

Министерство здравоохранения и социального развития
Российской Федерации

Государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

УТВЕРЖДЕНО

Решением Ученого Совета

ГБОУ ДПО РМАПО

Минздравсоцразвития России

«20» сентября 2011 г.

Л.А. Горячкина, Е.П. Терехова

**ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Учебное пособие для врачей

Москва 2012

ББК 53 УДК 616-056.43-07

Организация-разработчик – ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития России

(ректор – академик РАМН, профессор Л.К. Мошетова)

Авторский коллектив:

Л.А. Горячкина – к.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической аллергологии

Е.П. Терехова – к.м.н., ассистент кафедры клинической аллергологии

Принципы диагностики аллергических заболеваний: Учебное пособие для врачей.–
М.: РМАПО. – 2012. – 50 с.

Аннотация

Учебное пособие посвящено актуальной проблеме – диагностике аллергических заболеваний. Представлены особенности аллергологического анамнеза, дана подробная характеристика этапов обследования при atopических заболеваниях. Особое внимание уделено постановке кожных тестов с аллергенами и специфических и неспецифических провокационных тестов. Изложены современные лабораторные методы диагностики аллергических заболеваний.

Учебное пособие предназначено для врачей аллергологов-иммунологов, пульмонологов, терапевтов и может быть использовано в аллергологических, пульмонологических, терапевтических отделениях больниц и поликлиник.

Библиограф.: 29

ББК 53

УДК 616-056.43-07

Рецензенты: доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой
гастроэнтерологии ГБОУ ДПО РМАПО
Минздравсоцразвития России

И.Д. Лоранская

доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии
Российского государственного медицинского
университета имени Н.И. Пирогова

Е.А. Колганова

Главный аллерголог-иммунолог
Департамента здравоохранения г. Москвы,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры
клинической иммунологии и аллергологии ФППО
Московского государственного медицинского
университета имени И.М. Сеченова
Минздравсоцразвития России

И.В. Сидоренко

Авторские права сохраняются за разработчиком, в связи с этим перепечатка и тиражирование учебного пособия могут быть осуществлены только при соответствующем согласовании.

ISBN 978-5-7249-1593-9

©Российская медицинская академия
последипломного образования, 2012

Введение

Аллергические заболевания с каждым годом привлекают все более пристальное внимание врачей разных специальностей. Несмотря на то, что аллергические заболевания известны человечеству более двух с половиной тысяч лет, в современном мире проблемы, связанные с вопросами диагностики аллергопатологии, остаются весьма актуальными. Широкая распространенность аллергических заболеваний (более 20% населения планеты) превратила проблему аллергии в глобальную медико-социальную проблему. По социально-экономическому ущербу, влиянию на уровень здоровья и качество жизни пациентов аллергические заболевания вышли в число первых трех патологий в структуре болезней человека. Аллергию называют «болезнью цивилизации». В высокоразвитых странах процент лиц, страдающих аллергией (преимущественно среди молодого населения), значительно выше, чем в странах развивающихся.

Учитывая ежегодный рост аллергопатологии, регистрируемый повсеместно (до 40% больных аллергией в популяции, каждый третий житель планеты страдает аллергическим ринитом и каждый десятый – бронхиальной астмой), можно говорить об эпидемии аллергии, которая охватила большинство стран мира в конце прошлого века и имеет тенденцию к росту в XXI веке.

Как показали исследования за последние 30 лет, распространенность аллергических заболеваний повсеместно удваивается каждые 10 лет. Высокая распространенность и гиподиагностика аллергических заболеваний, их социально-экономическое влияние на жизнь общества и каждого пациента обуславливают необходимость постоянного обновления знаний врачей-специалистов: аллерголога и иммунолога, пульмонолога, а также врача общей практики об основных принципах диагностики аллергических заболеваний.

Все основные методы специфической аллергологической диагностики можно разделить на четыре группы:

1. Аллергологический анамнез.
2. Кожные аллергические тесты.
3. Провокационные аллергические тесты.
4. Лабораторные исследования.

Аллергологический анамнез

Аллергологический анамнез – один из основных методов диагностики аллергических заболеваний.

Цель аллергологического анамнеза:

1) выявить всю совокупность бытовых и профессиональных контактов с аллергенами, ответственными за развитие аллергического заболевания, и на основании этого выбрать группу аллергенов для тестирования;

2) установить возможную наследственную предрасположенность к возникновению аллергического заболевания;

3) выявить возможные вторичные экзогенные и эндогенные факторы, влияющие на течение заболевания (климатические, погодные, физические факторы, психогенные, эндокринные и др.). Такая детализация даёт возможность включить в комплекс мероприятий, помимо основной специфической терапии, ряд неспецифических средств и методов, воздействующих на вторичные звенья патогенетической цепи.

Схема аллергологического анамнеза, используемая в нашей стране, разработана в Научно-исследовательской аллергологической лаборатории Академии Медицинских Наук СССР.

Схема аллергологического анамнеза

1. Аллергические заболевания в семье в прошлом и настоящем:

а) у отца и его родственников _____

б) у матери и её родственников _____

в) у братьев и сестёр _____

г) у детей больного _____

2. Перенесенные ранее аллергические заболевания (перечислить)

3. Реакции на введение сывороток и вакцин (какие, когда) _____

4. Реакции на введение различных медикаментов (какие, когда) _____

5. Сезонность заболевания _____

6. Влияние климата на течение заболевания _____

7. Влияние погоды и физических факторов (охлаждение, перегревание и т.д.) _____

8. Влияние физических нагрузок, отрицательных эмоций и др. _____
9. Связь с простудными заболеваниями (катарами верхних дыхательных путей, ангинами, бронхитами, воспалением лёгких и др.) _____
10. Связь заболевания с менструацией, кормлением ребёнка, беременностью, родами _____
11. Где и когда чаще всего возникают приступы болезни (или ухудшение состояния) – дома, на работе, на улице, в лесу, поле и т.д., днём, ночью _____
12. Влияние на течение заболевания различных пищевых продуктов, напитков, алкоголя, косметических средств, средств от насекомых, пыли, запахов и т.д., контакта с различными животными, одеждой, постельными принадлежностями _____
13. Жилищная обстановка (дом – каменный, деревянный и т.д.), отопление, сырость, ковры, мягкая мебель, книги, спальные принадлежности, животные, аквариумные рыбы и др. _____
14. Условия работы и её изменения на протяжении жизни, наличие профессиональных вредностей _____

Правильно собранный анамнез позволит не только выяснить характер заболевания, но и предположить его этиологию, т.е. выявить предположительный аллерген или группу аллергенов, вызывающих заболевание, и выставить предварительный диагноз.

Аллергологический анамнез обязательно собирается после общего анамнеза, так как решать вопрос о возможности и объёме аллергологического обследования и лечения можно только с учетом общего состояния больного, наличия сопутствующих заболеваний и т.д. Необходимо обратить внимание на некоторые пункты аллергологического анамнеза, чтобы подчеркнуть их значение в этиологическом диагнозе заболевания.

При сборе анамнеза обращается особое внимание на наследственную предрасположенность: выясняется наличие у близких родственников таких заболеваний, как бронхиальная астма, аллергический ринит (персистирующая или интермиттирующая форма), крапивница, ангиоотёк, атопический дерматит, непереносимость пищевых продуктов или лекарственных средств, химических или биологических препаратов. Известно, что у больных, страдающих аллергическими

заболеваниями, отягощенный аллергологический анамнез (т.е. наличие у родственников аллергических заболеваний) встречается в 30-70% случаев.

Лекарственная аллергия. Правильно собранный анамнез позволяет заподозрить развитие аллергической реакции на лекарство, обосновать последующие этапы аллергологического обследования. У пациентов с лекарственной аллергией необходимо обратить внимание на следующие моменты:

- Выяснить, какие лекарства применял пациент до появления нежелательной реакции. Учитывают все препараты, в том числе и ранее применявшиеся и не вызывавшие нежелательных реакций.
- Уточнить время, прошедшее между приемом медикаментов и возникновением реакции.
- Узнать продолжительность лечения препаратами и пути их введения.
- Расспросить о клинических проявлениях нежелательной реакции и сопоставить их с проявлениями разных форм лекарственной аллергии.
- Выяснить продолжительность нежелательной реакции; прекратилась ли реакция после отмены препарата; чем больной купировал нежелательную реакцию.
- Собрать аллергологический анамнез больного (наличие сопутствующих аллергических заболеваний, ранее отмечавшиеся аллергические реакции на другие лекарственные препараты сходной или другой химической группы, непереносимость пищевых продуктов) и семейный аллергологический анамнез.
- Выяснить сопутствующие заболевания у пациента, которые могут иметь значение в формировании истинной или псевдоаллергической реакции на лекарственные препараты.

Лекарственная аллергия может иметь разнообразные клинические проявления. При наличии у больного указаний на непереносимость медикаментов следует помнить о следующих закономерностях:

1. Аллергические реакции возникают у небольшого числа больных (примерно у 2-3% взрослых, получавших препарат).

2. Лекарственная аллергия может развиваться только в том случае, если больной сенсibilизирован данным препаратом или средством, имеющим с ним общие антигенные детерминанты. Её развитие вызывают те медикаменты, которые пациент получал ранее. Исключение составляют случаи латентной сенсibilизации (употребление пищи, содержащей антибиотики, наличие грибковых заболеваний кожи и её придатков).
3. Как правило, сенсibilизация к лекарствам развивается в течение длительного времени (недели и месяцы). Однако у больных аллергическими заболеваниями она может появляться через 7-8 дней приема препарата. Наиболее часто гиперчувствительность развивается при парентеральном введении лекарств.
4. Лекарственная аллергия не напоминает фармакологического действия препаратов.
5. Аллергическая реакция не зависит от дозы препарата и может возникать от его минимального количества.
6. Лекарственная аллергия проявляется классическими симптомами аллергических заболеваний (крапивница, ангиоотёк, анафилактический шок, бронхиальная астма и др.).

Пыльцевая аллергия. Клиническими проявлениями сенсibilизации к *пыльцевым аллергенам* являются бронхиальная астма, аллергический ринит, конъюнктивит, реже крапивница, ангиоотёк, атопический дерматит.

Анамнестические признаки пыльцевой аллергии:

1. Сезонность обострений (появление признаков болезни в теплое время года – весной, летом, осенью в период пыления растений). Особенно важно установить точную дату начала и конца заболевания и сопоставить эти сведения с картой цветения растений данной области или края.
2. Сочетание у больного аллергического ринита, конъюнктивита и бронхиальной астмы.
3. Метеозависимость – ухудшение самочувствия больных в сухую, ветреную погоду, когда создаются наилучшие условия для распространения пыльцы, и улучшение состояния в дождливую погоду, когда концентрация пыльцы в воздухе уменьшается.

4. Выраженное улучшение при смене географической зоны в период обострения.
5. Перекрестная пищевая сенсibilизация (в 40% случаев) и непереносимость фитопрепаратов. В этом случае заболевание может приобретать круглогодичное течение.

Бытовая аллергия (домашняя, библиотечная пыль, пироглифидные клещи) наиболее часто вызывает развитие бронхиальной астмы и персистирующей формы аллергического ринита, конъюнктивита, реже крапивницы и атопического дерматита.

Анамнестические признаки бытовой аллергии:

1. Круглогодичное течение заболевания с обострениями в холодное время года (осенью, зимой, ранней весной). Это связано с тем, что в этот период повышается насыщенность пылью жилищ и увеличивается численность в них клещей.
2. Эффект элиминации, заключающийся в уменьшении или исчезновении симптомов болезни, когда больные находятся вне домашней обстановки (в больнице, на даче, в командировке, в отпуске и т.д.).
3. Обострения во время уборки в квартире, при пребывании в старых деревянных домах, чуланах, при контакте со старой мебелью.
4. Появление симптомов ночью, особенно в первую её половину. Причиной этого является тесный контакт больных с аллергенами из постельных принадлежностей.

Эпидермальная аллергия. Клиническими проявлениями сенсibilизации к аллергенам животных являются бронхиальная астма, аллергический ринит, конъюнктивит, реже экзогенный аллергический альвеолит, крапивница, атопический дерматит.

Особенности аллергологического анамнеза при эпидермальной аллергии:

1. Круглогодичная симптоматика при наличии животного в доме.
2. Эпизодические обострения при посещении квартир, а также других помещений (цирк, живой уголок, виварий, конюшни), где содержат животных.
3. Выраженное улучшение (через недели!) при удалении животного из дома.

4. При профессиональном контакте с животными ухудшение симптоматики в рабочие дни и улучшение в выходные, а также во время отпуска.
5. Клинические проявления могут возникать при ношении одежды из шерсти и меха.
6. Непереносимость препаратов, содержащих белки животных (гетерологичные сыворотки, иммуноглобулины и т.д.).

Грибковая аллергия. Грибковые аллергены наиболее часто вызывают развитие бронхиальной астмы, аллергического ринита, конъюнктивита, реже экзогенного аллергического альвеолита, крапивницы и ангиоотёка.

Особенности аллергологического анамнеза при грибковой аллергии:

1. Ухудшение состояния во влажную погоду, а также при посещении подвалов, погребов, зернохранилищ или силосных ям, пивоварен, складов пищевых продуктов и других сырых и плохо проветриваемых помещений, при контакте с лежалыми листьями, заплесневевшим сеном.
2. Непереносимость дрожжесодержащих продуктов (пива, кваса, сухих вин, молочнокислых продуктов и антибиотиков пенициллинового ряда).
3. Сезонное или круглогодичное течение болезни, что связано с особенностями грибов, вызывающих её развитие. Известно, что концентрация грибов *Alternaria*, *Cladosporium*, *Candida* увеличивается весной, летом и в начале осени. Поэтому самочувствие больных ухудшается в теплое время года. Количество грибов рода *Penicillium* и *Aspergillus* в воздухе остается высоким в течение всего года. У сенсibilизированных больных отмечается круглогодичное течение болезни.
4. Улучшение самочувствия в географических зонах с сухим климатом (во время отпуска, командировок).
5. Профессиональный контакт с грибами (работники птицеферм, пищевой, фармацевтической промышленности, вивариев и др.).
6. Наличие очагов грибковой инфекции (онихомикозы, грибковый дисбактериоз и др.).

Пищевая аллергия. Проявлениями пищевой аллергии чаще всего являются заболевания пищеварительной системы (аллергический стоматит, хейлит, гастрит, колит, гастроэнтерит, синдром раздраженной кишки), кожи (атопический дерматит,

крапивница, ангиоотёк) и реже – органов дыхания (аллергический ринит, бронхиальная астма). В случае выраженной сенсibilизации возможен анафилактический шок.

Особенности аллергологического анамнеза при пищевой аллергии:

1. Появление или прогрессирование симптомов заболевания после приема пищи (через несколько минут или часов). Иногда реакция может возникать от запахов пищи (например, рыбы).
2. Сочетание аллергических заболеваний кожи (атопического дерматита, хронической рецидивирующей крапивницы, ангиоотёка) и бронхиальной астмы.
3. Наличие хронических заболеваний органов пищеварения (хронического гастрита, холецистита, панкреатита, колита, дисбактериоза кишечника и др.).

Большое значение для диагностики пищевой сенсibilизации имеет ведение больными пищевого дневника.

Промышленные аллергены. Промышленные аллергены наиболее часто вызывают развитие профессиональной бронхиальной астмы, ринита, экзогенного аллергического альвеолита, аллергического контактного дерматита.

При сборе анамнеза у больного с подозрением на профессиональную аллергию следует обратить внимание на санитарно-гигиенические условия рабочего места пациента и его профмаршрут.

Особенности аллергологического анамнеза при профессиональной аллергии:

1. Как правило, болезнь развивается после определенного латентного периода, необходимого для формирования сенсibilизации (период экспозиции). Его продолжительность зависит от характера профессиональных вредностей и соблюдения техники безопасности на рабочих местах. Время экспозиции может составлять от нескольких месяцев (соли платины) до нескольких лет (изоцианиды, канифоль и др.).
2. Эффект элиминации, заключающийся в улучшении состояния больного после прекращения действия производственных факторов (отпуск, командировка, госпитализация, выходные дни и т.д.).
3. Синдром реэкспозиции, характеризующийся появлением симптомов болезни при возобновлении работы (например,

симптом «понедельника» – ухудшение состояния после выходных дней).

Важное значение в диагностике аллергических заболеваний имеет оценка реакции на неспецифические раздражители: как реагирует пациент на воздействие табачного дыма, запахов краски, дезодорантов, духов и одеколона, лака для волос, инсектицидов?; какое влияние на течение заболевания оказывают метеорологические факторы, психоэмоциональное состояние, физическая нагрузка? Ответы на эти вопросы могут оказать существенную помощь в постановке диагноза.

При сборе анамнеза обязательно следует оценить тяжесть заболевания. Поскольку определяющим моментом при назначении фармакотерапии служит выраженность клинических проявлений заболевания, важным критерием в оценке степени тяжести заболевания может явиться информация о применяемых больным препаратах и дозах. Полезную информацию о тяжести течения заболевания можно получить, оценив количество пропущенных в связи с болезнью рабочих дней или пропущенных занятий в школе, а также количество дней госпитализации.

Кожные аллергические тесты

Кожные тесты – это диагностический метод выявления специфической сенсибилизации организма путем введения через кожу аллергена и оценки величины и характера развившегося при этом отека или воспалительной реакции.

Кожные аллергические пробы являются наиболее распространенным, простым по технике выполнения, достаточно специфичным и безопасным методом специфической диагностики аллергических заболеваний.

При правильном выполнении и адекватной интерпретации кожные пробы с высококачественными, стандартизированными аллергенами (необходимо применение всех аллергенов, встречающихся в соответствующем регионе) являются высокоэффективным методом диагностики. В связи с этим кожные пробы считают первичным методом диагностики аллергии, который проводится специально обученными специалистами.

Существует несколько технических модификаций кожного тестирования: пробы уколом (prick-test), скарификационные,

внутрикожные пробы, аппликационные (эпикутаные, patch-tests) пробы. Выбор метода кожного тестирования зависит от:

- 1) вида заболевания;
- 2) предполагаемого типа аллергической реакции;
- 3) предполагаемой групповой принадлежности аллергена.

При повышенной чувствительности к простым химическим веществам, некоторым медикаментам, выражающейся клинически контактным дерматитом, диагностическое значение имеют только аппликационные пробы.

При поллинозе, бронхиальной астме, аллергическом рините, крапивнице и ангиоотёке, при которых анамнестически предполагается чувствительность к аллергенам небактериального происхождения, следует начинать исследование с проб уколом или скарификационных проб. Только после получения отрицательных или сомнительных результатов, при условии положительных данных в анамнезе проводят внутрикожные пробы.

Для диагностики повышенной чувствительности к аллергенам грибкового происхождения (отечественные аллергены) проводят внутрикожные пробы.

Показанием к проведению кожных тестов являются данные анамнеза, указывающие на причинную роль того или иного аллергена или группы аллергенов в развитии заболевания.

Противопоказания для кожного тестирования:

1. Обострение основного заболевания.
2. Острые интеркуррентные инфекции (острые респираторные заболевания, ангины, пневмония и др.).
3. Тяжелое течение астмы ($ОФВ_1 < 70\%$ на фоне адекватной фармакотерапии).
4. Обострение очагов хронической инфекции, активная фаза хронических инфекционных заболеваний (туберкулез, сифилис, бруцеллез и др.).
5. Декомпенсированные заболевания внутренних органов (печени, почек, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, крови и др.).
6. Аутоиммунные болезни (системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит, дерматомиозит и др.).
7. Злокачественные новообразования.
8. Психические заболевания.
9. Беременность и лактация.

10. Синдром приобретенного иммунодефицита.

Не рекомендуется проведение аллергологического обследования в полном объеме детям до 3-летнего возраста.

Следует воздержаться от постановки кожных тестов у больных в период лечения стероидными гормонами, бронхоспазмолитическими средствами и антигистаминными препаратами (эти медикаменты могут снижать кожную чувствительность), а также после острой аллергической реакции, так как в этот период пробы могут оказаться отрицательными за счет истощения кожно-сенсibiliзирующих антител.

Аппликационные кожные тесты (синонимы: накожные, эпикутаные, patch-тесты) используют для диагностики контактного аллергического дерматита и фотоаллергических реакций. В последние годы обсуждается возможность их использования у больных атопическим дерматитом. Аппликационные тесты – золотой стандарт диагностики контактного аллергического дерматита. Техника выполнения этих тестов была стандартизована Североамериканской группой экспертов. Антиген должен быть растворен в вазелине или воде в концентрации, которая не вызывает резкое раздражение, но достаточна, чтобы вызвать специфический ответ.

Механизм реакции заключается в том, что нанесенный на кожу больного аллерген взаимодействует с Т-лимфоцитами и антиген-презентирующими клетками (клетками Лангерганса и макрофагами). При наличии сенсibiliзации это приводит к развитию воспаления, выраженность которого оценивается по специальной шкале (см. ниже).

При проведении аппликационных проб должны соблюдаться следующие принципы:

- тестируемые вещества должны быть в жидком виде и в соответствующем разведении;
- тестирование проводится только в период ремиссии дерматита, желательно спустя 1 месяц после обострения;
- тестирование проводится на коже верхней трети спины, живота или внутренней поверхности предплечья;
- тесты оставляют на 24 часа.

Аппликационные тесты не проводятся детям, беременным и кормящим матерям.

Для проведения теста обычно используют участки не поврежденной дерматитом кожи внутренней поверхности предплечья, спины или живота. Кожу обрабатывают 70% спиртом. После того как кожа высохнет, на её поверхность накладывают квадратный кусок марли размером 1 см², смоченный раствором аллергена, сверху его накрывают квадратом из полиэтилена 3 см² и фиксируют тонкими полосками лейкопластыря. Одновременно с испытуемым раствором таким же образом в качестве контроля ставят пробу с растворителем или физиологическим раствором. Раствор тестируемого аллергена подбирают таким образом, чтобы он не вызывал раздражения кожи у здорового человека. Тесты оставляют на 24 часа. Пациенты должны держать область теста сухой в течение всего периода тестирования. Они также должны избегать действий, приводящих к потоотделению в местах теста. Рекомендуется избегать загорелых участков кожи для постановки аппликационных тестов из-за вероятности развития ложноотрицательных результатов вследствие возможной транзиторной иммуносупрессии в облученной коже ультрафиолетовым излучением. Пациента необходимо предупредить о возможном зуде и жжении, которые могут в некоторой степени беспокоить его в месте контакта с антигеном. В некоторых случаях приходится удалять аппликационные тесты раньше 24 часов из-за выраженных реакций зуда и жжения у особенно чувствительных пациентов, а остатки тестируемого вещества удаляют с поверхности кожи спиртом.

Если воспалительная реакция возникает в течение первого или двух часов, сопровождается жжением, зудом и быстро уменьшается после удаления тестируемого агента, это свидетельствует о простом ирритантном дерматите.

Через 24 часа аллерген удаляют и результаты читают спустя 20 минут, необходимых, чтобы ушла неспецифическая реакция раздражения. Дополнительная оценка проводится через 12, 24, 48, 72, 96 и 120 часов после постановки тестов (табл.1).

Таблица 1. Шкала для оценки аппликационных кожных тестов с аллергенами

Обозначение реакции	Условные обозначения	Описание реакции
Отрицательная	–	Изменения кожи отсутствуют
Сомнительная	±	Небольшая эритема без отека
Слабо положительная	+	Эритема в месте аппликации
Положительная	++	Эритема, отек
Резко положительная	+++	Эритема, отек, небольшая везикуляция
Очень резко положительная	++++	Эритема, отек, выраженная везикуляция, иногда изъязвления

Только в случае 2+ и 3+ реакции вероятно наличие контактной аллергии. Существуют определенные осложнения при проведении аппликационных тестов. При высокой степени сенсibilизации может развиваться 4+ реакция с появлением буллезных высыпаний и язв в месте контакта. Иногда может быть обострение контактного аллергического дерматита, спровоцированное patch-тестами. Выраженный кожный синдром («angry back» – раздраженная спина, если тест проводится на спине) – состояние гиперреактивности, индуцированное дерматитом на других частях тела или резко положительными аппликационными тестами на спине. Кроме этого теоретически возможно развитие сенсibilизации во время проведения аппликационного теста, но это происходит крайне редко. Появление реакции спустя 7 дней и позже в месте постановки тестов может быть симптомом такой сенсibilизации. Однако неомидин сульфат и парафенилендиамин иногда также вызывают такие поздние отсроченные реакции. Возможно развитие гиперпигментации места patch-теста в течение заживления, особенно при выраженных положительных реакциях. Заживление происходит довольно длительно: от 5 до 14 (а иногда и дольше)

дней. Рафинированная пыль никеля, сульфит никеля и формальдегид – известные канцерогенные вещества. Сульфат никеля, дихромат калия, дихлорид кобальта, эпоксидная смола и тиурам – подозреваемые канцерогенные вещества. В настоящее время неизвестны потенциальные эффекты использования очень низких концентраций этих веществ для однократных или повторных аппликационных тестов. Неизвестна также безопасность и эффективность повторного аппликационного тестирования. Существует опасность повышения чувствительности или увеличения реактивности к одному или нескольким аллергенам в результате ретеста. Поэтому необходимо анализировать все за и против повторного тестирования.

В настоящее время разрабатываются лабораторные тесты для диагностики контактной гиперчувствительности, хотя известны они с 1960-х годов. Преимущества этих тестов заключаются в том, что исключаются риски, связанные с контактом антигена с кожей больного. Тест пролиферации лимфоцитов, тест торможения миграции лимфоцитов, определение цитокинов после воздействия антигена на выделенные от больного лимфоциты – все эти методы пока не стандартизованы и не могут быть рекомендованы для клинического использования. Они требуют дополнительных исследований по определению их корреляции с аппликационными тестами.

За рубежом используют стандартизированные тест-системы. Они изготавливаются из полиэфирной пленки с введенными в гидрофильный полимер аллергенами. Когда полоски прикрепляют к коже, пот размягчает пленку и способствует выделению аллергенов. Широко применяются специальные камеры из инертных материалов (например, Finn Chamber), которые позволяют точно локализовать место введения аллергена.

В нашей стране были зарегистрированы липкие пластины «Аллертест» (Nicomed) для диагностики аллергического контактного дерматита, состоящие из 2 пластин, каждая из которых содержит по 12 аллергенов. Методика постановки аппликационных тестов с помощью пластин «Аллертест» описана в сопроводительной инструкции к набору. Однако этого набора аллергенов недостаточно, учитывая, что 3700 агентов окружающей среды могут вызвать развитие контактного аллергического дерматита. Эти стандартные наборы позволяют диагностировать

контактный аллергический дерматит только у 20-50% больных. Необходимые дополнительные антигены готовятся самостоятельно в соответствующих разведениях.

Однако следует помнить о том, что самостоятельно приготовленные и нестандартизированные растворы аллергенов могут привести как к ложноположительным, так и к ложноотрицательным результатам.

В нашей стране пока нет стандартного набора аллергенов для аппликационных тестов, поэтому все аллергены готовятся самостоятельно врачом-аллергологом в соответствующих концентрациях. В табл. 2 приведены концентрации некоторых веществ, используемых для диагностики контактного аллергического дерматита.

Таблица 2. Концентрация веществ при проведении аппликационных тестов

Вещества	Концентрация
Бензокаин	5%
Меркаптобензотиазол	1%
Канифоль	20%
Фенилендиамин	2%
Коричный альдегид	1%
Неомицин сульфат	20%
Тиурам микс	1%
Формальдегид водный раствор	1%
Этилендиамин дигидрохлорид	1%
Кватерниум-15	2%
Ланолиновый спирт	30%
Перуанский бальзам	25%
Сульфат никеля	2,5%
Калия дихромат	0,25

Все препараты, если не указан растворитель, готовятся на основе вазелина.

Следует отметить, что топические и системные стероиды могут оказывать существенное влияние на результаты тестирования и не должны применяться в течение 2 недель перед его проведением. Прием антигистаминных препаратов на результаты аппликационного теста не влияет.

Прик-тесты, скарификационные, внутрикожные тесты с неинфекционными аллергенами используют для диагностики IgE-опосредованных аллергических реакций. Показано, при наличии специфических IgE на тучных клетках кожи они связывают поступающий аллерген, что приводит к дегрануляции мастоцитов и выделению медиаторов (основным является гистамин), которые отвечают за развитие немедленной реакции. Последняя проявляется волдырем, гиперемией и кожным зудом (триада Льюиса), которые максимально выражены через 15-20 минут после действия аллергена.

Поздняя фаза реакции обусловлена накоплением в коже клеток, участвующих в развитии воспаления (эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов, базофилов). Она появляется через 3-5 часов, достигает максимума через 6-12 часов и исчезает в течение суток. Позднюю фазу реакции не регистрируют, так как ее точное значение неизвестно.

При проведении аллергологического обследования важна стандартизация препаратов. Диагностические аллергены имеют не только активные действующие начала, но и иные компоненты, которые могут отражаться на качестве препарата. В настоящее время формируется общая стратегия стандартизации аллергенов по следующим признакам:

- суммарной аллергенной активности;
- биологической активности;
- содержанию в препарате главных аллергенов в единице массы.

Стандартизация аллергенной активности основана на тестах *in vitro*, определяющих IgE-ответ, и на тестах *in vivo* – оценка кожных тестов с учетом гистаминового эквивалента. Активность аллергенов выражают в биологических единицах на основании кожных проб, однако методы отличаются в Европе и США. Каждый производитель выражает активность в специфических единицах, которые отличаются в зарегистрированных препаратах.

Для дозирования лечебных и диагностических препаратов используют системы стандартизации:

- **Единицы Noon** – объем антигена, который экстрагирует из 1 мкг пыльцы.
- **PNU** (Protein nitrogen Unit – единица белкового азота) – единица, используемая во многих странах мира при стандартизации

аллергена. 1PNU равна 0,00001 мг белкового азота в 1 мл. Примерная эквивалентность 1PNU = 2,1 ед. Noon.

– **AU** (Allergy Units – аллергенные единицы) – система стандартизации на кожной реакции реципиента *in vivo*, выраженная диаметром эритемы (в мм), на внутрикожное тестирование аллергеном (разработана в США, рекомендована для стандартизации аллергенов FDA).

– **BU** (Biological Units – биологические единицы) – применяются в Европе. Доза аллергена измеряется в биоэквивалентных единицах, которые рассчитываются по кожной реакции при *prick*-тестировании.

– **BAU** (Bioequivalent Allergy Unit) – биоэквивалентная аллергенная единица.

– **IU** (International Unit – международная единица) – единица аллергенной активности, принятая ВОЗ.

– **IR** (Index of reactivity – индекс реактивности) – применяется при стандартизации аллергенов в Европе.

– **STU** (Specific treatment Unit) – единица активности лечебного аллергена.

Аллергены, выпускаемые в России для диагностики и лечения, стандартизируют по содержанию в препарате единиц белкового азота (PNU). Их аллергенную активность определяют при кожном тестировании на чувствительных к данному аллергену пациентах.

Прик-тесты (тесты уколом) рекомендуются для диагностики аллергии немедленного типа, поскольку они имеют высокую корреляцию с клиническими симптомами и результатами провокационных тестов. Стандартный метод – модифицированный прик-тест предложил Перус. Простота, быстрота выполнения, низкая стоимость и высокая чувствительность объясняют их важное значение. Этот метод аллергодиагностики принят везде и имеет ряд преимуществ перед скарификационными кожными пробами:

- менее травматичен;
- требует меньшей поверхности кожи;
- возможна постановка большего числа проб и при этом в организм поступает минимальное количество аллергенов;
- дает меньшее число ложноположительных реакций.

Постановку прик-тестов осуществляют на волярной поверхности предплечья, реже на спине. Для тестирования используют аллергены, содержащие 10 000 PNU в 1 мл. Одновременно рекомендуется делать не более 15 тестов. При постановке теста на предварительно обработанную 70% спиртом кожу предплечья, отступив 5 см от лучезапястного сустава, наносят каплю тест-контрольной жидкости (отрицательный контроль). Выше наносят каплю 0,01% свежеприготовленного раствора гистамина (положительный контроль) для суждения о реактивности кожи. Срок его хранения не должен превышать 6 часов. Затем на расстоянии 2 см друг от друга наносят капли тестируемых аллергенов. Для постановки прик-тестов используют специальные prick-ланцеты. Для каждого аллергена, тест-контрольной жидкости и гистамина применяют отдельный ланцет. Проводят укол в эпидермис кожи на глубину не более 1-1,5 мм через капли тест-контрольной жидкости, гистамина и капли аллергенов. Через 5-10 минут капли в месте уколов промокают стерильными ватными тампонами. Реакцию читают через 15-20 минут – измеряют диаметр волдыря и эритемы (табл. 3).

Таблица 3. Шкала для оценки результатов prick-тестов

Обозначение реакции	Условные обозначения	Описание реакции
Отрицательная	–	Волдыря нет, эритема < 1 мм
Слабо положительная	+	Волдыря нет, эритема не более 3 мм
Положительная	++	Волдырь не более 3 мм, эритема не более 5 мм
Резко положительная	+++	Волдырь 4-5 мм, эритема >5 мм
Очень резко положительная	++++	Размеры реакции, превышающие предыдущие

Скарификационные тесты. В России до настоящего времени наиболее распространен скарификационный тест. Однако следует отметить, что эксперты Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, ВОЗ и Американского Совета по

аллергии, астме и иммунологии не рекомендуют использовать скарификационные кожные тесты для диагностики IgE-опосредованных аллергических заболеваний из-за низкой воспроизводимости и риска системных реакций.

Хотя скарификационные тесты отличаются довольно высокой специфичностью, но чаще они могут давать ложноположительные реакции.

Постановку скарификационных проб осуществляют на волярной поверхности предплечья, реже на спине. Для тестирования используют аллергены, содержащие 10 000 PNU в 1 мл. Одновременно рекомендуется делать не более 15 тестов.

При постановке теста на предварительно обработанную 70% спиртом кожу предплечья, отступив 5 см от лучезапястного сустава, наносят каплю тест-контрольной жидкости (отрицательный контроль). Выше наносят каплю 0,01% свежеприготовленного раствора гистамина (положительный контроль) для суждения о реактивности кожи. Срок его хранения не должен превышать 6 часов. Затем на расстоянии 2-2,5 см друг от друга наносят капли тестируемых аллергенов. Стерильными скарификаторами, отдельными для каждого аллергена, наносят две параллельные царапины длиной до 5 мм через нанесенные капли тест-контрольной жидкости, гистамина и капли аллергенов так, чтобы не повредить кровеносные сосуды кожи. Через 5-10 минут капли в месте скарификации промокают стерильными ватными тампонами. Реакцию читают через 15-20 минут (табл. 4).

Таблица 4. Шкала для оценки скарификационных кожных проб

Обозначение реакции	Условные обозначения	Описание реакции
Отрицательная	–	Размеры такие же, как в контроле
Сомнительная	±	Гиперемия без волдыря в месте скарификации
Слабо положительная	+	Волдырь диаметром 2-3 мм, заметен только при натягивании кожи
Положительная	++	Волдырь диаметром 4-5

		мм, отчетливо виден без натягивания кожи, окружен зоной гиперемии
Резко положительная	+++	Волдырь в диаметре 6-10 мм, с гиперемией и псевдоподиями
Очень резко положительная	++++	Волдырь более 10 мм в диаметре, с гиперемией и псевдоподиями

Внутрикожные тесты с неинфекционными аллергенами проводят только в том случае, если скарификационные или прик-тесты отрицательны или сомнительны, а анамнез четко положительный. Внутрикожные пробы в 100 раз чувствительнее, чем прик-тесты и скарификационные, но менее специфичны (дают больше ложноположительных реакций). Кроме того, они могут спровоцировать нежелательные осложнения (выраженные местные и системные реакции), поэтому количество аллергенов при внутрикожном тестировании не должно превышать 2-3.

Вводимые внутрикожно аллергены должны быть разведены. Для бытовых аллергенов разведения 1:100 (100 PNU), для пылевых и эпидермальных аллергенов 1:1000 (10 PNU), так как они более активны.

Техника постановки: кожу сгибательной поверхности предплечья обрабатывают 70% спиртом, после чего туберкулиновым или инсулиновым шприцем вводят 0,02 мл разведенного аллергена. Испытуемые аллергены вводятся на расстоянии 5 см друг от друга. В качестве отрицательного контроля вводят внутрикожно 0,02 мл тест-контрольной жидкости и положительного контроля скарификационно 0,01% раствор гистамина. Реакцию оценивают через 15-20 минут (табл. 5).

Таблица 5. Шкала для оценки результатов внутрикожных проб

Обозначение реакции	Условные обозначения	Описание реакции
Отрицательная	–	Размеры такие же, как в контроле
Сомнительная	±	Волдырь рассасывается медленнее, чем в тест-контроле
Слабо положительная	+	Волдырь диаметром 4-8 мм, окруженный гиперемией
Положительная	++	Волдырь диаметром 9-15 мм, окруженный гиперемией
Резко положительная	+++	Волдырь диаметром 16-20 мм с псевдоподиями, окруженный зоной гиперемии
Очень резко положительная	++++	Волдырь более 20 мм в диаметре, с псевдоподиями, лимфангоитом, дочерними волдырями по периферии и яркой гиперемией

Если внутрикожные пробы сомнительны, то с бытовыми аллергенами тестирование проводят в разведении 1:10, а с пылевыми и эпидермальными 1:100 и при отрицательном результате 1:10. С цельными неинфекционными аллергенами внутрикожные пробы проводить не рекомендуют (высокая опасность системных реакций, малая специфичность при высокой чувствительности).

Внутрикожные тесты с грибковыми аллергенами

При подозрении на сенсibilизацию к непатогенным плесневым грибам необходимо за 2 дня до постановки

внутрикожных проб с аллергенами грибов исключить из питания продукты, содержащие микроскопические грибы. К данным продуктам относятся плесневые сорта сыров, кефир, творог, пиво, шампанское, квас и др. Нельзя употреблять эти продукты в день постановки проб и на следующий день, так как при этом возможна активация местных реакций спустя 24 часа.

Для тестирования используют аллергены 10 000 PNU в 1 мл. Грибковые аллергены (отечественные) вводят не разведенные в дозе 0,02 мл. Обязательно тестирование с тест-контрольной жидкостью. Одновременно рекомендуется делать не более 5 внутрикожных тестов с аллергенами.

Результат постановки проб оценивают через 20 минут (см. табл. 5), 24 и 48 часов (табл. 6). Реакцию оценивают по диаметру зоны гиперемии и наличию инфильтрата в центре.

Таблица 6. Шкала для оценки результатов внутрикожных проб при замедленном типе реакции

Обозначение реакции	Условные обозначения	Описание реакции
Отрицательная	–	Размеры такие, как в контроле
Сомнительная	±	Слабая гиперемия, инфильтрат не более 7 мм
Слабо положительная	+	Гиперемия, инфильтрат диаметром 8-19 мм
Положительная	++	Эритема, инфильтрат диаметром 20-29 мм
Резко положительная	+++	Эритема, инфильтрат не менее 30 мм

Причины ложноотрицательных результатов кожных тестов:

- инактивация аллергена в результате неправильного его хранения;
- использование аллергенов с истекшим сроком годности;
- снижение реактивности кожи (пожилой и старческий возраст, заболевания нейроэндокринной системы и др.);
- нарушение техники проведения кожного тестирования;

- постановка кожных тестов в период обострения болезни или вскоре после него. Кожные тесты могут проводиться не ранее чем через 4 недели после обострения болезни (истощения кожно-сенсibiliзирующих антител);
- прием лекарственных препаратов, модулирующих аллергические реакции;
- ранний детский возраст (до 3 лет).

Причины ложноположительных результатов кожных тестов:

- нарушение техники постановки кожного тестирования и изменение свойств аллергенов (низкий рН, изменение осмолярности растворов, инъекции большого объема аллергена при внутрикожном тестировании и др.) – ирритативные реакции или неспецифическое усиление реактивности;
- прием лекарственных препаратов и пищевых продуктов, являющихся либераторами гистамина;
- выраженный кожный дермографизм.

Факторы, влияющие на результаты кожных проб

Кожная реакция зависит от ряда факторов, которые могут отразиться на ее результатах.

Наиболее важным является качество аллергенов. Аллергены должны быть стандартизированы, иметь нейтральный рН. Необходимо соблюдать правила хранения аллергенов.

Возраст оказывает влияние на размер кожной реакции. У пожилых людей размер реакции уменьшается.

Сезонные колебания влияют на результаты кожных проб и характеризуются сезонными изменениями, связанными с синтезом специфических IgE-антител при пыльцевой аллергии. Чувствительность кожи повышается после пыльцевого сезона и затем снижается до следующего сезона. Этот эффект имеет определенное значение для пациентов с низкой реактивностью.

Лекарственные препараты также оказывают влияние на результаты кожных проб, поэтому пациентов следует всегда спрашивать, какие лекарства они принимают. Это особенно важно в случае пероральных блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов, а также других препаратов, которые не обязательно предназначены для лечения аллергических заболеваний (табл. 7). Монтелукаст не снижает реактивности кожи, поэтому его можно не отменять перед кожной пробой. Заболевания кожи могут служить

противопоказанием к проведению пробы из-за дермографизма, крапивницы или распространенных кожных высыпаний.

Таблица 7. Препараты, влияющие на результаты кожных проб

Препараты	Степень	Длительность (дни)	Клиническое значение
Блокаторы H₁-рецепторов			
Цетиризин	++++	3-10	Да
Хлорфенирамин	++	1-3	Да
Дезлоратадин	++++	3-10	Да
Эбастин	++++	3-10	Да
Гидроксизин	+++	1-10	Да
Левакабастин (местно)	Возможно		Да
Лоратадин	++++	3-10	Да
Меквитазин	++++	3-10	Да
Мизоластин	++++	3-10	Да
Прометазин	++	1-3	Да
Кетотифен	++++	>5	Да
Блокаторы H₂-рецепторов			
Циметидин и ранитидин	От 0 до +		Нет
Имипрамины	++++	>10	Да
Фенотиазины	++	?	Да
Глюкокортикостероиды			
Системные, короткий курс	0		
Системные, длительно	Возможно		Да
Ингаляционные	0		
Местные (кожа)	От 0 до ++		Да
Теofilлин	От 0 до +		Нет
Кромоглин	0		
β₂-агонисты			
Ингаляционные	От 0 до +		Нет
Внутрь, парентерально	От 0 до ++		Нет
Формотерол	Не известно		

Салметерол	Не известно		
Допамин	+		
Клонидин	++		
Монтелукаст	0		
Специфическая иммунотерапия	От 0 до ++		Нет

Результаты кожного тестирования записываются в специальный лист специфического аллергологического обследования, где указывается не только дата проведения теста и вид аллергена, но и обязательно номер серии аллергена.

Кожные тесты с аллергенами представляют собой основной диагностический инструмент при определении атопического статуса. Только совпадение положительных результатов кожного тестирования с аллергологическим анамнезом, подтверждающим наличие сенсibilизации, позволяет четко определить причинно-значимый аллерген. Отрицательные результаты кожных тестов и отсутствие анамнестических данных исключают участие аллергена в развитии патологии. Возможно появление положительных кожных проб у пациентов, не имеющих клинических симптомов заболевания. Причинами этого являются: 1. Латентная сенсibilизация. Показано, что она является фактором риска развития аллергических болезней (Slavin R.G.; табл. 8). 2. Сенсibilизация к аллергенам у больных, имевших ранее клинические симптомы.

Таблица 8. Прогностическое значение кожных проб

Результаты кожных тестов	Заболеваемость аллергическим ринитом через 3 года наблюдения
Отрицательные	1,7%
Положительные	18,2% (p<0,01)

Примечание: p – достоверность различий между пациентами, имевшими в анамнезе отрицательные или положительные кожные пробы.

Провокационные тесты

Целью провокационных тестов является воспроизведение симптомов аллергического заболевания на органе-мишени. Их используют в случае расхождения между данными аллергологического анамнеза и результатами кожного тестирования. Провокационные тесты проводят только в фазу ремиссии заболевания. Противопоказания такие же, как и для постановки кожных тестов. Считается, что необходимость в использовании провокационных методов отмечается не более чем у 10% больных аллергическими заболеваниями.

В зависимости от вида аллергена и способа его введения различают назальный, конъюнктивальный, ингаляционный, пероральный провокационные тесты.

Назальный провокационный тест применяют для диагностики аллергического ринита.

Натрия кромогликат и пероральные блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов необходимо отменить за 48 часов до пробы, а интраназальные кортикостероиды – за 3-6 дней. Сосудосуживающие средства оказывают влияние на поток воздуха через нос, но не влияют на возникновение каких-либо изменений, таких как выделение медиаторов клеточной инфильтрации в ответ на провокацию. Специфическая иммунотерапия снижает чувствительность носа к аллергенам. Вирусные инфекции вызывают выделение гистамина и провоспалительных медиаторов, таких как цистеиниловые лейкотриены и цитокины, в назальный секрет. Соответственно, провокационную пробу следует проводить по крайней мере через 2-4 недели после любой аллергической реакции или инфекции.

Готовят 10-кратные разведения тестируемого аллергена (исходная концентрация 10 000 PNU/мл): 1:1000, 1:100, 1:10, 1:1 – для пыльцевых аллергенов и 1:100, 1:10, 1:1 – для бытовых и эпидермальных аллергенов.

Проводят риноскопию, при возможности риноманометрию.

В одну половину носа закапывают 2-3 капли тест-контрольной жидкости. При отсутствии реакции через 20 минут в другую половину носа закапывают возрастающие концентрации раствора аллергена. Оценка пробы осуществляется через 20 минут после

введения аллергена. Тест считается положительным, если после экспозиции аллергена у больного появляется ринорея, чиханье, зуд в носу, заложенность носа, а также снижение показателей ринопневмометрии.

При положительном результате полость носа промывают физиологическим раствором и закапывают сосудосуживающие капли.

Для определения порога чувствительности слизистой оболочки носа проводят провокационный назальный тест как с 10-кратными, так и с 2-кратными разведениями.

Конъюнктивальный провокационный тест применяют для диагностики аллергического конъюнктивита.

Отменяют системные антигистаминные препараты, а также топические формы натрия кромогликата и антигистаминных препаратов.

Готовят 2-кратные разведения тестируемого аллергена (исходная концентрация 10 000 PNU/мл): 1:2048, 1:1024, 1:512, 1:256, 1:128, 1:64, 1:32, 1:16, 1:8, 1:4, 1:2.

В нижний конъюнктивальный мешок одного глаза закапывают 1-2 капли тест-контрольной жидкости. При отсутствии изменений конъюнктивы через 15-20 минут в другой глаз закапывают разведение аллергена 1:2048. Реакцию оценивают через 15-20 минут после введения аллергена. Если состояние конъюнктивы остается прежним, закапывают разведение аллергена 1:1024 и т.д. Тест считается положительным при появлении зуда век, слезотечения, гиперемии конъюнктивы.

При положительном результате глаз промывают физиологическим раствором, при выраженной реакции закапывают 1-2 капли 0,1% раствора адреналина.

Подъязычный провокационный тест используют для диагностики лекарственной аллергии. Тест проводят в полной реанимационной готовности. Предварительно осматривается ротовая полость, измеряется артериальное давление, пульс, и с манжеткой на руке проводится тест. Аллерген наносится на слизистую оболочку подъязычной области 1/8-1/4 таблетки или 2-3 капли раствора. Продолжительность экспозиции составляет 5-10 минут.

При положительной пробе (появление отёка слизистой, гиперемии, зуда, крапивницы и т.д.) остаток препарата извлекается и рот прополаскивается физиологическим раствором.

Подъязычный провокационный тест проводится крайне редко из-за низкой специфичности. Для диагностики лекарственной аллергии применяется тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов *in vivo* (ТТЕЭЛ).

При выполнении провокационных тестов при физической и холинергической крапивнице необходимо отменить антигистаминные препараты за 48 часов до их проведения.

Провокационные тесты для выявления физической крапивницы представлены в табл. 9.

Таблица 9. Провокационные тесты для выявления физической крапивницы

Форма крапивницы	Тест
Дермографическая	Штриховое раздражение кожи предплечья шпателем
Тепловой тест	Нагретый цилиндр с горячей водой 40-45°C помещают на кожу волярной поверхности предплечья на 5 минут
Холодовой тест	Аппликация кубика льда в области предплечья на 5 минут Выполнение физических упражнений в течение 15 минут на холоде (4°C) – для диагностики холодовой холинергической крапивницы Пребывание в холодной комнате (4°C) без одежды в течение 10-20 минут – для диагностики системной холодовой крапивницы
Замедленная от давления	Ходьба в течение 20 минут с грузом 6-7 кг, подвешенным на плечо

Вибрационная	Приложить к предплечью работающий лабораторный вибратор на 4 минуты
Аквагенная	Приложить водный компресс (35° С) на 30 минут
Солнечная	Облучение кожи ультрафиолетовым излучением разной длины волны

При холинергической крапивнице проводятся физические упражнения (интенсивная ходьба до 30 минут, бег на месте в течение 5-15 минут), погружение в горячую ванну 40-45°С на 10-15 минут.

Ингаляционные провокационные тесты обычно применяют для выявления бронхиальной астмы (БА). Наличие бронхиальной гиперреактивности (БГР) – один из важных критериев диагноза БА.

Бронхиальная гипервосприимчивость – комплексное физиологическое нарушение, определяемое гетерогенностью механизмов при БА. Выявлена связь воспаления в дыхательных путях с тяжестью этого заболевания. Основной причиной гипервосприимчивости при БА чаще всего являются воспалительные изменения в гладкой мускулатуре.

Для выявления БГР используется методика, которая в англоязычной литературе получила название «challenge test». К сожалению, этому термину не удастся найти полноценный эквивалент в русском языке, и чаще всего его обозначают как бронхоконстрикторный или бронхопровокационный тест (БПТ). В качестве бронхоконстрикторного агента при проведении тестов могут выступать фармакологические препараты (метахолин и гистамин), физические факторы (нагрузка, ингаляция холодного сухого воздуха) или сенсibiliзирующие агенты (аллергены, профессиональные вредности). Выбор бронхоконстрикторного стимула определяется конкретной целью исследования. Для проведения клинических и эпидемиологических исследований фармакологические агенты являются оптимальным выбором. В настоящее время бронхоконстрикторные тесты широко

применяются в клинической практике. Разработаны международные рекомендации по проведению этих тестов. Лучше всего стандартизованы и наиболее безопасны фармакологические провокации с метахолином и нагрузочные пробы.

БГР, характерная для бронхиальной астмы, хотя и определяется как неспецифическая, тем не менее вызывающие её факторы носят вполне конкретный специфический характер. Они условно могут быть разделены на три основные группы:

1) агенты, вызывающие бронхоспазм путем прямого воздействия на гладкую мускулатуру бронхов (например, метахолин и гистамин);

2) факторы, вызывающие не прямое воздействие за счет высвобождения фармакологически активных веществ из секретирующих клеток, например тучных (физические гипер- и гипоосмолярные стимулы), или немиелинизированных сенсорных нейронов (брадикинин, двуокись серы);

3) факторы, обладающие прямым и непрямым механизмами действия.

БПТ для определения неспецифической БГР наиболее часто проводятся с метахолином или гистамином. Метахолин является синтетическим дериватом ацетилхолина. Метахолин разрушается холинэстеразой более медленно, поэтому вызываемый им бронхоспазм имеет большую продолжительность, что значительно упрощает его измерение. Эффекты метахолина могут быть купированы или уменьшены атропином или сходными антихолинергическими веществами. Гистамин используется менее часто, чем метахолин, поскольку вызывает больше системных побочных эффектов (гиперемия кожи, сухость во рту, головная боль).

Провокация метахолином и гистамином дает сходные результаты у пациентов с БА, хотя они различаются по химической природе и воздействуют на разные рецепторы. Другие вещества, обладающие бронхоконстрикторными свойствами, которые могли бы использоваться для БПТ (брадикинин, аденозинмонофосфат, маннитол и др.), по разным причинам не нашли применения в клинической практике, и для их проведения на сегодняшний день не разработаны четкие клинические рекомендации.

Измерение бронхиальной реактивности при проведении БПТ целесообразно по нескольким причинам:

- БГР количественно ассоциируется с наличием БА и её тяжестью;
- обнаружение БГР при отсутствии симптомов БА может помочь в предотвращении её развития в будущем;
- степень БГР у больных БА может иметь прогностическое значение.

Показания к проведению БПТ

Большинство практических врачей диагноз БА основывает на симптомах или на эмпирическом ответе на применяемую терапию. Однако такой подход не гарантирует объективного подтверждения диагноза и приводит к недооценке важности применения БПТ.

БПТ показаны в следующих клинических ситуациях:

- 1) подтверждение диагноза БА, когда симптомы БА сопровождаются нормальными показателями спирометрии и отрицательным ответом на бронходилататор (что часто наблюдается при легкой или хорошо контролируемой БА);
- 2) подтверждение диагноза БА у больных с положительной пробой на бронходилататор;
- 3) атипичные симптомы бронхоспазма, которые обычно не связывают с БА (например, при ночном апноэ);
- 4) хронический кашель при отсутствии классической клинической картины;
- 5) экспертиза у лиц различных специальностей (водолазы, военнослужащие), у которых возможный бронхоспазм может представлять угрозу для жизни;
- 6) установление связи БА с профессиональными вредностями и определение триггерных факторов;
- 7) определение относительного риска развития БА;
- 8) количественное определение БГР у пациентов с установленным диагнозом БА;
- 9) оценка ответа на противоастматическую терапию.

Противопоказания и осложнения БПТ

При выполнении БПТ во главу угла должны быть поставлены безопасность и надежность теста. Поэтому точную дозу или концентрацию провокационного агента необходимо знать не только для соблюдения методической точности, но и во избежание передозировки, способной вызвать тяжелый бронхоспазм.

БПТ должен выполняться под контролем врача, прошедшего специальную подготовку по проведению функциональных легочных тестов и имеющего опыт проведения БПТ. Очень важно, чтобы персонал, выполняющий БПТ, был в состоянии распознать тяжесть бронхоспазма, а используемое оборудование, небулайзеры и растворы соответствовали общепринятым международным требованиям.

Хотя БПТ с метахолином (или гистамином) является безопасным и легковыполнимым тестом, тем не менее он обычно проводится при условии отсутствия клинических проявлений бронхиальной обструкции и значительного снижения показателей легочной функции (в частности, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – $ОФВ_1$).

Все противопоказания к проведению БПТ можно разделить на абсолютные и относительные.

Абсолютные противопоказания:

- 1) $ОФВ_1 < 60\%$ от должного или < 1 л ;
- 2) тяжелый приступ стенокардии или инфаркт миокарда в течение последних 3 месяцев;
- 3) аневризма аорты или церебральных сосудов;
- 4) неконтролируемая артериальная гипертензия: систолическое артериальное давление (АД) > 200 мм рт. ст. и/или диастолическое АД > 110 мм рт. ст.

Относительные противопоказания:

- 1) $ОФВ_1 < 70\%$ или $< 1,5$ л;
- 2) невозможность выполнить спирометрические тесты с должным качеством;
- 3) выраженный бронхоконстрикторный ответ на ингаляцию растворителя (например, снижение $ОФВ_1 \geq 10\%$ от исходного уровня при ингаляции физиологического раствора);
- 4) инфекции респираторного тракта в последние 2-6 недель;
- 5) текущее использование ингибиторов холинэстеразы (например, при миастении);
- 6) беременность (влияние метахолина на плод не изучено);
- 7) кормление грудью;
- 8) эпилепсия.

Меры безопасности

- необходимо использовать стандартный протокол и брать низкие начальные дозы;

- базовое значение $ОФВ_1 > 70\%$ от должного;
- нет значимого снижения $ОФВ_1$ после ингаляции физиологического раствора ($< 10\%$);
- кислород и β_2 -агонисты должны быть на рабочем месте;
- тест должен проводиться опытным, сертифицированным персоналом и врач может быстро (в течение 10 минут) осмотреть пациента;
- пациент не должен оставаться без внимания;
- пациент должен быть проинструктирован о прекращении ингаляции при появлении беспокоящих его симптомов;
- по окончании теста пациент может уйти только в случае, если проходимость улучшилась до $ОФВ_1 > 90\%$ от исходного;
- пациент должен получить также соответствующие инструкции в случае рецидива бронхоконстрикции в первые 24 часа после теста.

При проведении БПТ необходимо учитывать возможное влияние на его результаты используемой противоастматической терапии. Время, за которое следует отменить препараты перед выполнением БПТ, зависит от длительности их действия:

ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия	6-8 часов
ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия	48 часов
ипратропия бромид	24 часа
тиотропия бромид	до 1 недели
кромогликат натрия	8 часов
недокромил натрия	48 часов
пероральные β_2 -агонисты	24 часа
теофиллины	12-48 часов
антилейкотриеновые препараты	24 часа

Глюкокортикостероиды (ингаляционные и пероральные) также могут снижать БГР. Длительность этого эффекта неизвестна, но может быть достаточно большой.

Ряд пищевых продуктов (кофе, чай, кока-кола, шоколад и другие содержащие кофеин продукты) могут снижать бронхиальную реактивность и должны быть отменены в день проведения БПТ. Кроме того, существуют факторы, повышающие гипервосприимчивость дыхательных путей (табл. 10).

Таблица 10. Факторы, повышающие бронхиальную гипервосприимчивость

Фактор	Длительность действия
Воздействие аллергенов окружающей среды	1-3 недели
Профессиональные сенсibiliзирующие вещества	1 месяц
Респираторная инфекция	3-6 недель
Поллютанты воздуха	12 часов

Влияние курения на бронхиальную гиперреактивность не доказано. Возможно существует краткосрочный острый эффект, поэтому пациента, как правило, просят воздержаться от курения в течение нескольких часов до тестирования.

Методика проведения БПТ с метахолином

Для БПТ метахолин в порошкообразном виде растворяют в стерильном 0,9% растворе хлорида натрия. Для ингаляции используют растворы метахолина в удваивающихся концентрациях. Так, Американское торакальное общество рекомендует для БПТ с метахолином следующий дозовый режим: физиологический раствор, раствор метахолина 0,03; 0,06; 0,125; 0,25; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 8,0 и 16,0 мг/мл. Высокие концентрации раствора метахолина (более 1,25 мг/мл) достаточно стабильны по крайней мере в течение 4 месяцев при температуре 4°C.

Наиболее распространены два метода ингаляции провокационного агента при БПТ: ингаляция аэрозоля при спокойном дыхании в течение 2 минут и метод с выполнением 5 глубоких вдохов. Метод непрерывного дыхания был предложен Канадским торакальным обществом. Дозовый метод впервые предложен в 1975 г. и был представлен Европейским респираторным обществом как альтернативный метод. Эти два метода близки по получаемым результатам и воспроизводимости. При каждом методе первый ингалируемый аэрозоль – физиологический раствор (0,9% NaCl). При снижении $ОФВ_1 \geq 10\%$ от исходного уровня при ингаляции физиологического раствора тест прекращается и ингаляции метахолина не проводятся. Если после ингаляции физиологического раствора происходит снижение $ОФВ_1 < 10\%$ от исходного уровня, то пациент через каждые 5 минут

ингалирует удвоенные концентрации метахолина, начиная с 0,03 и до 16 мг/мл. Измерение функции внешнего дыхания (ФВД) проводится через 30-90 секунд после ингаляции каждой дозы бронхоконстрикторного агента.

Для оценки результатов БПТ используют кривые доза–ответ, отражающие зависимость показателей функции внешнего дыхания от дозы или концентрации провокационного вещества. В настоящее время наиболее принято проводить оценку БПТ по динамике ОФВ₁. Тест считается положительным при снижении ОФВ₁ на 20% и более от исходного уровня (за исходное значение принимается показатель, измеренный после ингаляции физиологического раствора).

Процент изменения ОФВ₁ (Δ ОФВ₁) высчитывается по формуле:

$$\Delta\text{ОФВ}_1 = \frac{\text{ОФВ}_{1\text{после}} - \text{ОФВ}_{1\text{исх}}}{\text{ОФВ}_{1\text{исх}}} \times 100\%.$$

Есть несколько способов выражения результатов метахолинового теста. Провокационная доза метахолина может быть выражена в кумулятивных (например, в микромолях) или в некумулятивных (мг/мл) единицах. Для определения степени гиперчувствительности используется провокационная концентрация метахолина, которая вызвала снижение ОФВ₁ на 20% (ПК₂₀ ОФВ₁):

ПК ₂₀ ОФВ ₁ (мг/мл)	Степень гиперчувствительности
0,03-0,124	тяжелая
0,125-1,99	средняя
2,00-7,99	легкая
> 8,00	норма

В случае положительного ответа на провокацию (снижение ОФВ₁ от исходного уровня \geq 20%) необходимо назначить бронходилататор с повторным проведением спирометрии, чтобы убедиться, что показатели ФВД вернулись к исходному уровню (или по крайней мере составляют 90% от исходного).

Осложнения метахолинового теста включают: выраженную бронхоконстрикцию, гиперинфляцию, кашель; осложнения, связанные с форсированным дыхательным маневром (легкое

головокружение, боль или чувство стеснения в груди); возможные симптомы индивидуальной непереносимости метахолина.

Интерпретация результатов

Для большинства больных БА характерно снижение $ОФВ_1$ на $\geq 20\%$ при ингаляции метахолина в дозе ≤ 8 мг/мл. Чувствительность положительного результата метахолинового теста для подтверждения диагноза БА составляет примерно 85%, однако положительные результаты могут встречаться у больных с аллергическим ринитом, фиброзирующим альвеолитом, ХОБЛ, саркоидозом, бронхоэктазами, застойной сердечной недостаточностью. Трудности при интерпретации результатов БПТ возникают в случаях положительного теста у пациентов без симптомов БА и, наоборот, у пациентов с отрицательным тестом при наличии клинических симптомов БА.

Эпидемиологические исследования показали, что в популяции примерно 1-7% людей имеют БГР при отсутствии каких-либо симптомов. Этих пациентов можно рассматривать как здоровых лиц, имеющих пограничные показатели, или же как астматиков, у которых клинических симптомов БА в период проведения БПТ нет («лабораторная астма»), но в дальнейшем они могут появиться.

Здоровые люди могут демонстрировать преходящую БГР в течение нескольких месяцев после респираторной вирусной инфекции. Этот феномен называется поствирусной бронхиальной гиперреактивностью.

Могут встречаться различные клинические ситуации, когда у пациентов предполагается БА, но получен отрицательный результат метахолинового теста:

- обструкция дыхательных путей опухолью, полипом или инородным телом может симулировать симптомы БА;
- БГР может быть подавлена, если пациент использовал противовоспалительные препараты перед БПТ;
- некоторые пациенты с профессиональной БА могут отвечать бронхоспазмом только на ингаляцию специфического агента.

Многие пациенты с ХОБЛ имеют повышенную бронхиальную реактивность. Результаты метахолинового теста у них обычно занимают промежуточное положение между здоровыми лицами и больными БА.

Окончательное клиническое заключение о результатах БПТ должно включать:

- ПК₂₀ ОФВ₁;
- комментарии по поводу качества выполнения спирометрии и других измерений;
- комментарии по поводу медикаментов и других факторов, которые могли повлиять на интерпретацию теста;
- клинические симптомы, наблюдавшиеся во время теста и после финальной дозы провоцирующего агента;
- указание дозы бронходилататора, назначенной в конце теста, и коэффициента бронходилатации.

Тест с физической нагрузкой

Для многих больных бронхиальной астмой физическая нагрузка является фактором, провоцирующим обострение болезни. При физической нагрузке повышение минутной вентиляции легких приводит к высушиванию слизистой дыхательных путей, способствует повышению осмолярности слизи, что в свою очередь стимулирует дегрануляцию тучных клеток и развитие бронхоспастического рефлюкса. В норме у здоровых лиц повышение дыхательного объема во время физической нагрузки вместе с повышением симпатического тонуса будет вызывать бронходилатацию и предотвращать развитие бронхоспазма после нагрузки. В том случае, когда бронхоконстрикторные механизмы преобладают, развивается бронхоспазм. Чувствительность теста с физической нагрузкой ниже, чем провокационных фармакологических тестов, однако большинство исследователей считает, что специфичность его для БА выше (особенно у детей).

Противопоказания к проведению теста с физической нагрузкой такие же, как и для выполнения теста с метахолином. Для проведения теста пациент приглашается в удобной одежде и спортивной обуви. Ограничивается прием препаратов (ограничения такие же, как и для проведения теста с метахолином). Нагрузка дается с помощью велоэргометра или беговой дорожки (тредмил) в течение 6-8 минут, детям младше 12 лет – 6 минут. Исследование выполняется в помещении, в котором поддерживается температура 20-25°C и относительная влажность воздуха ниже 50% (менее 10 мг воды на 1 литр). Начальным этапом в проведении провокационного теста является измерение ЧСС, АД, ОФВ₁ (исходный ОФВ₁ ≥75%

от должного и 80% от обычных), аускультация легких. Затем переходят к проведению физической нагрузки. Выбирают интенсивность работы пациента так, чтобы достигнуть 40-60% от должной максимальной вентиляции легких (должное $ОФВ_1$ Ч 35) в течение последних 4 минут нагрузки. Чтобы выбрать мощность работы для бега на тредмиле, необходимо знать вес пациента. Чаще всего ходьба на тредмиле 3,5 км/ч, 15% наклон или потребление кислорода 35 мл/мин/кг и более являются достаточными для большинства пациентов, чтобы достигнуть необходимого уровня вентиляции и частоты сердечных сокращений на 2-й минуте 80% от max и 90% от max на 6-й минуте (рассчитывается как $220 - \text{возраст}$ в годах).

Измерение $ОФВ_1$ проводится через 1, 5, 10, 15, 20, 30 минут после нагрузки.

Тест считается положительным при снижении $ОФВ_1$ на 15% и более от исходного.

Бронхопровокационный тест с аллергенами проводится подготовленным врачом аллергологом-иммунологом в случае медицинских экспертиз при наличии специальных показаний.

Показания:

- Наличие указаний на atopическую БА в анамнезе
- Стойкая ремиссия БА
- Нормальные показатели ФВД
- Отрицательный тест на обратимость бронхиальной обструкции с β_2 -агонистом
- Отрицательный БПТ с метахолином (гистамином)
- Отрицательный БПТ с физической нагрузкой
- Положительная кожная проба с аллергеном, предполагаемым для БПТ, и/или наличие специфических IgE-антител (не менее 2-го класса).

Противопоказания – такие же, как для бронхопровокационных фармакологических тестов. БПТ с аллергенами проводится только в условиях стационара. Для БПТ применяются только

стандартизированные аллергены, причем тестируется не более одного аллергена в сутки. Используется метод непрерывного дыхания в течение 2 минут.

При проведении стандартных ингаляционных тестов с аллергенами следует отметить, что ранняя астматическая реакция – это эпизод бронхоконстрикции, который достигает своего максимума через 15-30 минут после ингаляции и разрешается через 2 часа. Поздняя астматическая реакция занимает временной промежуток от 3 до 8 часов и более и составляет до 50% случаев положительных результатов тестов.

Существуют два основных метода проведения специфического бронхопровокационного теста с аллергеном: с использованием десятикратных и двукратных разведений стандартных аллергенов.

Методика проведения бронхопровокационного теста с двукратными разведениями стандартных аллергенов

Перед исследованием определяют предполагаемую дозу аллергена, которая вызовет снижение ОФВ₁ на 20%, с помощью метода кожного титрования.

Кожное алергометрическое титрование проводят накануне, с помощью прик-теста с разными разведениями аллергена: 1:4096 (2,44 PNU); 1:2048 (4,88 PNU); 1:1024 (9,77 PNU); 1:512 (19,5 PNU); 1:256 (39 PNU); 1:128 (78 PNU); 1:64 (156 PNU); 1:32 (312,5 PNU); 1:16 (625 PNU); 1:8 (1250 PNU); 1:4 (2500 PNU); 1:2 (5000 PNU). Через 15 минут оценивают реакцию и учитывают конечную точку положительного кожного теста. Она представляет собой папулу диаметром 2 мм или на 2 мм больше, чем при отрицательном тест-контроле.

Исследование проводят только в фазе ремиссии, по методике, предложенной экспертами Европейского Респираторного Общества, в условиях специализированного стационара, обязательно наличие противошокового набора, ингалятора с быстродействующим β_2 -агонистом. Для теста используют экстракты водно-солевых аллергенов в двойных разведениях (исходная концентрация 10 000 PNU/мл) от 1:4096 (2,44 PNU) до 1:2 (5000 PNU).

Степень тяжести ранней астматической реакции может быть предсказана. Для этого с помощью логарифмической формулы по

конечной точке кожного теста и провокационной концентрации метахолина ($ПК_{20}$) определяется предполагаемая доза аллергена ($ПД_{20}$ аллергена), которая вызовет снижение $ОФВ_1$ на 20%: $Log ПК_{20} \text{аллергена} = 0,41 Log ПК_{20} \text{метахолина} + 0,50 Log \text{конечной точки кожного теста} - 0,42$. Конечная точка кожного теста представляет собой концентрацию аллергена, вызывающего папулу диаметром 2 мм или на 2 мм больше, чем в тест-контроле, которую можно определить с помощью кожного титрования (prick-test).

После измерения $ОФВ_1$ (его исходный уровень должен быть не ниже 70% от должного значения) с помощью дозирующего струйного небулайзера проводится первая ингаляция физиологического раствора (0,9% NaCl). Используется метод непрерывного дыхания в течение 2 минут.

Если после ингаляции физиологического раствора не отмечается снижение $ОФВ_1$ на 10% и более, то затем последовательно с 10-минутным интервалом ингалируется аллерген в наименьшей выбранной концентрации в течение 2 минут. Для обеспечения безопасности теста используют начальную концентрацию на 2-4 дозы ниже предполагаемой.

Регистрацию $ОФВ_1$ проводят через 10 минут после каждой ингаляции. Ингаляции последовательно увеличивающихся концентраций аллергена продолжают до тех пор, пока не произойдет снижение $ОФВ_1$ на 20% или не будет достигнута максимальная концентрация (на 4 выше предсказанной). После последней ингаляции аллергена $ОФВ_1$ измеряют с интервалом в 10 минут в течение первого часа, через 90 и 120 минут, а затем каждый час в течение 7 часов. Пациент наблюдается в стационаре в течение 24 часов, так как возможно развитие поздней фазы аллергической (астматической) реакции.

Методика проведения бронхопровокационного теста с десятикратными разведениями стандартных аллергенов

Специфические бронхопровокационные тесты с десятикратными разведениями аллергенов проводятся по методике, предложенной А.Д. Адо. Бронхопровокационный тест с десятикратными разведениями проводят только с аллергенами домашней пыли. С пыльцевыми аллергенами и аллергенами периглифидных клещей рекомендован бронхопровокационный тест с двукратными разведениями из-за опасности развития выраженного бронхоспазма.

После измерения $ОФВ_1$ (его исходный уровень должен быть не ниже 70% от должного значения) с помощью дозирующего струйного небулайзера проводится первая ингаляция физиологического раствора (0,9% NaCl). Используется метод непрерывного дыхания в течение 2 минут. Если после ингаляции физиологического раствора не отмечается снижение $ОФВ_1$ на 10% и более, то затем проводится последовательная ингаляция раствора аллергена в концентрациях 10, 100, 1000 PNU/мл (1:1000, 1:100, 1:10). После ингаляции аллергена в концентрации 10 PNU через 5, 10, 20, 30, 40, 60 минут после окончания ингаляции фиксируется состояние больного: субъективные жалобы, данные аускультации легких, показатели функции внешнего дыхания.

Диагностически значимым считается появление жалоб на дыхательный дискомфорт, сухих свистящих хрипов над поверхностью легких, снижение $ОФВ_1$ на 15% и более от исходного. При отсутствии изменений испытывают следующие разведения аллергена. После ингаляции максимальной дозы аллергена (1000 PNU) $ОФВ_1$ измеряют с интервалом в 10 минут в течение первого часа, через 90 и 120 минут, а затем каждый час в течение 7 часов. Наблюдение за пациентом осуществляется в стационаре в течение суток.

Методы лабораторной диагностики

В настоящее время широко используются сочетания современных лабораторных методов, которые позволяют безопасно выявлять не только сенсibilизацию пациента к различным аллергенам, но и оценивать активность всех этапов иммунопатологического процесса, формируемого в ходе развития аллергических реакций.

Результаты комплексных лабораторных анализов важны при оценке тяжести заболевания, для прогнозирования его течения, а также для контроля эффективности проводимой терапии.

Лабораторная диагностика атопических заболеваний включает в себя диагностические и прогностические исследования.

Лабораторная диагностика является вспомогательным методом в диагностике аллергических заболеваний и проводится при несовпадении данных аллергологического анамнеза и

результатов аллергологического обследования на разных его этапах (кожные пробы, провокационные тесты).

Диагностика атопических заболеваний

Основными показаниями к назначению диагностических лабораторных методов, которые проводятся *in vitro*, являются:

- ранний детский возраст;
- в анамнезе системные аллергические реакции на кожные пробы;
- непрерывно рецидивирующее течение заболевания без периодов ремиссии;
- дифференциальная диагностика между IgE-зависимыми и не-IgE-зависимыми механизмами аллергических реакций;
- дермографизм и распространенный дерматит;
 - невозможность отмены антигистаминных и других препаратов, влияющих на результаты кожных проб;
 - поливалентная сенсибилизация, когда нет возможности провести тестирование *in vivo* сразу со всеми предполагаемыми аллергенами в ограниченные сроки обследования;
 - резко измененная реактивность кожи;
 - ложноположительный и ложноотрицательный результат при кожном тестировании;
 - отрицательное отношение больного к кожным пробам;
 - несоответствие результатов кожных проб, провокационных тестов данным анамнеза и клинической картине.

Основными преимуществами методов специфической аллергодиагностики *in vitro* являются:

- безопасность для больного;
- высокая информативность;
- возможность проведения исследования в случае, когда больной находится от аллерголога на большом расстоянии и доставлена лишь сыворотка больного;
- малое количество крови, необходимое для исследования.

1. Определение специфических IgE-антител в сыворотке крови.

Основными методами определения общего и специфического IgE в практике клинико-диагностических лабораторий

- являются радиоиммунологический (РИА), хемилюминесцентный и иммуноферментный (ИФА).
2. **Определение специфических IgG-антител** обычно проводят в комплексе с определением специфических IgE-антител, используя радиоиммунологический и иммуноферментный методы.
 3. **Определение в сыворотке крови растворимого низкоаффинного рецептора для IgE (sCD23).** Показано, что растворимый CD23 (sCD23) играет важную роль в иммунопатогенезе IgE-опосредуемой аллергии, так как повышает и поддерживает синтез IgE. Предварительно активированный интерлейкин 4 (ИЛ-4) является фактором дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, а также принимает участие в формировании циркулирующих иммунных комплексов, включающих специфические IgE-антитела. Определение ИФА методом в крови концентрации (sCD23) одновременно со специфическими маркерами аллергии помогает в прогнозировании развития и характера течения атопических заболеваний.
 4. **Определение активации тучных клеток и базофилов** с использованием антител, меченных флюорохромами, или с помощью количественных ИФА тест-систем.
 5. **Определение цитокинов в клеточном супернатанте.** В клеточном супернатанте изучают содержание ТН-1- и ТН-2-зависимых цитокинов методом ИФА. Продукция интерферона- γ и интерлейкина-2 характеризует активацию в культуре субпопуляции ТН-1 лимфоцитов, а ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 – ТН-2 лимфоциты, доминирующие при атопических реакциях. При аллергических заболеваниях особенно информативно проводить исследование цитокинов не только в сыворотке крови, но и в других биологических жидкостях, а именно, в бронхоальвеолярном лаваже и в смывах из носовой полости.

Исследование активности аллергического воспаления

- A. **Определение в сыворотке и плазме крови гистамина, триптазы и метилгистамина в моче.** Одновременное исследование перечисленных медиаторов и метаболитов с использованием соответствующих количественных тест-

систем ИФА может явиться дополнительным подтверждением аллергической природы заболевания, а также остроты воспалительного процесса.

В. Определение метаболитов арахидоновой кислоты. Под влиянием циклооксигеназы из арахидоновой кислоты образуются простагландины, тромбоксан и простациклин. Определение эйкозаноидов в сыворотке крови и моче имеет большое значение. В настоящее время разработаны количественные тест-системы ИФА.

Известно, что аллерген-индуцированное выделение гистамина из базофильных лейкоцитов у больных atopической бронхиальной астмой зависит и от уровня базального высвобождения простагландинов группы E (ПГЕ) и группы F (ПГФ). Исследование простагландинов различных групп полезно в комплексной лабораторной диагностике atopических заболеваний, так как показано, что именно при аллергии преимущественно образуются ПГФ. Кроме того, результаты данных анализов важны для оценки эффективности проводимой терапии.

Конечными продуктами метаболизма арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути являются лейкотриены, которые имеют важное значение в патогенезе БА. Разработаны и применяются тест-системы ИФА для определения сывороточных лейкотриенов. Показано, что высокая активность воспалительного процесса при БА характеризуется повышенным уровнем сывороточных ЛТС₄, ЛТВ₄ и ЛТЕ₄, а также тромбоксана А₂. Увеличение в моче концентрации простациклина – антагониста тромбоксана, измеренной методом количественного иммуноферментного анализа, является хорошим прогностическим тестом при эффективной терапии.

С. Определение токсических белков эозинофилов (большой основной белок – БОБ, эозинофильный катионный протеин – ЭКП). Определяются в биологических жидкостях методом количественного ИФА. Они участвуют в поддержании хронического воспаления и являются важным показателем эффективности противовоспалительной терапии.

Лабораторные диагностические методы выявляют только состояние сенсибилизации, т.е. свидетельствуют о том, что у

обследуемого пациента имел место контакт с данным аллергеном. Указанные тесты не могут являться бесспорным доказательством того, что на данный аллерген разовьется аллергическая реакция, так как для возникновения и проявления аллергической реакции недостаточно лишь наличия сенсibilизации и аллергена, необходим еще ряд дополнительных условий. Методы лабораторной диагностики рассматриваются в качестве дополнительных мер, позволяющих уточнить сомнительные результаты тестирования *in vivo*. Постановка диагноза должна основываться главным образом на данных аллергологического анамнеза, осмотра больного, результатах проведения кожных проб и провокационных тестов, а также данных общеклинического обследования пациента.

Литература

1. Адрианова Н.В., Титова С.М. Аллергологический кабинет. – М.: Медицина, 1970. – С. 8-18.
2. Адо А.Д. Частная аллергология. – М., 1976. – С. 129-135.
3. Аллергический ринит и его влияние на астму, ARIA-2008 г. (в сотрудничестве с ВОЗ, GA2LEN и AllerGen) // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 61 – 67; № 4. – С. 67 -71.
4. Горячкина Л. А., Поспелова Р.А., Храмова Н.Н. Методы обследования больных неинфекционной и инфекционной аллергией. – М.: ЦОЛИУВ, 1989.
5. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей / Под ред. Л. А. Горячкиной, К.П. Кашкина. – М.: Миклош, 2009. – С. 102-106, 283-286.
6. Клиническая аллергология: руководство для практикующих врачей /Р.М. Хаитов. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – С. 145-157.
7. Крапивница и ангиоотек: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ РААКИ. – М.: Фармарус Принт Медиа, 2007. – С. 64-70.
8. Медицинское освидетельствование подростков и призывников с бронхиальной астмой: учебное пособие / Л.А. Горячкина, Н.М. Ненашева, М.Ч. Тотикова. – М., 2008.– 30 с..
9. Новик Г.А. Механизмы аллергических реакций и методы аллергообследования в клинической практике: учебно-методическое пособие /Под ред. И.М. Воронцова. – СПб.: ГПМА, 2004.– 76 с.
10. Общая аллергология /Под ред. Г.Б.Федосеева. – СПб.: Нордмед издат, 2001.– Т 1. – С. 595-613.
11. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринберг П.А. Аллергические болезни. Диагностика и лечение. – М.: Гэотар Медицина, 2000. – С. 353-360.
12. Польшнер С.А. Болезнь цивилизации // Энергия.– 2005.– № 9.– С. 66-71.
13. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. – М.: Триада-Х, 1999. – С. 102-112.
14. Стандартизация легочных тестов // Пульмонология. – 1993, приложение. – С. 74-76.

15. Функциональная диагностика в пульмонологии: практическое руководство / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2009.– С. 63-83.
16. ATS. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing 1999. *Am J. Respir Crit Care Med* 2000. – P. 309-329.
17. Bousquet J. Pathophysiology of skin tests // *Allergy*. – 1993. – Vol. 48, suppl. 14. – P. 49-54.
18. ERS. Task Force on Standardization of Clinical Exercise testing with reference to lung diseases: indication, standardisation and interpretation strategies. *Eur. Respir. J.* – 1997. – Vol.10. – P. 2662-2689.
19. Frouland L. // *Allergy*. – 1996. – Vol. 51, N 29, suppl. – P. 11-41.
20. International consensus // *Allergy*. – 1994. – Vol. 49, N 19, suppl 1. – P. 11-41.
21. Kay A.B. // *Asthma and allergic rhinitis. Evolving concepts in management: Black science*. – 1997. – P. 31-50.
22. Malling H.-J. // *Allergy*. – 1993. - Vol. 48, suppl. 14. – P. 55-62.
23. Pastorello E.A. // *Allergy*. – 1993. - Vol. 48, suppl. 14. – P. 57-62.
24. Slavin R.G. // *Atlas of allergies / Ed. P. Fireman, R.G. Slavin*. – 2 Ed. – Mosby-Wolf, 1999. – P. 43-55.
25. American Association for Respiratory Care // *Respir. Care*. – 1996. – Vol. 41, № 7. – P. 629.
26. Cockcroft D.W., Davis B.E., Boulet L.-P., Deschesnes F., Gauvreau G. M., O'Byrne P.M., Watson R.M. The links between allergen skin test sensitivity, airway responsiveness and airway response to allergen. // *Allergy* 2005; Vol. 60 (Issue 1), 56.
27. Crapo P. O. et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing – 1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999// *Amer. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000. – Vol. 161, № 1. – P. 309 - 329.
28. Jensen E. J. et al. Bronchial reactivity to cigarette smoke in smokers: repeatability, relationship to methacholine reactivity, smoking, and atopy// *Eur. Respir. J.* 1998. – Vol. 11, № 3. – P. 670 - 676.
29. Sterk P. J. et al. Airway responsiveness// *Eur. Respir. J.* – 1993. – Vol. 6. – Suppl. 6. – P. 55- 64.

Список сокращений

PNU – единица белкового азота

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

БА – бронхиальная астма

ОФВ – объем форсированного выдоха за первую секунду

БГР – бронхиальная гиперреактивность

БПТ – бронхопровокационный тест

ФВД – функция внешнего дыхания

ПК₂₀ – концентрация метахолина/гистамина, приводящая к 20% снижению ОФВ₁

IgE – иммуноглобулин E

ИЛ – интерлейкин

РИА – радиоиммунологический

ИФА – иммуноферментный

ТН-1 – Т клетки-хелперы 1 типа

ТН-2 – Т клетки-хелперы 2 типа

**Горячкина Людмила Александровна
Терехова Екатерина Петровна**

**ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Учебное издание

Сдано в печать 24.01.2012
Бумага 80 г/кв. м
Заказ № 10
Отпечатано в ГБОУ ДПО РМАПО
123995, г. Москва, Баррикадная ул., д. 2/1,

Печ. л. 3,25
Формат 147x210 мм
Тираж 500 экз.
тел.: (499) 255-9008