

**РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕРГОЛОГОВ И
КЛИНИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГОВ (РААКИ)**

**Федеральные клинические рекомендации по диагностике
аллергических заболеваний**

Москва, 2015

Содержание	
Список сокращений	2
Введение	4
1.Методология	5
2.Определение	7
3. Диагноз и обследование	8
3.1. Неспецифические методы обследования	9
3.1.1. Физикальное обследование при аллергических заболеваниях	9
3. 1.2. Неспецифические лабораторные методы обследования	9
3.1.3. Инструментальные методы обследования при аллергических заболеваниях	10
3.1.4. Функциональные методы исследования	10
3.1.4.1. Исследование функции внешнего дыхания	10
3.1.4..2. Бронхоторные тесты	11
3.2. Специфические методы аллергологического обследования	12
3.2.1. Сбор аллергологического, фармакологического, пищевого анамнеза.	12
3.2.2. Порядок ведения пищевого дневника	14
3.2.3. Кожные тесты с различными группами аллергенов	15
3.2.4. Провокационные тесты с аллергенами	20
3.2.5. Алгоритм диагностики лекарственной аллергии	21
3.2.6. Особенности диагностики пищевой аллергии	22
3.2.7. Методы диагностики АЗ in vitro	23
4. Альтернативные методы диагностики аллергических заболеваний	26
5.Литературные источники	28

Список сокращений

АВ – аллергическое воспаление

АГ – антиген

АЗ – аллергические заболевания,

АКД – аллергический контактный дерматит

АР – аллергический ринит,

АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия

АТ – антитело

АтД – атопический дерматит,

БА – бронхиальная астма,

БАВ – биологически активные вещества

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИА – инсектная аллергия

ИДС – иммунодефицитное состояние

КПТ – кожные прик-тесты

КР – клинические рекомендации

ЛА – лекарственная аллергия,

ОФВ1 – форсированный выдох за секунду

ПА – пищевая аллергия,

ПАР – неаллергическая гиперчувствительность

РААКИ – Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов

РЗ – респираторные заболевания,

ТТЕЭЛ - тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов (с медикаментами)

ФВД – функция внешнего дыхания

ХРК – хроническая рецидивирующая крапивница

ЕААСИ - Академия Аллергии и клинической иммунологии

Введение

Распространенность АЗ во всем мире постоянно возрастает как в развитых, так и, особенно, в развивающихся странах. В ряде регионов России и административных округах специализированная аллергологическая помощь пациентам ограничена, и ее обеспечивают врачи, работающие в первичной медико-санитарной помощи (например, терапевты, педиатры), или представители узких специальностей, (например, пульмонологи, оториноларингологи, дерматологи и другие). Специалисты обычно смотрят на аллергию с позиций своих органических интересов, тогда как аллергия системное заболевание, и у большинства пациентов отмечается аллергические поражения различных органов. Более того, аллергия оказывает существенное негативное влияние на течение и прогноз любого заболевания человека, нередко является причиной непрогнозируемых тяжелых, жизнеугрожающих реакций на медикаменты, пищевые продукты и другие внешние воздействия. В клинической практике смысловое использование термина «аллергия» определяется в рамках аллергических болезней, то есть – в «клинической аллергологии». Аллергологи – иммунологи являются специалистами, занимающимися проблемами диагностики, терапии, реабилитации и профилактики отдельных групп заболеваний, характеризующихся особым видом гиперчувствительности к определенным аллергенам. К таким заболеваниям относятся: бронхиальная астма, поллиноз, аллергический ринит, аллергодерматозы (АтД, крапивница и ангиоотеки, АКД и другие), лекарственная и пищевая аллергия, инсектная аллергия и др. В настоящее время около 30% населения планеты страдает АЗ, в России – от 17,5% до 30% (данные Института Иммунологии), что значительно выше данных официальной статистики в России, по которым распространенность АЗ **на порядок ниже** действительных, объективных данных. В то же время 50-60%, так называемых, хронических «аллергических» проявлений являются результатом других болезней/и нарушений, но не аллергических. В целях повышения эффективности диагностики и лечения больных, в клинической практике врача необходимо использовать методы диагностики АЗ, направленные на распознавание состояний или установление факта наличия, либо отсутствия АЗ. Унифицированные подходы и систематизация методов, осуществляемых посредством сбора и анализа жалоб пациента, данных его анамнеза и осмотра, проведения лабораторных, инструментальных, и иных исследований, в целях определения диагноза и выбора лечебно-профилактических мероприятий, позволяет унифицировать оптимальные режимы лечебно - диагностического процесса и (или) контроля за осуществлением этих мероприятий.

Настоящие клинические рекомендации предназначены для врачей общей практики и врачей различных специальностей (терапевты, отоларингологи, педиатры, дерматологи, гастроэнтерологи, неврологи и др.).

1.Методология

При разработке КР соблюдались принципы, являющиеся залогом высококачественных и надёжных клинических рекомендаций.

Клинические рекомендации подготовлены на основе принципов доказательной медицины с использованием инструмента AGREE II (ЭГРИ, Согласие II). (AGREE II - Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation - опросник по экспертизе и аттестации руководств - является международным инструментом оценки качества клинических рекомендаций).

Разработчики и авторы формулировали положения, которые касаются терминологии, эпидемиологии, оценки факторов риска, клинического управления и ведения пациентов с АЗ

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Поиск в электронных базах данных.
- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (Таблица 1).

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

Настоящие КР, основаны на доказательствах, ранжированы по уровню достоверности (табл.1). Выделяли 4 уровня достоверности данных — А, В, С и D.[3]:

Таблица 1 - Рейтинговая схема оценки достоверности данных

А	Высокая достоверность	Основана на заключениях систематических обзоров рандомизированных контролируемых испытаний. Систематический обзор получают путём системного поиска данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения результатов методом метаанализа
В	Умеренная достоверность	Основана на результатах, по меньшей мере, одного независимого рандомизированного контролируемого клинического испытания
С	Ограниченная	Основана на результатах, по меньшей мере, одного

	достоверность	клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации
D	Неопределённая достоверность	Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют

Кроме того учитывали уровень доказательств в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме. (табл. 2)

Таблица 2. - Рейтинговая схема для оценки силы доказательств

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Таблицы доказательств:

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Представленные рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, установивших, что доказательства, лежащие в основе настоящих рекомендаций, доступны для понимания.

С настоящими рекомендациями ознакомлены врачи первичного звена и терапевты, которые указали на доходчивость изложения и их важность, как рабочего инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы и, в случае необходимости, вносились поправки в КР.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в рекомендации изменения регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РААКИ для того, чтобы все заинтересованные лица имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

2. Определение

За основу используемых определений взята предложенная номенклатурным комитетом ЕААСИ терминология (Allergy 2001;56;813-824).

Гиперчувствительность –это свойство организма отвечать объективно воспроизводимыми симптомами или признаками, в ответ на экспозицию определенных раздражителей в дозах, к которым невосприимчивы здоровые.

Атопия - это индивидуальная или семейная ой предрасположенность к выработке IgE-антител в ответ на малые дозы аллергенов, обычно протеинов, и развитию таких симптомов как астма, риноконъюнктивит, или экзема (дерматит).

Аллергия - это реакция гиперчувствительности запускаемая иммунными механизмами. Впервые термин «аллергия» был введен австрийским педиатром К. Пирке (Clemens von Pirquet) в 1906 году.

Органы, ткани и клетки, способные реагировать специфическими реакциями гиперчувствительности, называют сенсibilизированными.

3. Диагноз и обследование.

Диагностика АЗ направлена на выявление причин (аллергенов) и факторов, способствующих формированию и манифестации АЗ. Основными принципами специфической диагностики АЗ является выявление аллергических АТ или сенсibilизированных лимфоцитов и продуктов специфического взаимодействия АГ и АТ. Алгоритм эффективной диагностики АЗ включает этапы, позволяющие ответить на основной вопрос: пациент «аллергик или не аллергик?».

Основные критерии аллергии:

Для аллергии характерно наличие типичных аллергических синдромов (симптомов), которые должны соответствовать хорошо изученному (охарактеризованному) аллергическому заболеванию:

Клинически значимые проявления для постановки диагноза аллергии:

Гиперчувствительность к инъекционным, энтеральным, ингаляционным антигенам при контакте с ними.

- Кожа: зуд, сыпь, отек, эритема
- Глаза: зуд, слезотечение, отечность, гиперемия, образование корочек
- Нос: ринорея, зуд, заложенность, чихание
- Легкие: свистящие хрипы, кашель, сдавление в грудной клетке, одышка
- Желудочно-кишечный тракт: тошнота, рвота, вздутие живота, диаррея
- Серд.-сос.система: анафилаксия, обморок, слабость, смерть

- корреляция анамнеза с этиологической ролью общеизвестных аллергенов (бытовые, пыльцевые, эпидермальные, инсектные, пищевые и др.);
- наличие положительных результатов тестирования, подтверждающих предварительный диагноз (кожное и провокационное тестирование, анализ крови и др.);
- обострения симптомов аллергии при повторной провокации аллергеном, а при устранении аллергена симптомы аллергии исчезают или облегчается их интенсивность;
- патогенетически обоснованное лечение должно облегчать симптомы заболевания.

Если эти признаки не выявляются, возможно, аллергия отсутствует, и следует пересмотреть диагноз.

Основные этапы диагностики АЗ включают использование специфических и неспецифических методов обследования.

3.1. Неспецифические методы обследования

Неспецифические обще-клинические методы обследования, используемые у больных АЗ, включают:

- Сбор и анализ истории жизни и болезни
- Физикальное обследование
- Клинико-лабораторные методы
- Инструментальные методы
- Функциональные методы

3.1.1. Физикальное обследование при аллергических заболеваниях. Физикальное обследование проводится по стандартной схеме и включает осмотр пациента, пальпацию, аускультацию, перкуссию, тонометрия и др., позволяющие оценить состояние больного и степень поражения различных органов и систем.

3. 1.2. Неспецифические лабораторные методы обследования

Для дифференциальной диагностики АЗ, применяют различные лабораторные методы, выбор которых определяется особенностями клинических проявлений заболевания:

- клинический анализ периферической крови,
- биохимический анализ крови (перечень исследований определяется врачом, в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний),
- клинический анализ мочи,
- цитологическое исследование секрета, мазков или смывов из полости носа, слизистой конъюнктив и др.

- общий анализ мокроты, бактериологический анализ мокроты и других выделений (секретов) со слизистых и кожи, по показаниям.
- исследование газового состава крови, ревматологические пробы, исследование гормонального профиля, вирусологические исследования и другие, проводятся **при наличии показаний**, по результатам анализа истории болезни.
- копрограмма
- паразитологические исследования
- другие **по показаниям**.

3.1.3. Инструментальные методы обследования при аллергических заболеваниях

Инструментальные методы исследования включают: переднюю риноскопию, переднюю риноманометрию, эндоскопическое исследование (бронхоскопия) и др.).

Передняя риноскопия является основным методом в диагностике аллергических и неаллергических поражений слизистой носа. Позволяет оценить цвет, отечность, пятнистость (симптом Воячека) слизистой носа, наличие полипов, искривления носовой перегородки и т. д.

Передняя риноманометрия позволяет оценить выраженность назальной обструкции, особенно при проведении провокационных назальных тестов и оценке эффективности фармакотерапии.

Эндоскопическое исследование при аллергических заболеваниях применяется для уточнения диагноза, только **по показаниям**.

3.1.4. Функциональные методы исследования

3.1.4.1. Исследование функции внешнего дыхания. (В, 1++, 2++, 2+)

Исследование ФВД проводится у больных БА и при подозрении на БА.

ФВД позволяет: - выявить и оценить степень бронхиальной обструкции и ее обратимость
 - оценить эффективность противоастматической терапии и динамику состояния пациента с БА, - оценить результаты бронхомоторных провокационных тестов.

Противопоказаниями к исследованию ФВД являются:

- обструкция дыхательных путей тяжёлой степени (ОФВ1 менее 1,2 л у взрослых);
- инфаркт миокарда, перенесённый менее 3 месяцев назад;
- инсульт ишемический или геморрагический, перенесённый менее 3 месяцев назад;
- аневризма аорты или артерий;
- состояние после перенесённой менее 2 недель назад инфекции ВДП;
- эпилепсия;
- гипертонический криз;

- беременность.

Основные показатели ФВД, исследуемые у больных с респираторными проявлениями АЗ.

ЖЕЛ - является одним из основных показателей состояния ФВД, широко используемым в медицине. ЖЕЛ составляет разницу между объёмами воздуха в лёгких при полном вдохе и полном выдохе.

ФЖЕЛ – максимальный объем воздуха, который может выдохнуть человек после максимального вдоха. Показатель зависит от возраста, пола, роста, массы тела.

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду. В период ремиссии, как правило, имеет нормальные значения. Пограничный показатель: $ОФВ_1 \geq 80\%$ должного значения. Легкая степень обструкции: $ОФВ_1$ составляет 61 – 80% должного значения.

Средняя степень обструкции: $ОФВ_1$ составляет 41 – 60% должного значения.

Обструкция тяжелой степени: $ОФВ_1$ составляет $\leq 40\%$ должного значения.

Индекс Тиффно – отношение $ОФВ_1$ к ФЖЕЛ.

ПСВ – пиковая скорость выдоха – максимальная скорость потока воздуха при форсированном выдохе, которую фиксируют в первые миллисекунды выполнения теста. Этот показатель можно определять и в домашних условиях с помощью пикфлоуметра.

МОС – максимальный объемный воздушный поток скорости в определенной доле ФЖЕЛ (чаще всего 25,50 и 75 % ФЖЕЛ). Позволяет определить максимальную скорость потока воздуха при выдохе четверти, половины и 75% ФЖЕЛ.

СОС₂₅₋₇₅ - средняя объемная скорость выдоха – позволяет оценить состояние мелких бронхов.

3.1.4.2. Бронхоторные тесты.

Что важно знать при проведении бронхоторных тестов:

Тесты может проводить только врач, владеющий методикой проведения тестов.

При проведении тестов требуется строгое выполнение техники проведения.

При оценке результатов бронхоторных тестов должны учитываться не только показатели $ОФВ_1$, но и другие показатели ФВД (см. выше).

Тест с бронхолитиками (агонисты β_2 – адренорецепторов: сальбутамол, фенотерол).

Используют для диагностики БА и оценки эффективности противоастматической терапии.

Тесты с бронхоконстрикторами (карбахолин, гистамин). Тест выполняют только в период ремиссии БА и только в условиях специализированного стационара с обязательным мониторингом состояния пациента в течение суток после выполнения теста.

3.2. Специфические методы аллергологического обследования.

Всех пациентов с подозрением на наличие АЗ рекомендовано направить на консультацию к аллергологу-иммунологу. Направлять больных на консультацию врача-аллерголога-иммунолога могут терапевты, пульмонологи, отоларингологи, офтальмологи, дерматологи и другие специалисты.

Аллергологическое обследование врач аллерголог-иммунолог проводит, используя различные методы:

- Сбор и анализ аллергологического, фармакологического, пищевого анамнеза.
- Анализ пищевого дневника
- Кожные тесты с различными группами аллергенов
- Провокационные тесты
- Лабораторные методы *in vitro*

3.2.1. Сбор аллергологического, фармакологического, пищевого анамнеза

Диагностику АЗ начинают с анализа жалоб пациента и сбора анамнеза болезни. Наиболее пристального внимания заслуживают результаты анализа аллергологического, фармакологического и пищевого анамнеза.

Аллергологический анамнез собирается по общепринятой методике, разработанной под руководством академика АМН СССР А.Д. Адо, у больных с АЗ (БА, поллиноз, АР и др.).

При сборе аллергологического анамнеза ставятся следующие задачи:

- Установление аллергической природы заболевания, предположительно - нозологической формы.
- Предположительное выявление этиологически значимого аллергена
- Определение факторов риска, способствующих развитию аллергического заболевания:
 - наличие наследственной предрасположенности
 - влияния факторов окружающей среды (климата, погоды, физических факторов)
 - выявление сезонности проявления симптомов заболевания
 - влияние бытовых факторов (перенаселенность, сырость в помещении, наличие в квартире мягкой мебели, ковров, домашних животных, птиц и т. д.)
- Установление связи проявления заболевания с приемом пищи (медикамента)
- Выявление сопутствующей патологии
- Влияние профессиональных вредностей
- Оценка клинического эффекта от применения противоаллергических средств и/или элиминации аллергена.

В ряде клиник для сбора анамнеза используется стандартизированный вопросник со следующими вопросами:

- Демографические данные (возраст)
- Симптомы частота и тяжесть
- Течение: интермиттирующее, персистирующее или сезонное
- Реакция на факторы окружающей среды (изменения температуры, запахи, задымленность)
- Основные занятия и хобби
- Идентификация аллергенов/ирритантов дома , в школе, в окружающей среде
- Лечение в прошлом и настоящем: эффективность, комплайнс, побочные эффекты

Однако, ни один вопросник не может заменить личной беседы врача с пациентом.

Сбор фармакологического анамнеза

Правильно собранный фармакологический анамнез в большинстве случаев служит основой диагностики ЛА и позволяет обосновать последующие этапы аллергологического обследования с медикаментами.

Фармакологический анамнез позволяет выявить медикаменты, на которые у пациента возникают реакции непереносимости и получить предварительные сведения о механизмах развития гиперчувствительности: истинные аллергические реакции на медикаменты или псевдоаллергические.

Фармакологический анамнез собирают с использованием опросника.

При сборе фармакологического анамнеза необходимо:

- выяснить какие ЛС принимал пациент до появления нежелательной реакции (учесть все препараты, в т.ч. и ранее применявшиеся и не вызывавшие нежелательных реакций)
- уточнить время, прошедшее между приемом ЛС и возникновением реакции
- выяснить продолжительность лечения препаратами и пути их введения
- выяснить клинические проявления нежелательной реакции и сопоставить их с проявлениями разных форм лекарственной аллергии
- выяснить продолжительность нежелательной реакции; прекратилась ли реакция после отмены ЛС; чем больной купировал нежелательную реакцию
- собрать аллергологический анамнез больного (наличие сопутствующих аллергических заболеваний, ранее отмечавшиеся аллергические реакции на другие ЛС сходной или другой химической группы, непереносимость пищевых продуктов) и семейный аллергологический анамнез
- выяснить известные сопутствующие заболевания у пациента, которые могут иметь значение в формировании истинной или псевдоаллергической реакции на ЛС.

Сбор пищевого анамнеза

Анализ пищевого анамнеза позволяет получить информацию о непереносимости определенных пищевых продуктов, выявить провоцирующие факторы и механизмы формирования реакций гиперчувствительности к продуктам питания, определить наличие фруктово-латексного синдрома.

При сборе пищевого анамнеза используется анкета, содержащая вопросы о конкретных продуктах, вызывающих развитие аллергических реакций, времени и особенностях клинического течения аллергических реакций на пищевые продукты, объем фармакотерапии, используемой для снятия симптомов пищевой аллергии и другие вопросы. Для уточнения этиологической значимости пищевых продуктов в развитии аллергических реакций рекомендовано ведение пищевого дневника.

3.2.2. Порядок ведения пищевого дневника

Всем больным с реакциями на пищевые продукты рекомендовано ведение пищевого дневника по предлагаемой схеме. (D) Табл. 3.

Таблица 3. Примерная схема ведения пищевого дневника

Дата, время приема пищи	Пищевые продукты, (состав, объем, способ приготовления)	Симптомы: жалобы, наличие симптомов, время их появления, динамика состояния в течение дня	Стул, время, характер стула	Примечание: отметить прием медикаментов, их переносимость, вопросы, возникшие в течение дня
-------------------------	---	---	-----------------------------	---

Целью ведения пищевого дневника является выявление пищевого продукта, являющегося причиной развития гиперчувствительности к определенным пищевым аллергенам.

Пищевой дневник должны вести ежедневно, аккуратно заполняя все его графы.

Длительность ведения пищевого дневника в среднем составляет 4 недели, но в случае необходимости, врач определяет иные сроки его ведения.

В графе «пищевые продукты», пациенты должны отмечать название продукта, его объем, съеден ли он в чистом виде или в составе других продуктов, а также способ кулинарной обработки.

В разделе «симптомы», указывается наличие любых симптомов (зуд кожи или другой локализации, характер, распространенность и интенсивность кожных высыпаний, боли разной локализации и интенсивности, заложенность носа, ринорея, затруднение дыхания, тошнота и другие гастроинтестинальные проявления и другие симптомы), время их появления, интенсивность, продолжительность, проводимые мероприятия по устранению возникших симптомов.

Интенсивность клинических проявлений выражается в символах (+) или (-).

- - симптомы отсутствуют,
- + - симптомы выражены слабо
- ++ - симптомы средней степени выраженности
- +++ - резко выраженные симптомы.

В графе «стул», отмечается время и характер стула: цвет, консистенция (нормальный, кашицеобразный, жидкий и т.д.), запах, наличие примесей (непереваренная пища, слизь, кровь итп).

В графе «примечание» – больной отмечает время и дозу медикаментов, если он их принимал, способ их введения, фиксирует все вопросы, которые у них возникали в течение дня и свои замечания по поводу имевшихся у него симптомов.

3.2.3. Кожные тесты с различными группами аллергенов

С точки зрения доказательной медицины важно минимизировать объем обследования и не использовать аллергены, которые маловероятны как причина заболевания. При пыльцевой аллергии учитывать перекрестную реактивность для выбора тестируемой панели аллергенов. Это позволяет уменьшить дискомфорт для пациента и затраты на диагностику

Кожные тесты с различными группами аллергенов являются стандартом диагностики аллергии. Сила рекомендаций (А, В), уровни доказательств (1++, 1+).

Впервые применил кожное тестирование Charles Blackley, 1873 г

Что важно знать при проведении и оценке КТ:

КТ должен ставить профессиональный работник (медсестра, врач аллергологического кабинета)

Кожные тесты с аллергенами ставят в период ремиссии АЗ.

Для кожного тестирования применяются стандартизированные серийные аллергены, нативные, изготовленные из различного сырья: пыльцы растений, разных видов пыли (библиотечная, бытовая и др.), шерсти, пуха, пера животных и птиц (эпидермальные аллергены), пищевых продуктов (пищевые аллергены), яда насекомых (инсектные аллергены) и других, или используются рекомбинантные аллергены

ЛП	Степень влияния	Продолжительность (дни)	Клиническое значение	16
----	-----------------	-------------------------	----------------------	----

Факторы, влияющие на результаты кожного тестирования.

Прием лекарственных препаратов:

Таблица влияния лекарственных препаратов на результаты кожных проб

Цетиризин	++++	3-10	Да
Хлорфенирамин	++	1-3	Да
Дезлоратадин	++++	3-10	Да
Эбастин	++++	3-10	Да
Гидроксизин	+++	1-10	Да
Левакабастин	Возможно	3-10	Да
Левоцетиризин	++++	3-10	Да
Лоратадин	++++	>5	Да
Кетотифен	++++		Да
Меквитазин	++++	3-10	Да
Мизоластин	++++	3-10	Да
Прометазин	++	1-3	Да
H2 блокаторы	0 до +	?	Нет
Фенотиазины	++		Да
ГКС системные(КД)	0		Да
Системные (пролонгиров.)	Возможно		Да
Ингаляционные	0		
Топические(кож.)	0 до ++		
Теофиллин	0 до +		Нет
Хромолин	0		Нет
B2-агонисты	0 до +		Нет
Ингаляционные	0 до +		Нет
Оральные, инъекционные	Неизвестно		
Формотерол	Неизвестно		
Салметерол	+		
Допамин	++		
Клонидин	0		
Монтелукаст	0 до +		
АСИТ			

Циркадные ритмы

Дермографизм

Возраст

Методы кожного тестирования

В зависимости от способа введения аллергена используют различные методы постановки кожных тестов: прик-тесты, скарификационные, внутрикожные, капельный, аппликационный и др.

Основным методом кожного тестирования при специфической алергодиагностике является проба уколом (prick – укол) или прик-тесты.

Прик-тесты имеют ряд преимуществ перед другими методами кожного тестирования:

- менее травматичны, - в организм поступает минимальное количество аллергенов

Скарификационные тесты с аллергенами ставятся в случаях, когда нет возможности использования прик-тестов. Хотя скарификационные тесты отличаются довольно высокой специфичностью, они чаще могут давать ложноположительные результаты.

Аппликационные тесты в основном используются для диагностики контактного дерматита, в частности - АКД. Аллергены при аппликационных тестах применяют в чистом виде или в растворах, в концентрациях, не вызывающих раздражения кожи у здоровых людей.

Показания для применения **аппликационных и капельных тестов**:

- подозрение на очень высокую степень чувствительности
- диагностика контактного дерматита
- диагностика профессиональных заболеваний у работников химической и нефтеперерабатывающей промышленности
- диагностика лекарственной аллергии
- диагностика пищевой аллергии
- диагностика фотодерматозов

Внутрикожные пробы – менее специфичны, чем скарификационные. Применяют их, главным образом, для выявления сенсибилизации к аллергенам бактериального, грибкового происхождения, медикаментами.

В настоящее время в России в\к тесты с инфекционными аллергенами не проводятся, в связи с отсутствием стандартизированных диагностических аллергенов.

Оценка результатов кожных тестов с бытовыми, пыльцевыми, пищевыми, эпидермальными аллергенами проводится алергологом – иммунологом.

Противопоказания для проведения кожных проб с аллергенами:

- обострение основного заболевания

- в период острых интеркуррентных инфекционных заболеваний
- туберкулез и ревматизм в период обострения процесса
- аутоиммунные заболевания (СКВ, склеродермия, дерматомиозит, ревматоидный артрит и др.) в период обострения
- нервные и психические заболевания в период обострения
- болезни сердца, печени, почек и системы крови в стадии декомпенсации
- развитие анафилактического шока при кожном тестировании в анамнезе
- беременность и период лактации
- злокачественные новообразования
- первичные иммунодефицитные состояния
- Возраст до 3-х лет (в виду проблем поведения и беспокойства маленьких детей)

При проведении кожных тестов возможны ложные результаты исследований, связанные с различными причинами. Табл.4.

Таблица 4 Причины ложных результатов кожных тестов

Причины ложноотрицательных результатов кожных тестов	Причины ложноположительных результатов кожных тестов
Инактивация аллергена в связи с неправильным хранением	Загрязнение аллергена посторонними примесями, при неправильном их хранении
Использование аллергенов с истекшим сроком годности	Нарушение техники проведения кожного тестирования
Нарушение техники проведения кожного тестирования	Уртикарный дермографизм
Снижение реактивности кожи (дети до 1 года, лица пожилого и старческого возраста, при заболеваниях нейро-эндокринной системы)	
Период рефрактерности (3-4 недели) после острой аллергической реакции, т.к. в этот период пробы могут оказаться отрицательными за счет истощения кожно – сенсibiliзирующих антител	
Период лечения стероидными гормонами, бронхоспазмолитическими средствами и антигистаминными препаратами (эти	

медикаменты могут снижать кожную чувствительность)	
--	--

Интерпретация кожных проб:

Положительные кожные пробы свидетельствуют о наличии IgE антител к определенному аллергену, но НЕ являются ИНДИКАТОРОМ КЛИНИЧЕСКОЙ сенсibilизации. Обязательна корреляция между клиникой и результатами кожных проб. На результаты к/проб оказывают влияние антигистамины и трициклические антидепрессанты

3.2.4. Провокационные тесты с аллергенами

Провокационные тесты являются достаточно достоверным методом диагностики.

Их используют в случае расхождения данных анамнеза и результатов кожного тестирования.

Противопоказания для проведения провокационных тестов такие же, что и для кожного тестирования.

Провокационные тесты должен ставить только врач аллергологического кабинета.

Провокационные тесты с аллергенами ставят в период ремиссии АЗ.

Для проведения провокационных тестов необходимо **обязательно** получить **информированное согласие пациента.**

В зависимости от способа введения аллергена в организм различают следующие провокационные тесты:

конъюнктивальный

назальный

ингаляционный

подъязычный

оральный (с пищевыми аллергенами)

Назальный провокационный тест применяют для диагностики аллергического ринита, в период ремиссии заболевания. Аллерген наносится на слизистую полости носа.

Конъюнктивальный провокационный тест применяют для диагностики аллергического конъюнктивита. Аллерген наносится на слизистую конъюнктивы.

Подъязычный провокационный тест используется для диагностики пищевой и лекарственной аллергии, однако данные о его информативности разноречивы и нуждается в уточнении. При проведении подъязычного теста аллерген наносится на слизистую оболочку подъязычной области.

Ингаляционный тест используют для диагностики бронхиальной астмы, но в основном, с целью дифференциальной диагностики (бронхиальная астма, обструктивный бронхит итп), только в фазе ремиссии в стационарных условиях.

Провокационный ингаляционный тест с карбахолином – используется для подтверждения диагноза бронхиальной астмы.

Провокационный ингаляционный тест с холодным воздухом применяется для исследования неспецифической гиперреактивности бронхов.

Дополнительные методы аллергологического обследования включают тесты для диагностики холодовой аллергии, тепловой аллергии, различных форм крапивницы.

Дункан-тест используют для диагностики холодовой аллергии.

Тепловой тест - используется для диагностики крапивницы, обусловленной влиянием термических факторов

Для специфической диагностики лекарственной аллергии используется **ТТЕЭЛ in vivo с медикаментами**. Для проведения **ТТЕЭЛ in vivo с медикаментами** необходимо **обязательно** получить **информированное согласие пациента**.

К самым сложным и противоречивым проблемам диагностики в практической аллергологии относится верификация лекарственной и пищевой аллергии.

3.2.5. Алгоритм диагностики лекарственной аллергии включает:

1. Объективный анализ анамнеза болезни и жизни, аллергологического, фармакологического и пищевого анамнеза
2. Объективный анализ клинических проявлений реакции и результатов обследования больного
3. Аллергологическое тестирование с медикаментами

Аллергологическое тестирование с медикаментами включает кожное тестирование, провокационные тесты и тесты *in vitro*.

Кожные тесты (капельный, аппликационный, прик-тест, скарификационный, внутрикожный). Кожные тесты с медикаментами может ставить только врач аллерголог-иммунолог. Стандартные лекарственные аллергены для кожного тестирования отсутствуют. Кожные тесты с лекарственными препаратами **не получили** широкого распространения ввиду отсутствия достаточной специфичности, информативности и высокой опасности.

Кроме того, кожные тесты можно проводить только с ограниченным числом медикаментов, в связи с особенностями их химического строения и свойств, лимитирующих их использование в диагностике (местно-раздражающий, токсический

эффекты и др.). Кроме того, аллергия может развиваться не на цельный медикамент, а на продукты биотрансформации лекарственного средства после поступления его в организм. Достоверность и специфичность кожных тестов низкая (50 -60%).

При проведении кожных тестов с медикаментами необходимо обязательно получить информированное согласие пациента на проведение тестов.

Провокационные тесты с медикаментами: ингаляционные, подъязычные, ТТЕЭЛ in vivo по А.Д.Адо, пероральный и др. тесты применяются **по строгим показаниям**, использование их небезопасно, проводятся эти тесты только врачом-аллергологом в условиях аллергологического стационара, на базе многопрофильной больницы и в условиях, приближенных к реанимации. Достоверность и специфичность провокационных тестов также, как кожных тестов, низкая (50 -60%).

Провокационные тесты должны проводиться только в стадию ремиссии после коррекции сопутствующей патологии.

Другие лабораторные методы диагностики лекарственной аллергии.

В острый период развития реакции можно провести определение уровня гистамина и триптазы - β в крови. При этом необходимо учитывать, что уровень гистамина необходимо определять через 15 – 60 минут от начала развития реакции, а уровень триптазы через 15 минут до 3 часов от момента развития реакции, но не позже 6 часов после начала реакции. Однако, повышенный уровень гистамина и триптазы отмечается не только при истинных аллергических реакциях, но и при неаллергической гиперчувствительности (неевдоаллергия), а также при инфаркте миокарда, травмах и других состояниях.

3.2.6. Особенности диагностики пищевой аллергии

Основной проблемой в клинической практике является гипо- и гипердиагностика пищевой аллергии, вследствие ошибочной интерпретации связи развития клинических симптомов непереносимости после употребления пищи с аллергией. Такая ошибка приводит к необоснованной элиминации пищевых продуктов, нарушению соотношения объема пищи и пищевых ингредиентов возрасту, массе тела, сопутствующим заболеваниям, энергетическим затратам, приводящим к обменным нарушениям и, вытекающим отсюда негативным последствиям.

Реальная распространенность ПА составляет: 2-4% - в общей популяции (взрослые и дети). Среди детей ПА страдают около 10%, среди взрослых \approx 2% в общей популяции.

Алгоритм диагностики ПА

1. **Объективный анализ анамнеза** болезни и жизни, аллергологического, пищевого и фармакологического анамнеза

2. **Объективный анализ клинических проявлений** реакции и результатов обследования больного. Связь развития реакции с приемом конкретного пищевого продукта должна быть доказана.

3. **Объективный анализ пищевого дневника**

4. **Аллергологическое тестирование** с пищевыми аллергенами:

Кожные тесты (аппликационный, прик-тест, прик-прик (prick-to-prick) тест, патч-тесты с пищевыми аллергенами).

Провокационные тесты с пищевыми аллергенами.

Золотым стандартом диагностики пищевой аллергии являются оральные пищевые провокации с двойным-слепым плацебо контролем – (ОППДСПК) .

3.2.7. Методы диагностики АЗ *in vitro*

Преимущества диагностических методов «*in vitro*»

безопасность для больного,

- 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

Основные показания для назначения лабораторных методов аллергодиагностики:

- Ранний детский возраст
- Пациенты с высокой степенью сенсибилизации
- Непрерывно рецидивирующее течение заболевания без периодов ремиссии
- Невозможность отмены антигистаминных и других препаратов
- Поливалентная сенсибилизация, когда нет возможности провести тестирование *in vivo* сразу со всеми предполагаемыми аллергенами в ограниченные сроки обследования
- Измененная реактивность кожи (например, у пожилых)
- Ложноположительный или ложноотрицательный результат при кожном тестировании
- Уртикарный дермографизм

Среди тестов *in vitro* для диагностики АЗ в настоящее время используются **различные методы, направленные на регистрацию аллерген-специфических IgE-антител с использованием различных методов**, используются также:

- Реакция специфического высвобождения гистамина из базофилов периферической крови больного (по P.Scov , S.Norne, B.Weeke).
- Определение уровня триптазы и др. (табл. 5.):

Таблица 5. Тесты на наличие аллергенной сенсибилизации и идентификации подозрительных аллергенов

Цель выявления	Принцип тестирования	Базовая технология	Главная тест-система
Наличие сенсибилизации к специфическому аллергену	Реакции IgE/IgA/IgG антител с аллергенами из одного аллергенного источника или с единственным аллергеном компонентом	Различные способы с использованием плотной фазы для связывания аллерген-специфических антител и выявление с помощью анти-IgE/IgA/IgG реагентов	UniCAP ELISA Иммуноблотт Аллерген-microarray
Наличие медиаторов воспаления из различных эффекторных клеток	Гистамин из базофилов/тучных клеток Триптаза тучных клеток Лейкотриены и простагландины Медиаторы эозинофилов (ЭКП) Медиаторы лимфоцитов (цитокины)	Плотная фаза с прикреплением антитела и меченых антимадиаторных агентов	UniCAP UniCAP ELISA UniCAP ELISA
Клеточный иммунный ответ	Пролиферация Т-клеток	Культивация клеток со специфической аллерген/антигенной стимуляцией; анализ пролиферации клеток Активация базофилов	Культура тканей CAST, проточная цитометрия

В последние годы к наиболее современным и информативным относятся молекулярные методы аллергодиагностики: ИХЛ на иммунном твердофазном аллергочипе ISAC
ИХЛ на иммунном твердофазном аллергочипе ISAC основан на ультрасовременной технологии биочипов «Аллергочип ImmunoCAP» – это миниатюрная платформа для иммунологического анализа, предназначенная для измерения специфических IgE-антител более, чем к сотне аллергокомпонентов одновременно.

При создании «Аллергочипа» использованы сверхточные нанотехнологии и применяются очищенные природные или рекомбинантные аллергокомпоненты, иммобилизованные на твердой фазе (биочип).

Аллерген-ассоциированные IgE-антитела детектируют через связывание с вторичными флуоресцентно мечеными анти-IgE-антителами.

Многие биологические источники содержат высокоактивные перекрестно-реагирующие аллергокомпоненты, например профилин, который представлен с широкой вариабельностью в пыльце растений и растительных пищевых продуктах.

Значение уровня общего IgE для диагностики аллергических заболеваний.

Исторически сложилось мнение, что для диагностики АЗ, в первую очередь определяется общий IgE, но, общий IgE имеет различные нормальные колебания, зависящие от возраста, места жительства, характера питания и др., а его уровень не обязательно коррелирует с наличием аллергии или другими иммунными дисфункциями.

Уровень общего IgE может увеличиваться, кроме АЗ, при многих других болезнях :

- вирусные, лекарственные, радиационные и, обусловленные другими факторами гепатиты.
- паразитарные заболевания
- иммунная недостаточность
- генетические факторы (высокий и низкий уровень IgE) и многие другие.

Кроме того, низкий уровень общего IgE не исключает аллергию, как при моно-, так и полисенсibilизации пациентов

На основании результатов общего IgE аллергия не диагностируется, но он может быть полезным для окончательного клинического заключения.

Для диагностики АЗ **не рекомендуется** использование методов, направленных на выявление IgG- антител, в виду их не информативности.

Лабораторные тесты in vitro с медикаментами

Методы in vitro, используемые для диагностики лекарственной аллергии

Антител- зависимые реакции.

1. Базофильный тест Шелли и его модификации.

2. Реакция дегрануляции тучных клеток по методу Schwartz.
3. Радиоиммунный метод определения специфических IgE, IgG4 (инсулины, пенициллины, цефалоспорины, миорелаксанты).
4. Иммуноферментный анализ для определения специфических IgE и Ig G.
5. Определение уровня медиаторов немедленной гиперчувствительности (гистамин, триптаза, ИЛ-5) с помощью моноклональных АТ
6. Исследование антителозависимых реакций:
7. Реакция пассивной геммагглютинации (антибиотики).
8. Реакция преципитации (НПВП, барбитураты, стрептомицин).
9. Тест агглютинации тромбоцитов.
10. Реакция связывания комплемента.

Антителонезависимые реакции.

1. Тест трансформации лимфоцитов.
2. Реакция торможения миграции лейкоцитов.
3. Тест аллергической альтерации лейкоцитов.
4. Исследование лейкотриенов в супернатантах клеточных культур, активированных медикаментом.

Иммунохимические реакции:

- Микротепловой метод (иммунотермистометрия), информативен при иммунокомплексных реакциях.
- Исследование ионного градиента (изменение сывороточной и внутриклеточной концентрации ионов K^+ и Ca^{++} после инкубации крови с лекарством). (при непереносимости НПВП)
- Люминолзависимая хемилюминесценция периферической крови. (при непереносимости НПВП)

Однако, все эти методы имеют ограниченное применение, в виду не доказанной информативности, больших финансовых затрат на их проведение, необходимости содержания лабораторий и высококвалифицированных, обученных сотрудников, на базе крупных институтов и недоступных для практического здравоохранения и др.

4. Альтернативные методы диагностики аллергических заболеваний.

Иногда врачи первичного звена для диагностики аллергии используют альтернативные методы диагностики, такие как:

Лейкоцитотоксический тест (тест Bryan) 1960г., (лейкоциты+подозреваемый аллерген – набухание) – отсутствует диагностическая точность.

Аллергологический тест на выявление IgG в ИФА. IgG к пищевым аллергенам - не пригоден для диагностики аллергии

VEGA-тестирование (электродермальное тестирование) метод Фоля (Voll) – измерение электромагнитной проводимости в организме (падение проводимости или «нарушено считывание») указывают на аллергию (Дерматрон, Best, Квантум или Listen Systems). Метод Фоля (VEGA) не обладает воспроизводимостью и лишен диагностической точности.

Анализ волос и тестирование аллергии

Аурикулокардиальный рефлекс и т.д. и т.п.

Все выше перечисленные «тесты» не должны использоваться в диагностике аллергии, как патогенетически не обоснованные и не информативные.

Необходимо представлять, что использование недоказанных тестов увеличивает неоправданные затраты на аллергологическую диагностику и является причиной назначения неадекватной терапии и ухудшения прогноза АЗ.

Таким образом, ключевые позиции диагноза аллергии:

- Аллергологический анамнез, подтверждающий роль аллергенов в проявлении симптомов заболевания; физикальное обследование выявляющее симптомы типичных аллергических заболеваний
- При подозрении на аллергическую природу заболевания обязательное подтверждение диагноза аллергии с помощью кожных тестов или обнаружения аллерген-специфического IgE
- Первичным подтверждающим тестом для диагноза аллергии остаются кожные пробы (прик-тест) - быстрый, безопасный, минимально инвазивный, чувствительный, четко коррелирующий с бронхиальной и назальной провокацией метод
- Альтернативой кожным пробам может быть определение аллергенспецифических IgE в сыворотке
- К.пробы и/или IgE являются необходимым дополнением к анамнезу и физикальному обследованию при постановке диагноза аллергического заболевания
- В некоторых случаях для подтверждения сенсibilизации требуются провокационные тесты

5. Литературные источники

1. Клиническая аллергология. Под редакцией акад. Р.М. Хаитова., М, 2002, 623 с.
2. Global Atlas of Allergy. EAACI, 2014., 388 p.
3. Полубенцева Е.И., Улумбекова Г.Э., Сайткулов К.И. Клинические рекомендации и индикаторы качества в системе управления качеством медицинской помощи: Методические рекомендации. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 60 с.
4. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Под редакцией академика РАН и РАМН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. - Москва, издательская группа ГЭОТАР-Медиа, - 2009, - 656 с.,
5. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Под редакцией академика РАН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. РААКИ., М., 2014., 124 с.
6. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей. Под редакцией академика РАН и РАМН Р.М. Хаитова. Фармарус принт медиа, М., 2012, 75 с.
7. Niggeman B., Beyer K., Diagnostic pitfalls in food allergy in children. Allergy. 2005, v.60, p. 104-107.
8. Palosuo K., Varjonen E., Kekki O-M, et all. Wheat α -5 gliadin is major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. J. Allergy Clin. Immunol. 2001, v.108, p.634- 638.
9. Hill D.J., Heine R.G., Hosking C.S. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. Pediatr. Allergy Immunol. 2004, v. 15, p. 435 – 441.