применения

Аллергоиды для СЛИТ (мономерные аллергоиды, полученные путем карбамилирования) (рис. 74): *Лайс Грасс* – из смеси злаковых трав в равных пропорциях: бухарник шерстистый, тимopheевка луговая, мятлик луговой и *Лайс Дерматофагоидес* – из смеси клещей домашней пыли в равных пропорциях: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farina*.

Схема лечения*

За 2 месяца до начала сезона цветения и во время него.
Таблетки держат под языком до полного рассасывания (1-2 минуты).

• Фаза определения максимальной терапевтической дозы:

●	●●	●●●	●●●●			
П	В	С	Ч	П	С	В

1-й день – 1 табл. (300 АЕ), 2-й день – 2 табл. (600 АЕ),
3-й день – 3 табл. (900 АЕ), 4-й день – 4 табл. (1200 АЕ).

• Фаза лечения:

●	●	●	●	●		
П	В	С	Ч	П	С	В

по 1 табл. (1000 АЕ) в день 5 раз в неделю (например, с понедельника по пятницу).
АСИТ рекомендовано проводить от 3 до 5 лет.

* Предложенные схемы лечения приведены исключительно в качестве рекомендаций. Схему приема препарата определяет врач-аллерголог на основании наблюдений и анамнеза.

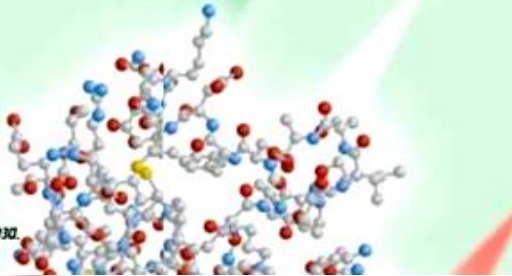



Схема лечения*

Таблетки держат под языком до полного рассасывания (1-2 минуты).

• Фаза определения максимальной терапевтической дозы:

●	●●	●●●	●●●●			
П	В	С	Ч	П	С	В

1-й день – 1 табл. (300 АЕ), 2-й день – 2 табл. (600 АЕ),
3-й день – 3 табл. (900 АЕ), 4-й день – 4 табл. (1200 АЕ).

• Фаза лечения:

●				●		
П	В	С	Ч	П	С	В

по 1 табл. (1000 АЕ), от 2 до 5 раз в неделю по усмотрению врача.
АСИТ рекомендовано проводить от 3 до 5 лет.

* Предложенные схемы лечения приведены исключительно в качестве рекомендаций. Схему приема препарата определяет врач-аллерголог на основании наблюдений и анамнеза.

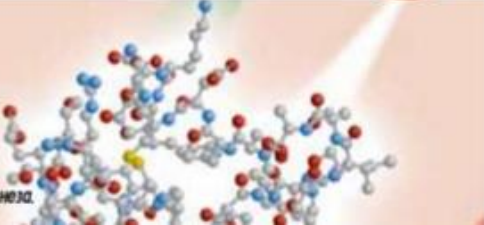



Рис. 74. Аллергоиды для СЛИТ

Методы проведения АСИТ:

Протокол проведения подкожной АСИТ предполагает постепенное увеличение дозы аллергена до поддерживающей при одно-

временном прогрессивном увеличении интервала между инъекциями.

Классический подкожный метод отечественными водно-солевыми экстрактами аллергенов. Ориентировочной начальной дозой является 0,1 мл в разведении 1:100 000. На этапе достижения максимальной терапевтической дозы первые инъекции делают ежедневно или через день. Разведения аллергена вводятся до момента достижения наиболее переносимой дозы, которая не вызывает локальной реакции и становится поддерживающей дозой. Максимально достигнутая доза (чаще 0,5–1,0 мл в разведении 1:10) вводится с интервалом 2–3 недели (этап поддерживающей терапии) круглогодично при бытовой аллергии, при поллинозе лечение заканчивают за 1–2 недели до начала пыления растений, к пыльце которых имеется повышенная чувствительность.

Фаза достижения дозы может быть сокращена при использовании *ускоренного* метода подкожного введения водно-солевых экстрактов аллергенов. На этапе наращивания дозы больные получают инъекции аллергенов 2–3 раза в день. Этап поддерживающей терапии – введение аллергена, как при традиционной АСИТ.

У лиц с высокой степенью сенсибилизации начальную дозу определяют с помощью аллергометрического титрования. Ориентировочная начальная доза аллергена – 10^{-6} 0,2 мл для бытовых аллергенов и 10^{-7} 0,2 мл для пыльцевых, что соответствует 0,002 единиц белкового азота, конечная доза аллергена – 10^{-1} 1,0 мл, что соответствует 1000 единиц белкового азота.

При использовании смесей лечебных аллергенов для АСИТ необходимо учитывать следующее:

- в состав одной смеси не могут быть включены неродственные аллергены (учитывая протеолитическую активность бытовых и эпидермальных аллергенов, их не смешивают с пыльцевыми аллергенами);
- допускается смешивание пыльцевых аллергенов растений одного семейства;
- введение каждого последующего компонента в смесь приводит к уменьшению концентрации всех компонентов, а это значит, что для достижения необходимой суммарной дозы может потребоваться более продолжительный период лечения.

АСИТ *аллергоидами*, полученными путем полимеризации аллергена формальдегидом. Ориентировочной начальной дозой является 0,1 мл в разведении 10^{-4} . На этапе достижения максимальной терапевтической дозы инъекции в разведении 10^{-4} и 10^{-3} делают ежедневно или через день, в разведении 1:100 и 1:10 – с интервалом 3 дня. При хорошей переносимости препарата следует продолжить терапию неразведенным (цельным) аллергоидом с интервалом между инъекциями 7 дней.

АСИТ аллергенами, *адсорбированными* на суспензии фосфата кальция или гидроокиси алюминия (Фосталь, Алюсталь), проводится в соответствии с инструкцией к лечебному препарату.

Меры предотвращения развития *побочных реакций* во время проведения подкожной АСИТ:

- инъекции аллергенов строго подкожно;
- осмотр пациента перед каждой инъекцией (оценка наличия реакций от предыдущих инъекций, целесообразность введения следующей дозы);
- соблюдение гипоаллергенной диеты с исключением перекрестно-реагирующих продуктов;
- соблюдение утвержденных протоколов проведения АСИТ, отклонения возможны лишь в сторону облегчения аллергенной нагрузки: удлинение интервала между введениями (но не дольше разрешенных интервалов), повторение или снижение предыдущей дозы;
- начиная новый флакон основной (поддерживающей) терапии, ввести половину от дозы, которую получает пациент, и, при хорошей переносимости, во время следующей инъекции ввести полную дозу;
- контролировать состояние пациента в течение не менее 30 мин после инъекции аллергена;
- необходимость использования в ряде случаев комбинации АСИТ и медикаментозной терапии, что дает возможность более полно контролировать симптоматику. Адекватная базисная терапия (особенно у больных с бытовой сенсibilизацией).

Сублингвальный метод (СЛИТ) является взаимодополняющей альтернативой обычной подкожной АСИТ. Первый прием препарата проводится в присутствии лечащего врача, далее пациент по схеме, в соответствии с инструкцией, самостоятельно принимает аллерген, совмещая прием с контрольными визитами к лечащему

врачу. Кратность назначения препарата корректируется в соответствии со степенью переносимости и состоянием здоровья пациента. При проведении СЛИТ возможен круглогодичный, предсезонный и предсезонно-сезонный вариант лечения. Как правило, СЛИТ пыльцевыми аллергенами начинается за 2–4 мес. до начала сезона, продолжается во время цветения и заканчивается с окончанием сезона пыления. В случае сезонного обострения основного заболевания назначается симптоматическая терапия. Если на фоне назначенной терапии удастся достичь стабильного состояния, то СЛИТ продолжается. В том случае, когда симптомы выраженные и на фоне симптоматической терапии контроль состояния не достигнут, СЛИТ прерывается. Во время сезона пыления причинно-значимых растений не проводится этап наращивания дозы. Решение вопроса о дозе решается в каждом случае индивидуально. Несмотря на имеющиеся данные о некотором превосходстве клинической эффективности традиционной подкожной АСИТ по сравнению со СЛИТ, неинвазивный характер процедуры и возможность сокращения количества визитов к врачу делает последний более предпочтительным, особенно в педиатрической практике. Кроме того, считается, что СЛИТ имеет лучший профиль безопасности. Таким образом, в настоящее время этот метод аллергенной иммунотерапии является доминирующим подходом в ряде европейских стран.

Необходимыми условиями высокого уровня *терапевтической эффективности* АСИТ являются:

- правильный подбор пациентов с четко установленной IgE-зависимой природой заболевания;
- как можно более раннее начало АСИТ;
- точный этиологический диагноз и правильный выбор аллергена для лечения. Выбор должен основываться на следующих характеристиках: наибольшая продолжительность и выраженность симптомов в течение года, степень влияния на качество жизни, а также невозможность избежать контакта с данным аллергеном. Доступная на сегодня компонентная алергодиагностика в ряде случаев позволяет точно определять гиперчувствительность к белкам, входящим в состав аллергенов, и ее результаты могут оказаться полезными для исключения из спектра лечебных аллергенов тех представителей, повышенная чувствительность к которым объясняется перекрестными реакциями на минорные белки, входящие в

состав аллергенов натурального происхождения. При выборе наиболее значимого аллергена не следует руководствоваться максимальной реактивностью кожных аллергопроб или самым высоким уровнем специфического IgE;

- индивидуальный, с учетом состояния больного, подход к наращиванию дозы лечебных аллергенов, достижение максимальной дозы и последующее проведение поддерживающей терапии в течение 3–5 лет. В недавнем обзоре Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСІ) показан дозозависимый терапевтический эффект АСИТ (использование более высоких доз обеспечивает повышение эффективности). Необходимо отметить, что практически невозможно провести АСИТ строго в рамках схемы, она всегда индивидуальна;
- использование стандартизованных аллергенов;
- при необходимости применение комбинированных схем АСИТ;
- приверженность пациента к АСИТ и настроенность на лечение.

Наличие в арсенале аллергологов разных препаратов для проведения АСИТ, позволяющих выбрать удобные и приемлемые для каждого пациента схемы терапии, поможет шире использовать этот метод лечения. При выборе метода АСИТ необходимо учитывать индивидуальные характерологические особенности пациента, *критерии выбора* представлены в таблице 22.

АСИТ сопряжена с определенным риском развития **побочных реакций**, о котором должен быть информирован каждый пациент до начала проведения АСИТ. В ходе лечения могут развиваться местные реакции, которые встречаются довольно часто, или системные реакции. В случае проведения подкожной АСИТ *местные реакции* могут быть в виде покраснения, зуда, отека в месте инъекции аллергена. Как правило, местные реакции проходят самостоятельно в течение суток, однако в некоторых случаях могут сохраняться до трех дней. При наличии выраженных местных реакций необходимо изменить схему введения аллергена, увеличив промежутки между инъекциями. С целью уменьшения выраженности местных реакций назначают антигистаминные препараты. При СЛИТ местные реакции развиваются реже, как правило, проходят самостоятельно в течение 15 мин после приема аллергена, проявляются в чувстве зуда, жжения в полости рта, отеке слизистой ротовой полости, языка. Желудочно-кишечные симптомы, связанные со СЛИТ, могут быть классифицированы как местные

реакции (только если связаны с симптомами на слизистой оболочке полости рта) или системные реакции (если они возникают с другими системными симптомами).

Таблица 22

Профиль пациента для СЛИТ и подкожной АСИТ



Подкожная рекомендуется:	СЛИТ рекомендуется:
– пациентам, которым необходим тесный и регулярный контакт с врачом; – пациентам, не желающим ежедневно (или несколько раз в неделю) принимать препараты; – пациентам, имеющим противопоказания для СЛИТ (персистирующие заболевания полости рта); – пациентам, имеющим большой стаж заболевания	– дисциплинированным и самостоятельно выполняющим предписания врача пациентам; – пациентам с непереносимостью подкожной АСИТ; – детям, из-за страха уколов; – пациентам, не имеющим возможности регулярно посещать врача для инъекций; – пациентам, имеющим меньший стаж заболевания; – пациентам с моносенсибилизацией

Системные реакции – достаточно редкое явление при проведении АСИТ, если соблюдаются все надлежащие рекомендации по обеспечению безопасности. К ним относятся реакции, возникающие вне области введения аллергена, как правило, развивающиеся в течение нескольких минут после инъекции (в редких случаях – спустя 30 мин). По степени тяжести системные реакции разделяют на те, которые не угрожают жизни пациента (легкие и средней тяжести), и угрожающие жизни (тяжелые). Легкие системные реакции могут выражаться заложенностью носа, чиханием, зудом в носу, зудом век, покраснением глаз, слезотечением, першением в горле, сухим кашлем; реакции средней тяжести могут выражаться затруднением дыхания, появлением кожного зуда и высыпаний по всему телу. Также к системным реакциям могут быть отнесены такие, как головная боль, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, боли в суставах, ощущение дискомфорта. К тяжелым реакциям на введение аллергена относят выраженный бронхоспазм, генерализованную крапивницу, отек

гортани, анафилактический шок. Такие реакции более характерны при лечении больных аллергеном из яда пчел и ос. Частота развития таких реакций при лечении бытовыми или пыльцевыми аллергенами достаточно низка (менее 0,001 %). При СЛИТ частота системных реакций еще ниже. Угрожающие жизни реакции требуют проведения интенсивной терапии и стационарного наблюдения в течение одних суток. При возникновении системных реакций обязательным является пересмотр программы АСИТ для данного пациента. Частота развития системных побочных реакций зависит от степени сенсibilизации пациента и тяжести основного заболевания, чаще наблюдается у пациентов с бронхиальной астмой и аллергической крапивницей. Вероятность развития побочных реакций на начальных дозах аллергена крайне низка и повышается с увеличением дозы вводимого аллергена. Наличие и выраженность местных симптомов не служит предвестником развития системных реакций. Так, некоторые пациенты, у которых возникли системные реакции во время проведения АСИТ, вообще не отмечали местных реакций. Однако появление выраженных и длительно сохраняющихся местных реакций является поводом для пересмотра индивидуального графика проведения АСИТ. Полагают, что предшествующие системные реакции на фоне лечения представляют фактор риска для их развития при последующих инъекциях. Прием антигистаминных препаратов во время проведения АСИТ существенно снижает вероятность развития и выраженность местных реакций, но не может полностью предотвратить развитие системных реакций. Отсроченные системные реакции составляют до 50 % всех реакций, возникая без каких-либо предшествующих симптомов, либо являясь частью двухфазной реакции. Поэтому пациенты должны быть осведомлены о возможности развития отсроченных реакций и о плане действий в таких случаях. Анализ системных реакций показывает, что в большинстве случаев они возникали вследствие отклонения от принятых правил проведения АСИТ. Выделяют следующие факторы риска развития системных реакций:

- ошибка в используемой дозе аллергена;
- использование аллергена в ходе АСИТ из нового флакона (переход на другую серию – с другой аллергенной активностью);
- мастоцитоз;
- нарушение техники инъекции;

- чрезвычайно повышенная чувствительность пациента (и, соответственно, недостаточно скорректированный режим дозирования);
- введение аллергена больным на фоне обострения заболевания или при инфекциях в активной стадии;
- чрезмерные физические нагрузки, посещение сауны;
- одновременное использование пациентами β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента;
- предполагается, что повышенный уровень сывороточной триптазы также увеличивает риск системных реакций. Поэтому у пациентов с тяжелыми системными реакциями рекомендуется оценивать данный показатель.

Безопасность АСИТ напрямую связана с адекватным отбором пациентов для лечения с учетом противопоказаний. Больные должны быть полностью информированы о данном виде лечения и риске возможных побочных реакций, что необходимо детально фиксировать документально.

Клиническая эффективность АСИТ

На современном этапе не существует достаточной доказательной базы для какого-либо предполагаемого биомаркера, динамика которого во время проведения АСИТ коррелировала бы с клиническими симптомами и отражала эффективность лечения. Согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов, единственным возможным способом оценки эффективности АСИТ остается определение выраженности клинических симптомов и потребности в медикаментозной терапии до и после проведения терапии.

Эффективность АСИТ выражается:

- в уменьшении или полном отсутствии клинических симптомов при естественной экспозиции аллергена;
- в снижении продолжительности обострений;
- в уменьшении потребности в противоаллергических лекарственных препаратах или полной их отмене;
- в снижении риска утяжеления атопической патологии и вовлечения в процесс новых органов (например, развития на фоне аллергического ринита бронхиальной астмы);
- в предупреждении расширения спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность пациента;

- в сохранении длительной (иногда десятки лет) ремиссии после завершения успешных курсов АСИТ, такого эффекта не дает ни одна фармакотерапия.

Более высокая эффективность достигается при проведении лечения на ранних этапах болезни, особенно в детском возрасте.

Совершенствование АСИТ направлено как на снижение способности препаратов вызывать аллергические реакции, так и на сохранение и усиление их иммуногенных свойств: изменение пути введения аллергена; модификация аллергена и непосредственно иммунного ответа на него (усиление или супрессия каких-либо механизмов). Основные *пути совершенствования АСИТ*:

- создание гипоаллергенных рекомбинантных производных аллергенов и иммуногенных пептидов. Крупные многоцентровые клинические исследования пептидных вакцин против аллергии на кошек и пыльцу березы в настоящее время находятся в стадии реализации;
- новые адъюванты и стимуляторы врожденного иммунного ответа (адъюванты, приготовленные из бактериальных оболочек (например, монофосфорилипид А) и ДНК-адъюванты). Использование в процессе АСИТ агонистов Toll-like рецепторов (в частности, TLR4 и TLR9) может способствовать дополнительной индукции Th1-фенотипа иммунного ответа. Проводятся исследования 1,25-дигидроксивитамина D3 в качестве добавки для усиления ответа с участием Treg посредством воздействия на толерогенные свойства дендритных клеток;
- связывание аллергенов с модификаторами иммунного ответа и пептидными белками-переносчиками (например, комплекс вирусных белков-носителей и пептидов, приготовленных из аллергенов);
- продолжается работа по изучению новых путей введения аллерговакцин, таких как эпикутанный с использованием пластырей (патчей), интраэпителиальный (при этом используют специальные подходы, например, лазерное излучение). Совершенствование методов ультразвуковой диагностики позволило изучить возможность непосредственного введения аллергена в лимфатические узлы. Предполагают, что при внутрилимфатическом введении аллергена исключается его контакт с тучными клетками шоковых органов. В то же время взаимодействие аллергена с иммунокомпетентными клетками

в лимфоидной ткани позволит более эффективно стимулировать развитие толерантности к аллергену. Было проведено сравнительное исследование с участием 165 больных с сенсibilизацией к пыльце растений. Введение аллергенов из пыльцы луговых трав или березы в паховые лимфатические узлы вызывало снижение симптомов аллергии без развития побочных аллергических реакций. Эффективность внутрилимфатического введения была на уровне подкожной АСИТ при меньшем количестве инъекций и меньшей дозе вводимого аллергена (курс из 3 инъекций с 4-недельным интервалом был сопоставимой с 3-годовалым курсом стандартной АСИТ с подкожным введением аллергена).

- комбинация АСИТ с биологическими препаратами (например, омализумабом).

Несмотря на длительную историю применения АСИТ, вопрос повышения ее эффективности остается одним из приоритетных направлений современной клинической медицины.

Глава 6

АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ

Аутоиммунные расстройства обусловлены неадекватной атакой иммунной системы на собственные клетки и ткани. Начальная стадия иммунопатогенеза аутоиммунных болезней сопровождается срывом аутоотолерантности к эндоантигенам (аутоантигенам).

Механизмом установления центральной аутоотолерантности является клональная делеция, а на периферии аутоотолерантность поддерживается благодаря клональному игнорированию, клональной анергии и контролю со стороны pTreg. Хотя в организме постоянно присутствуют аутореактивные Т- и В-клетки, однако за счёт указанных механизмов поддержания толерантности агрессивный аутоиммунный ответ не развивается. При наличии ряда дополнительных условий (*мутации* некоторых генов) и внешних воздействий (*хроническая травма, хроническая инфекция*) происходит срыв аутоотолерантности и развитие агрессивного аутоиммунного ответа.

Показано, что мутации гена AIRE, ответственного за полноту отрицательной селекции аутореактивных клонов в тимусе, приводят к развитию синдрома (Autoimmune Polyendocrinopathy, Candidiasis, Ectodermal Dystrophy, APECED). Мутации генов белков Fas (CD95) и FasL (CD178), вовлечённых в апоптоз, способствуют возникновению аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome, ALPS). Мутация гена FOXP3, ответственного за созревание pTreg, приводит к развитию X-сцепленного синдрома иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy X-linked syndrome, IPEX), сочетающего черты системного аутоиммунного расстройства и первичного иммунодефицита. Кроме того, уже вне зависимости от наследственных мутаций, в ходе адаптивных иммунных ответов, включая аутоиммунные, не исключено возникновение мутаций TCR и особенно

BCR, что неизбежно приводит к появлению аутореактивных клонов.

Существует предположение, что в связи с наличием у 30 % Т-клеток двух разных по специфичности TCR, один из которых может взаимодействовать с экзоантигеном, а другой – с аутоантигеном, иммунный ответ к экзоантигену может привести к накоплению эффекторов, способных реагировать и с аутоантигеном.

Некоторые бактерии и вирусы содержат антигенные детерминанты, схожие с человеческими (*молекулярная мимикрия*), что позволяет им «маскироваться» и избегать активных иммунных ответов. Однако в условиях длительной персистенции микробов защитные антитела, в силу способности к перекрестному взаимодействию со сходными структурами, могут индуцировать аутоиммунное повреждение тканей. Роль молекулярной мимикрии подтверждена в патогенезе рассеянного склероза (вирусы Эпштейна–Барр и кори), аутоиммунных артропатий (клебсиелла и другие бактерии), сахарного диабета 1 типа (герпесвирусы, вирус Коксаки и др.), ревматической лихорадки (М-протеин стрептококка группы А) и ряда других аутоиммунных болезней. Некоторые микробы, обладающие молекулярными структурами со свойствами *суперантигенов*, способны стимулировать анергичные аутореактивные клоны лимфоцитов к поликлональной стимуляции и *отмене клональной анергии*. В эффекторную фазу аутоиммунного ответа развивается персистирующее иммунное воспаление, которое реализуется по механизмам II–IV типов иммунопатологических реакций по Gell и Coombs. Происходящие при этом воспалительно-деструктивные процессы способствуют дополнительному появлению в циркуляции большого количества аутоантигенов, включая секвестрированные аутоантигены «привилегированных зон», что приводит к отмене ауто толерантности, в том числе и в связи с *нарушением механизма клонального игнорирования*.

Значимую роль в патогенезе срыва ауто толерантности играют и *нарушения механизмов иммунорегуляции*, включая сдерживающий эффект неадаптивных pTreg и иммуносупрессивных цитокинов (IL-10, TGF- β , IL-35). При этом наблюдается поляризация баланса адаптивных Т-хелперов в сторону избыточной активации Th1 и Th17 клеток, повышенная секреция провоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF, IL-1 β , IL-6 и др.) и воспалительных хемокинов со всеми вытекающими последствиями. Наблюдается повы-

шение экспрессии костимуляторных и снижение экспрессии коингибиторных молекул, возникает неадекватная экспрессия молекул HLA-II на соматических клетках, что превращает их в антигенпредставляющие клетки.

Иммунологическая диагностика в настоящее время позволяет проводить молекулярное обоснование наличия или отсутствия той или иной аутоиммунной патологии. Диагностические подходы направлены в основном на выявление аутореактивных антител, которые определяют методом иммуноферментного анализа (ИФА) или иммунофлуоресценции (при наличии тканевых срезов).

В таблице 23 приведены иммунологические маркеры ряда аутоиммунных болезней.

Таблица 23

Аутоиммунные болезни и их маркеры

<i>Аутоиммунная патология</i>	<i>Иммунологический маркер</i>
Аутоиммунная гемолитическая анемия	Аутоантитела против Rh-антигена
Пернициозная анемия	Аутоантитела против внутреннего фактора Касла
Аутоиммунная тромбоцитопения	Аутоантитела к тромбоцитам (интегрин GpIIb/IIIa)
Вульгарная пузырчатка	Аутоантитела против кадгерина эпидермиса, десмосом кожи
Хроническая идиопатическая крапивница	Аутоантитела против FcεRI
Витилиго	Аутоантитела к меланоцитам
Аутоиммунный тиреоидит	Аутоантитела против тиреоидной пероксидазы (ТПО), тиреоглобулина, микросомальной фракции
Болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб)	Аутоантитела к рецепторам ТТГ
Инсулинзависимый сахарный диабет (типа I)	Аутоантитела к глютаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе, инсулину, мембранному аутоантигену β-клеток островков Лангерганса
Женское бесплодие	Аутоантитела к стероидпродуцирующим клеткам надпочечников, плаценты и текальным клеткам яичника; аутоантитела к белку ZP3 яйцеклетки; антиспермальные аллоантитела (общие); аллоантитела к антигенам сперматозоидов (FA-1, CS-1 и др.)

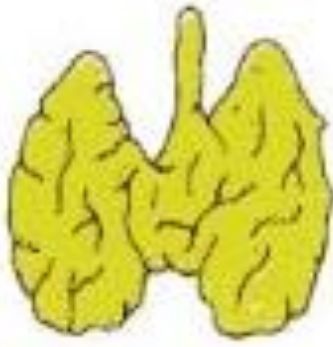
Мужское бесплодие	Аутоантитела к стероидпродуцирующим клеткам яичка; антиспермальные аутоантитела (общие); аутоантитела к антигенам сперматозоидов (FA-1, CS-1 и др.)
Синдром Дресслера, идиопатическая дилатационная кардиомиопатия, ревматический кардит	Аутоантитела к миокарду
Синдром Гудпасчера	Коллаген типа IV
Атрофический гастрит А с пернициозной анемией	Аутоантитела к париетальным (обкладочным) клеткам желудка (АПКЖ)
Первичный билиарный цирроз печени	Аутоантитела к митохондриям (АМА)
Аутоиммунный гепатит типа 1	Аутоантитела к гладким мышцам (АГМА)
Аутоиммунный гепатит типа 2	Аутоантитела к микросомам печени-почек (LKM)
Аутоиммунный панкреатит	Аутоантитела к IgG4, экзокринной части поджелудочной железы
Целиакия (глютеновая энтеропатия)	Аутоантитела к эндомизию (АЭА), тканевой трансглутаминазе, глиадину, ретикулину (АРА)
Болезнь Крона	Аутоантитела к <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , ретикулину (АРА) в 30 %, экзокринной части поджелудочной железы в 40 %
Аутоиммунный гломерулонефрит	Аутоантитела к базальной мембране клубочков
Неспецифический язвенный колит	Аутоантитела к бокаловидным клеткам кишечника, цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) в 75 %
Системная красная волчанка	Аутоантитела к двуспиральной ДНК, кардиолипину, антинуклеарный фактор, LE-клетки
Антифосфолипидный синдром	Аутоантитела к фосфолипидам, фосфатидилсерину, кардиолипину
Ревматоидный артрит	Аутоантитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), коллагену, агрегированному IgG (ревматоидный фактор), ядерным антигенам
Васкулиты	Аутоантитела к эндотелиальным клеткам (HUVES), миелопероксидазе, цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), протеиназе 3 (PR3)

Гипокомплементемический уртикарно-геморрагический васкулит	Аутоантитела к C1q
Тяжёлая миастения (myasthenia gravis)	Аутоантитела против n-ацетилхолиновых рецепторов скелетных мышц
Рассеянный склероз	Аутоантитела против основного белка миелина, миелинового олигодендроцитарного антигена, миелин-ассоциированного гликопротеина, протеолипидного протеина миелина

Как описано выше, аутоиммунные болезни развиваются вследствие срывов поддержания аутоотолерантности. В этиопатогенетическом аспекте аутоиммунные расстройства относятся к мультифакториальным формам патологии, но клинические проявления возникают и нарастают по мере накопления аутореактивных клонов Т- или В-лимфоцитов. Значительный вклад вносят особенности образа жизни и генетическая предрасположенность — для большинства нозологических форм аутоиммунных болезней выявлены ассоциации с определенными аллелями генов HLA, чаще — II класса (DR, DP, DQ). Пусковым фактором может быть любое воздействие, нарушающее механизмы иммунорегуляции: перенесенная инфекция, стрессовая ситуация, травма, воздействие этиопатогенных и других негативных факторов внешней среды. Однажды начавшись, аутоиммунный процесс обычно прогрессирует, так как иммунные ответы реализуются с участием Т-хелперов и сопровождаются формированием иммунологической памяти. С клинической точки зрения, аутоиммунные болезни обычно характеризуются как хроническая рецидивирующая, неуклонно прогрессирующая патология. В данной главе представлена краткая характеристика некоторых наиболее часто встречающихся аутоиммунных заболеваний.

6.1. Аутоиммунный тиреоидит

Аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хасимото) — хроническое воспалительное заболевание щитовидной железы аутоиммунного генеза, при котором в результате хронически прогрес-



сирующей лимфоидной инфильтрации происходит постепенная деструкция паренхимы щитовидной железы с конечным исходом в гипотиреоз. Впервые аутоиммунный тиреоидит (АИТ) как отдельную нозологическую единицу в 1912 г. описал Н. Hashimoto у женщин как *struma lymphomatosa*. В настоя-

щее время аутоиммунным тиреоидитом страдает примерно 1–3 % населения Земли и регистрируется тенденция к распространенности этой болезни. У женщин АИТ регистрируется в 5–10 раз чаще, чем у мужчин, и частота увеличивается с возрастом (большинство случаев начинается в интервале от 45 до 60 лет). В педиатрической практике АИТ обычно встречается в подростковом возрасте, хотя крайне редко может проявляться даже у младенцев.

В *иммунопатогенезе АИТ* ведущую роль отводят клеточно-опосредованному иммунному воспалению с участием Th1 и Th17 клеток. Существенный вклад в нарушение структуры и функции щитовидной железы вносят и В-клеточный ответ, эффекторная фаза которого реализуется по цитотоксическому типу: комплементзависимый цитолиз и антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность, АЗКЦ. В качестве главных аутоантигенов выступают *тиреоглобулин*, *тиреоидная пероксидаза* (*йодпероксидаза*, *ТПО*), реже – другие поверхностные и цитоплазматические (*микросомальная фракция*) антигены клеток щитовидной железы.

Нарушение целостности тиреоцитов или появление новых детерминант тиреоспецифичных белков способствует запуску в регионарных лимфатических узлах иммунных ответов с активацией и пролиферацией тиреоспецифичных CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов. Под влиянием хемокинов, поступающих от дендритных клеток щитовидной железы, различные клетки мигрируют в паренхиму органа и формируют инфильтраты, в состав которых вовлекаются макрофаги. Неконтролируемая активация Th1 и Th17 клеток сопровождается избыточной продукцией IFN- γ и IL-17. Под воздействием IFN- γ фолликулярные клетки щитовидной железы начинают продуцировать воспалительные хемокины, которые рекрутируют новые Т-клетки из системного кровотока и усиливают деструктивное аутоиммунное воспаление. Аутоиммунному ответу способствует дефицит pTreg.

Обнаружение аутоантител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе может служить диагностическим маркером АИТ. Гистологическая картина АИТ характеризуется лимфоцитарной и плазмоцитарной инфильтрацией, разрушением фолликулов и пролиферацией фиброзной ткани, которая замещает нормальную структуру щитовидной железы.

Клиническая картина. Дефицит тиреоидных гормонов (трийодтиронина – Т3 и тироксина – Т4) в циркуляции индуцирует увеличение продукции тиреотропного гормона, который по принципу обратной связи способствует росту эпителия железы и узлов в ней. В связи с этим одним из первых симптомов заболевания может быть увеличение размеров щитовидной железы.

В зависимости от фазы и длительности процесса меняется функциональная активность щитовидной железы. АИТ может длительное время протекать бессимптомно. Начальный период вследствие разрушения структуры фолликулов и ускоренного высвобождения гормонов характеризуется склонностью к развитию *гипертиреоза*. В последующем функция железы в связи с усилением продукции тиреотропного гормона может вернуться к норме (*эутиреоз*). Однако постепенно, по мере разрушения ткани щитовидной железы и фиброзирования, развивается *гипотиреоз*.

Лечение направлено на нормализацию функциональной активности щитовидной железы. При повышении уровня тиреотропного гормона и снижении уровня Т4 показана заместительная терапия препаратами тироксина (L-тироксин, тиреокOMB и др.). Перспективой является разработка методов восстановления ауто-толерантности.

6.2. Ревматоидный артрит



Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание, которое проявляется синовитом, хроническим деструктивным артритом и системным поражением внутренних органов. Распространённость РА среди взрослого населения составляет от 0,5 % до 2 % (у пожилых женщин – около 5 %). Пик начала заболевания – 40–55 лет, однако вовлекаются все возрастные группы, включая детей. Чаще болеют женщины, соотношение женщин к мужчинам

составляет 2,5:1. Заболевание является полигенным и генетически гетерогенным, в частности, наиболее тесная ассоциация установлена для гена HLA-DRB1, а для отдельной формы РА – анкилозирующего спондилоартрита (болезни Бехтерева) – HLA-B27. Среди факторов окружающей среды значимыми являются гормональные факторы, персистентные инфекции, негативные профессиональные факторы, а также особенности состава микробиоты макроорганизма.

Иммунопатогенез РА. Внутрисуставное воспаление – это результат взаимодействия между резидентными клетками синовиальной оболочки (синовиоцитами), макрофагами, дендритными клетками, NK-клетками, нейтрофилами и эффекторными клетками адаптивных иммунных ответов, которые являются источниками большого числа различных воспалительных медиаторов. Преобладающим механизмом адаптивных иммунных ответов считается Th1-путь.

Неизвестный *артритогенный эпитоп* фагоцитируется макрофагами, распознаётся CD4+ Т-клетками с последующей клональной экспансией аутореактивных CD4+ Т-клеток (Th1, а также Th17), которые проникают в синовиальную оболочку, где протекает эффекторная стадия аутоиммунного ответа с активацией антигенпредставляющих макрофагов и продукцией разных медиаторов воспаления, включая провоспалительные цитокины (IL-2, IL-17, IL-18, IFN- γ , TNF- α , и др.). Локальное воспаление приводит к повреждению синовиоцитов, миграции разных клеток и дальнейшему прогрессированию процесса. Привлеченные в сустав нейтрофилы, макрофаги, а также резидентные дендритные клетки и остеокласты выделяют, наряду с провоспалительными цитокинами, активные метаболиты кислорода, оксид азота, лизосомальные ферменты и металлопротеиназы, что приводит к разрушению хрящевой и костной ткани. Количественный или качественный дефицит pTreg, часто выявляемый у больных РА, и другие иммунорегуляторные дефекты вносят вклад в усиление воспалительно-деструктивных процессов.

В качестве индукторов В-клеточного ответа при РА могут выступать *ДНК поврежденных клеток* и другие ядерные антигены, *коллаген, агрегированный IgG, цитруллинированные протеины*. Наибольшей специфичностью обладают тесты на выявление *антител к цитруллинированным протеинам (АЦЦП)*. Цитруллин –

аминокислота, которая образуется из аргинина в результате посттрансляционной модификации белков лизосомальными ферментами. У некоторых больных РА обнаруживают антитела к агрегированному IgG – *ревматоидный фактор (РФ)*. Этот тест всё ещё используют в качестве одного из дополнительных диагностических критериев РА. С участием аутоантител реализуется иммунореактивный механизм иммунного воспаления, которое может затрагивать и другие органы и ткани (васкулит в почках, легких, сердце, ЦНС), что является основой системных и комбинированных форм РА. Однако описанные аутоантитела могут присутствовать в высоких концентрациях у пациентов с другими аутоиммунными расстройствами, а также у пожилых людей. Предполагается, что *аутоиммунные процессы* играют ведущую роль на ранних стадиях РА, на поздних стадиях большее значение имеют *неиммунные механизмы*, а именно ремодулирование – разрастание фиброзной ткани и разрушение суставного хряща, что существенно нарушает функцию вовлечённых суставов.

Клиническая картина. В зоне разрастания воспаленной синовиальной оболочки формируется грануляционная ткань – *паннус*, состоящая из пролиферирующих фибробластов, мелких сосудов, лимфоцитов, макрофагов, плазматических клеток. Паннус, являясь источником гидролитических ферментов и провоспалительных цитокинов, проникает в хрящ и костную ткань, разрушает их. Первоначальными симптомами являются *артралгии*, чаще в области мелких суставов, *нарушение подвижности и утренняя скованность движений*. В местах разрушений постепенно развивается *анкилоз* – заращение полости сустава грануляционной тканью, что почти полностью нарушает функцию сустава. Хроническое воспаление околосуставных тканей, капсулы суставов, связок, сухожилий могут приводить к *деформации суставов, подвывихам, контрактурам*.

Основное место в *лечении РА* занимает медикаментозная терапия: нестероидные противовоспалительные препараты; глюкокортикоиды; синтетические базисные противовоспалительные препараты.

В последние годы все большее применение находят *генно-инженерные биологические препараты*: моноклональные антитела, способные связываться с провоспалительными цитокинами

(например, TNF) или их рецепторами, блокаторы костимуляторных молекул, антитела против В-лимфоцитов.

6.3. Сахарный диабет 1 типа



Сахарный диабет (СД) 1 типа – органоспецифическое аутоиммунное заболевание, при котором аутоантигены инсулин-продуцирующих β -клеток поджелудочной железы распознаются и повреждаются в эффекторную фазу аутоиммунного CD4+Т-клеточного ответа, что приводит к стойкой инсулиновой недостаточности. В большинстве случаев манифестация заболевания происходит до 40 лет, возрастной пик заболеваемости отмечается в возрасте 10–13 лет. Наследственная предрасположенность к развитию заболевания в частности ассоциирована с некоторыми генами локусов *DR* и *DQ* HLA-II. В роли негативных факторов внешней среды рассматриваются инфекционные агенты (прежде всего вирусные инфекции), состав кишечной микробиоты, стресс.

Иммунопатогенез СД 1 типа. Хотя ведущим механизмом аутоиммунного воспаления считается CD4+Т-клеточный ответ, тем не менее у большинства больных выявляют антитела к аутоантигенам инсулярных β -клеток поджелудочной железы, таким как *глутаматдекарбоксилаза (GAD)*, *тирозинфосфатаза* и *инсулин*. Аутоантигены β -клеток захватываются дедритными клетками и процессируются. Затем они презентуются CD4+Т-клеткам, которые дифференцируются в Th1 и Т-эффекторы (CD4+ и CD8+Т-клетки) и мигрируют в ткань поджелудочной железы. Под влиянием IFN γ , продуцируемого CD4+Т-клетками, происходит активация макрофагов. Активированные макрофаги посредством цитотоксических метаболитов (таких как активные формы кислорода, оксид азота, лизосомальные ферменты и металлопротеиназы) некротически повреждают β -клетки поджелудочной железы. Цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты реализуют в отношении β -клеток перфорин-гранзимовый или Fas-опосредованный апоптоз.

Роль антител в патогенезе СД 1 типа не является ведущей, тем не менее аутоантитела могут служить маркерами аутоиммунного процесса, так как выявляются более чем у 90 % больных с впер-

вые диагностированным заболеванием. Присутствие двух или более специфичностей аутоантител связано с высоким риском прогрессирования болезни.

Клиническая картина. Болезнь проявляется клинически при разрушении около 80 % β -клеток поджелудочной железы. У больных СД 1 типа выявляются общие для всех типов сахарного диабета симптомы, связанные со снижением уровня инсулина и гипергликемией: полидипсия, полиурия, кожный зуд. Постепенно развиваются микроангиопатии, нефропатия, нейропатии, офтальмопатия. Результатом абсолютного дефицита инсулина является похудение, достигающее 10–15 кг в течение нескольких недель. Ярко выражены общая и мышечная слабость, снижение работоспособности, сонливость. При отсутствии лечения возможно наступление гипергликемической комы.

Лечение основано на заместительной сахароснижающей терапии (введение препаратов инсулина). Большую роль играет соблюдение диеты и обучение пациентов. Иммунотерапия, направленная на достижение контроля над аутоиммунным воспалением, рассматривается как одно из перспективных направлений.

6.4. Рассеянный склероз



Рассеянный склероз (РС) – хроническое воспалительное аутоиммунное демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание. Заболевание начинается преимущественно в возрасте от 15 до 40 лет, реже – в детском и пожилом возрасте. Женщины болеют в 2 раза чаще. Наследственная предрасположенность ассоциирована, как и при многих других аутоиммунных расстройствах, с генами локуса HLA DR. Точный опеределяющий этиологический фактор неизвестен. Среди инфекционных агентов возможную роль играют некоторые вирусы (герпесвирусы, вирусы кори, краснухи, паротита и др.), а также прионы.

Иммунопатогенез РС. Пусковые механизмы заболевания неизвестны. Ведущим механизмом аутоиммунного воспаления и демиелинизации считается аутоиммунный адаптивный CD4+ Т-ответ по направлению Th1. В качестве аутоантигенов могут выступать *основной белок миелина, миелиновый олигодендроцитар-*

ный антиген, миелин-ассоциированный гликопротеин, протеолипидный протеин.

Будучи активированными нейроантигенами в региональных лимфатических узлах, CD4⁺ Т-лимфоциты проникают в периваскулярные пространства ЦНС. Наряду с Th1 клетками значимую роль в развитии РС отводят Th17 лимфоцитам, которые посредством IL-17 и IL-22 способны увеличивать проницаемость гематоэнцефалического барьера. Локальная продукция Th1 клетками провоспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-2, TNF- β) приводит к активации эндотелиоцитов, резидентных макрофагов и микроглии. Выделение большого количества хемокинов привлекает иммунные клетки (моноциты/макрофаги, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты) из кровотока. Активация клеток макрофагального ряда сопровождается высвобождением активных метаболитов кислорода и оксида азота, гидролитических ферментов, металлопротеиназ, что приводит к разрушению миелиновой оболочки нейронов. CD8⁺ Т-лимфоциты также вносят определенный вклад в разрушение глиальных клеток путём апоптоза.

В-лимфоциты, нарабатывая аутоантитела к компонентам миелина, могут оказывать повреждающее действие посредством активации системы комплемента и путём АЗКЦ.

Высвобождение аутоантигенов миелина вовлекает в патологический процесс новые аутореактивные клоны в ближайших лимфоузлах. Индукция аутоиммунных ответов становится возможной и непосредственно в нервной ткани, где выявляются лимфоцитарно-макрофагальные инфильтраты и демиелинизация. В очагах воспаления в головном и спинном мозге происходит разрастание микроглии, соединительной ткани, и с течением времени формируются множественные очаги демиелинизации.

Клиническая картина. Главным методом диагностики РС является магнитно-резонансное сканирование мозга и выявление очагов демиелинизации. Заболевание носит прогрессирующий характер с разными вариантами течения. Могут наступать периоды временной ремиссии. Неврологическая симптоматика зависит от степени органического поражения нервной системы. Часто первыми симптомами РС могут быть признаки поражения глазодвигательного нерва, пирамидные и мозжечковые расстройства, нарушения чувствительности в конечностях. При прогрессировании заболевания возникают новые симптомы (нарушения функ-

ций тазовых органов, поражение лицевого и тройничного нервов и др.). Когнитивные расстройства возникают обычно на поздних стадиях болезни.

Лечение. В периоды обострений симптоматическая терапия сочетается с противовоспалительной и иммуносупрессорной терапией (глюкокортикоиды, цитостатики). В качестве превентивной терапии используются препараты интерферона-бета (IFN- β), которые способствуют ингибированию иммунных реакций и созданию противовоспалительного фона. У пациентов с рецидивирующим ремитирующим течением заболевания успешно применяется иммуномодулирующий препарат Текфидера. Терапия с использованием синтетического аналога миелина (глатирамера ацетата), направленная на подавление антигенспецифических аутоиммунных реакций, оказывает менее выраженный эффект.

Новые подходы к иммунотерапии РС: моноклональные антитела, направленные против интегрина $\alpha 4\beta 1$, CD20, CD25, CD52, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Глава 7

ОНКОПАТОЛОГИЯ И ПОХОДЫ К ИММУНОТЕРАПИИ

Концепция о существовании иммунного надзора за опухолевым ростом была выдвинута еще в 50-е годы 20 в. (L. Thomas, F.M. Burnet). В соответствии с этой концепцией иммунная система способна подавлять опухолевый рост, распознавая антигены опухолевых клеток и уничтожая их, как это происходит с клетками чужеродного трансплантата. Частота возникновения опухолей у людей преклонного возраста тесно связана со старением иммунной системы (immunosenescence). Известно много фактов, подтверждающих позитивную роль иммунной системы в контроле над опухолевой прогрессией:

- высокий риск развития опухолей у пациентов с первичными иммунодефицитами и вторичными иммунокомпрометациями;
- дремлющие опухоли хорошо растут после иммуносупрессорной терапии;
- наличие опухолинфильтрирующих лимфоцитов продлевает жизнь пациентов со злокачественными новообразованиями.

Значение может иметь накопление мутаций, эпигеномные нарушения, аномалии регуляции апоптоза, гиперинсулинемия и другие факторы. Клинические данные подтверждены экспериментами, доказывающими, что канцероген-индуцированные опухоли легко развиваются в организме иммунодефицитных животных. Однако достаточно часто опухоли развиваются в организме индивидов с активно функционирующей иммунной системой. Способность опухоли развиваться в присутствии функционирующей иммунной системы послужила основой для создания современной **концепции опухолевого иммуноредактирования**, согласно которой иммунная система, по мере развития опухолевого процесса, последовательно меняет стратегию от *противоопухолевой* к *проопухолевой* «предательской».

Можно выделить три стадии иммуноредактирования:

1-я стадия. Контроль иммунной системы над опухолевым ростом и элиминация опухоли

Иммунная система узнает и элиминирует опухолевые клетки, фенотипически отличающиеся от нормальных и экспрессирующие опухолевые антигены. Включаются в полной мере механизмы противоопухолевого иммунитета: макрофаги, НК-клетки, NKT-клетки, $\gamma\delta$ T-клетки, CD8⁺T-клетки.

Результатами 1-й стадии могут быть:

- полная элиминация (благоприятный исход);
- частичная (жизнеспособность опухоли сохраняется, но она не прогрессирует и не метастазирует).

2-я стадия. Равновесие между активностью опухоли и иммунной системой («балансирование»)

При частичной элиминации опухолевые клетки могут находиться в «дремлющем» состоянии или продолжать эволюционировать (ДНК-мутации, изменение экспрессии генов) без прогрессии. Результатами «балансирования» являются:

- контроль над опухолевой прогрессией и формирование дремлющей опухоли;
- селекция опухолевых клонов, устойчивых к иммунным механизмам, или супрессирующих иммунный ответ, при этом имеется высокий риск опухолевой прогрессии.

3-я стадия. Избегание опухолью иммунных механизмов защиты (ускользание из-под иммунологического надзора, патологическая толерантность)

Иммунная система прекращает сдерживание роста опухоли и даже способствует ее дальнейшему развитию. Результатами являются инвазивный опухолевый рост (опухолевая прогрессия) и метастазирование.

Механизмы ускользания опухолей из-под контроля иммунной системы могут быть обусловлены свойствами самих опухолевых клеток или свойствами *опухолевого микроокружения* (*tumor microenvironment*). Опухолевое микроокружение – это сложная сеть опухолевых, иммунных, сосудистых и стромальных клеток, характеризующаяся ремоделированием экстрацеллюлярного матрикса, иммуносупрессией и гипоксией вследствие измененной васкуляризации. *Супрессивные свойства опухолевого микроокружения* могут быть обусловлены следующими факторами:

- увеличение численности pTreg (CD4+CD25^{hi}FoxP3+) в опухолевом микроокружении;
- инфильтрация опухоли иммуносупрессорными миелоидными клетками (MDSC);
- секреция ингибиторных молекул клетками опухолевого микроокружения, супрессорных цитокинов (TGF- β , IL-10) и ферментов (индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO));
- нарушение ответа иммунокомпетентных клеток на цитокины.

Опухолевое микроокружение способствует росту, инвазии и метастазированию опухолей.

Супрессивные свойства опухоли могут проявляться в результате изменения гено- и фенотипических характеристик непосредственно опухолевых клеток, приводящих к снижению иммуногенности. Для большинства злокачественно трансформированных клеток характерны следующие особенности:

- низкая экспрессия опухолевых антигенов;
- низкая степень экспрессии дифференцировочных антигенов и белков гистосовместимости (HLA);
- модуляция мембранных антигенов опухолевых клеток;
- растворимые формы мембранных антигенов;
- отсутствие экспрессии или слабая экспрессия костимуляторных молекул CD80+ и CD86+;
- экспрессия ингибиторных молекул (TGF- β , IL-10, IL-4, PGE2, CTLA-4, PD-1, LAG-3, Tim-3) и снижение экспрессии рецепторов к ингибирующим факторам роста;
- повышенная экспрессия антиапоптотических молекул.

Методы иммунодиагностики, которые используются в онкологии для оценки состояния иммунной системы пациентов, для фенотипирования опухолевых клеток и для выявления сывороточных онкоспецифических маркеров, представлены в таблице 24.

Онкоспецифические маркеры – это белки, которые синтезируются и секретируются в значительно больших количествах опухолевыми клетками по сравнению с нормальными. Для солидных опухолей большинства локализаций подобраны 2–5 опухолевых маркеров. Следует отметить, что повышенная концентрация этих белков в крови может наблюдаться и при некоторых воспалительных процессах, поэтому их использование рационально для динамического наблюдения за пациентом после радикально проведен-

ного лечения – с целью раннего выявления субклинических рецидивов и контроля эффективности терапии.

Таблица 24

Онкоспецифические маркеры

<i>Онкопатология</i>	<i>Онкоспецифический маркер</i>
1. Рак молочной железы	СА 15-3, СЕА, гормоны (пролактин, эстрадиол)
2. Опухоли яичников	СА 125, НЕ-4, ХГЧ, эстрадиол
<i>Онкопатология</i>	<i>Онкоспецифический маркер</i>
3. Рак предстательной железы	PSA
4. Первичный рак печени	AFP, СЕА, СА 19-9, ферритин
5. Рак пищевода	SCC, СЕА
6. Рак желудка	CA72-4, СЕА, СА 19-9
7. Рак поджелудочной железы	CA19-9, СЕА, NSE
8. Рак кишечника	СА 19-9, СЕА, Tumor M2-PK (кал)
9. Рак мочевого пузыря	UBC (моча), Cyfra-21-1
10. Рак почки	Tumor M2-PK
11. Рак легкого	
– мелкоклеточный	NSE
– немелкоклеточные	Cyfra-21-1, SCC
12. Меланома	S100
13. Нейроэндокринные	NSE
14. Онкогематологические	β_2 -микроглобулин

СЕА – раково-эмбриональный антиген, НЕ-4 – человеческий эпидермальный белок-4, AFP – α -фето-протеин, NSE – нейроспецифическая энолаза, Cyfra-21-1 – фрагмент цитокератина 19, UBC – Urinary Bladder Cancer, SCC – плоскоклеточная карцинома, Tumor M2-PK – опухолевая М-2 пируваткиназа

Идентификация ключевых иммунных клеток и молекул, вовлеченных в динамические взаимоотношения между опухолью и иммунной системой, необходима для разработки и внедрения новых диагностических и прогностических критериев, а также новых терапевтических подходов.

Все опухоли подразделяются на доброкачественные и злокачественные. Для злокачественных опухолей характерны клеточная атипия, склонность к инвазивному росту и метастазированию. Заболеваемость злокачественными опухолями в мире составляет в среднем 200 на 100 тыс. населения, при этом наблюдается её неуклонный рост. Смертность от онкопатологии на 2–3 местах. Чаще других локализаций встречаются: у мужчин – рак предстательной железы и лёгких, у женщин – рак молочных желёз.

Клиническая картина зависит от морфологического типа опухоли, её локализации, стадии развития, возраста больных. Среди общих симптомов характерны похудание, немотивированная слабость, длительный субфебрилитет, кровянистые выделения, хроническая анемия, а также, в зависимости от локализации, видимое уплотнение либо нарушение функций внутренних органов за счёт роста опухоли.

Лечение. С целью определения стратегии и тактики лечения используется классификация TNM:

T – tumor;

T₀ – нет клинического выявления опухоли;

T_{is} – карцинома «in situ» («рак на месте»), не прорастающая базального слоя эпителия;

T₁₋₄ – различная степень роста первичного ракового очага. Для каждого из органов существует отдельная расшифровка каждого из индексов;

T_x – первичный очаг не выявлен, а метастазы определяются (временный критерий);

N – nodulus;

N_x – точно не известно наличие регионарных метастазов (чаще в лимфоузлы), поскольку исследования не проводились;

N₀ – регионарных метастазов (чаще в лимфоузлы) не обнаружено даже при проведении исследования;

N₁₋₃ – разная степень регионарных метастазов;

M – metastasis;

M_x – точно не известно наличие отдалённых метастазов, поскольку исследования не проводилось;

M₀ – отдалённых метастазов не обнаружено даже при проведении исследования;

M₁ – отдалённые метастазы выявлены.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что **иммунотерапия** злокачественных новообразований обязательно должна сочетаться с другими видами терапии (хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия), которые позволяют уменьшить размеры опухоли и сделать ее более иммуногенной.

Иммунотерапевтические стратегии, предложенные в последние три десятилетия, включают в себя следующие подходы:

– цитокиноterapia (препараты интерферонов, IL-2);

- клеточная терапия (стволовые кроветворные клетки) и адаптивный Т-клеточный перенос (генетическая или лекарственная модификация *in vitro* аутологичных Т-клеток с целью усиления функциональной активности и возвращение их пациенту);
- таргетная терапия (препараты на основе использования моноклональных антител к опухолевым антигенам);
- блокада «контрольных иммунных точек» (моноклональные антитела, блокирующие коингибиторные молекулы CTLA-4, PD-1, LAG-3, TIM-3 и др.);
- противораковые вакцины (лечебные и профилактические).

Цитокиноterapia наиболее эффективна при лечении метастатической меланомы и почечно-клеточного рака. *Клеточная терапия*, основанная на трансплантации аллогенных стволовых гемопоэтических клеток и адаптивном Т-клеточном переносе, используется в лечении гематологических опухолей и злокачественной меланомы. *Моноклональные антитела* против опухолевых антигенов применяют в комплексной терапии лимфом, рака молочной железы, колоректального рака, а моноклональные антитела к ингибиторным молекулам – у пациентов с меланомой, раком почки, раком легкого. *Противоопухолевые вакцины* используются в лечении больных меланомой, раком молочной железы, яичника, предстательной железы, колоректальным раком. В частности, с целью приготовления *дендритно-клеточных вакцин (dendritic cell-based vaccines)* используются либо аутологичные раковые лизаты, либо молекулы HLA I в ассоциации с раковыми пептидами, либо трансфекция РНК, ответственной за трансляцию раковых антигенов. Затем вакцины созревают, чтобы дендритные клетки стали полноценными антигенпредставляющими клетками. Введение дендритно-клеточных вакцин осуществляется интрадермально, внутривенно или внутрь лимфатических узлов. Однако в этой технологии остаются некоторые нерешённые проблемы.

Основные усилия при разработке новых иммунотерапевтических стратегий направлены на исследование взаимоотношений между опухолью и иммунной системой в опухолевом микроокружении. Для достижения максимальной эффективности иммунотерапия злокачественных новообразований должна сочетать методы, повышающие специфический противоопухолевый иммунный ответ с одновременным снижением активности супрессорных влияний в опухолевом микроокружении.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Хаитов, Р.М. Иммунология: учебник / Р.М. Хаитов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 496 с.

Дополнительная

1. Иммунология. Практикум: учебное пособие / под ред. Л.В. Ковальчука, Г.А. Игнатъевой, Л.В. Ганковской. – 2012. – 176 с. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
2. Клиническая иммунология и аллергология [Электронный ресурс]: учебное пособие для студентов медицинских вузов / под ред. В.В. Климова. – Сибирский медицинский университет (Томск). – 2-е изд., доработ. – Томск: Печатная мануфактура, 2008. – 212 с. – Режим доступа: <http://ssmu.immunology.sibhost.ru>
3. Ярилин, А.А. Иммунология [Электронный ресурс]: учебник / А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
4. Klimov, V.V. From Basic to Clinical Immunology / V.V. Klimov. – Springer, 2019. – 377 p.

Учебное издание

**Наталья Сергеевна Кошкарова
Андрей Владимирович Климов
Владимир Васильевич Климов
Валентина Сергеевна Свиридова**

РУКОВОДСТВО ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ И АЛЛЕРГОЛОГИИ

Учебное пособие

Иллюстрации В.В. Климов

Издательство СибГМУ
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
тел. +7 (3822) 901–101, доб. 1760
E-mail: otd.redaktor@ssmu.ru

Редактор Е.В. Антошина
Технический редактор О.В. Коломийцева
Верстка, обложка С.Б. Гончаров

Подписано в печать 27.12.2021 г.
Формат 60x84 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Гарнитура «Times». Печ. лист. 15. Авт. лист. 9
Тираж 200 экз. Заказ № 43

Отпечатано в Издательстве СибГМУ
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2
E-mail: lab.poligrafii@ssmu.ru