

Критерии отбора пациентов для проведения АСИТ

Принципы диагностики аллергических заболеваний

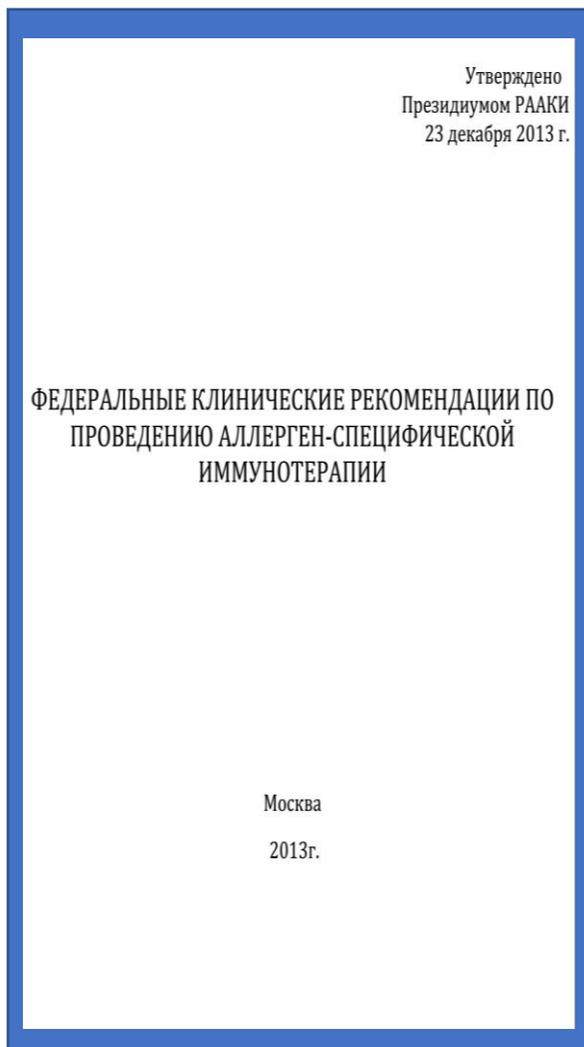
Особенности диагностического протокола при планировании АСИТ

Возможности прогнозирования эффективности АСИТ

Алексей Владимирович Лунцов

к.м.н, руководитель Республиканского Центра клинической иммунологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ»,
клинический преподаватель программы резидентуры КГМУ, г. Казань

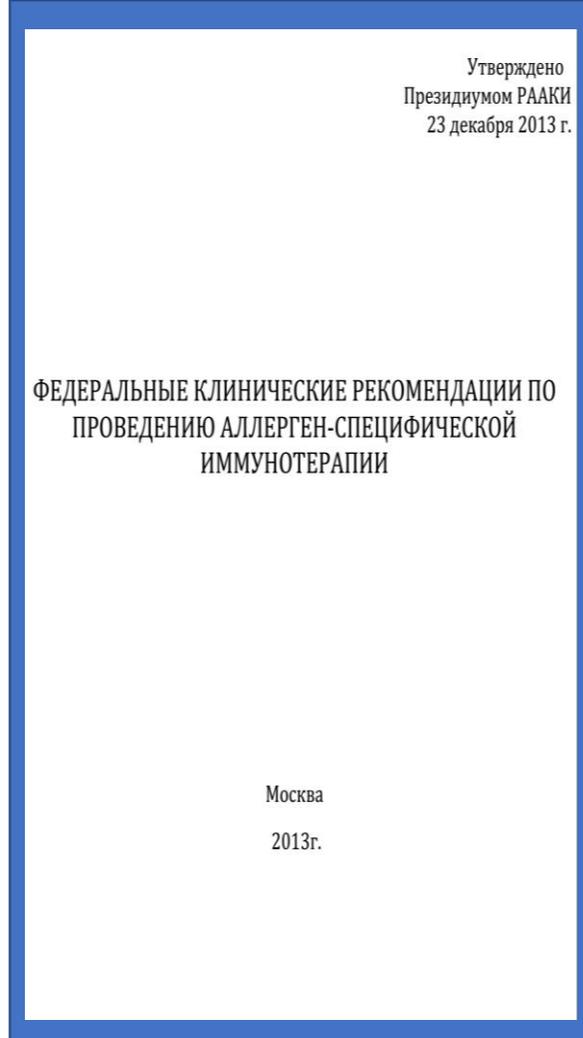
Показания для проведения АСИТ



АСИТ назначают:

1. Пациентам с аллергическим ринитом/конъюнктивитом
2. Пациентам с контролируемой бронхиальной астмой (при ОФВ1 более 70% на фоне адекватной фармакотерапии)
3. Пациентам, имеющим как бронхиальные, так и риноконъюнктивальные симптомы
4. АСИТ может быть назначена пациентам, страдающим atopическим дерматитом легкого и средне-тяжелого течения с высокой степенью сенсibilизации. Наилучшие результаты АСИТ были показаны у пациентов с доказанной сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли. Наличие atopического дерматита не является противопоказанием для проведения АСИТ у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой
5. Пациентам с анафилактическими реакциями на яд перепончатокрылых насекомых

Показания для проведения АСИТ



АСИТ при ингаляционной аллергии назначают при выполнении следующих условий:

1. Доказанная IgE – зависимая природа заболевания (результаты кожных проб и/или уровень IgE специфических 2 класса реакции и выше)
2. За развитие клинических проявлений заболевания ответственны именно эти аллергены
3. До начала лечения проведены элиминационные мероприятия
4. Должны быть учтены и, при необходимости, купированы обострения интеркуррентных болезней

Утверждено:
Российская ассоциация
аллергологов
и клинических иммунологов
Протокол от _____ 2022г

М.Р.Хаитов

Утверждено:
Национальная медицинская
ассоциация
оториноларингологов
Протокол от _____ 2022г

Ю.К.Янов

Утверждено:
Союз педиатров России
Протокол от _____ 2022г

Л.С.Намазова-Баранова

Клинические рекомендации

Аллергический ринит

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем: J30.1, J30.2, J30.3, J30.4

Возрастная группа: дети/взрослые

Год утверждения: 2022

Разработчик клинической рекомендации:

- Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов
- Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов
- Союз педиатров России



Клинические рекомендации

Бронхиальная астма

Кодирование по Международной статистической
классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: J45, J46

Год утверждения (частота пересмотра): 2021

Возрастная категория: **Взрослые, Дети**

Год окончания действия: 2023

ID: 359

Разработчик клинической рекомендации

- Российское респираторное общества
- Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов
- Союз педиатров России

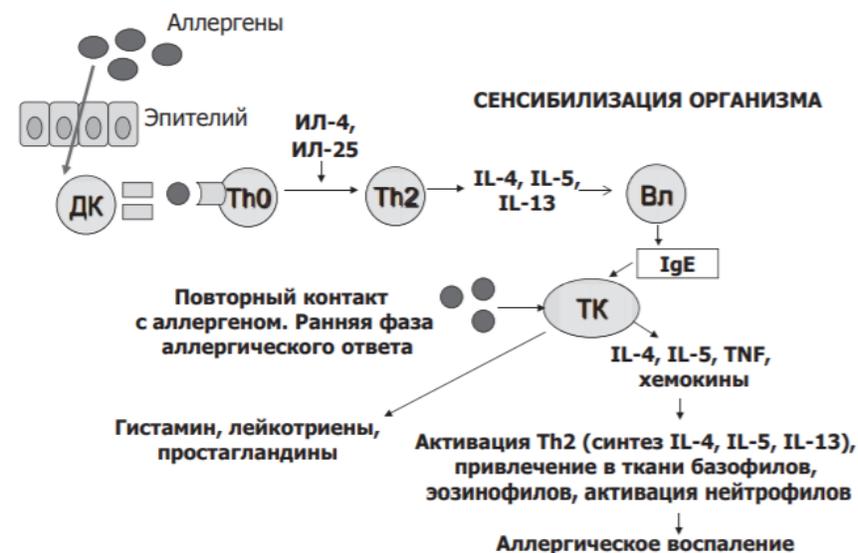
Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Определение

Аллергический ринит (АР) – заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа (которое развивается под действием аллергенов) и наличием ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в полости носа. АР часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальная астма.



Рис. 3. Распространенность аллергического ринита среди первоклассников



Этиология АР

Пыльцевые аллергены	<ul style="list-style-type: none">- Пыльца деревьев- Пыльца луговых трав- Пыльца сорных трав
Аллергены клещей домашней пыли	<ul style="list-style-type: none">- d.Pter- d.farinae
Эпидермальные аллергены	<ul style="list-style-type: none">- кошка- Собака- лошадь и тд
Грибковые аллергены	
Другие аллергены домашней пыли	Библиотечной пыли, тараканов
Профессиональные аллергены	Мука, медикаменты, перо, латекс и тд

Клинические симптомы АР

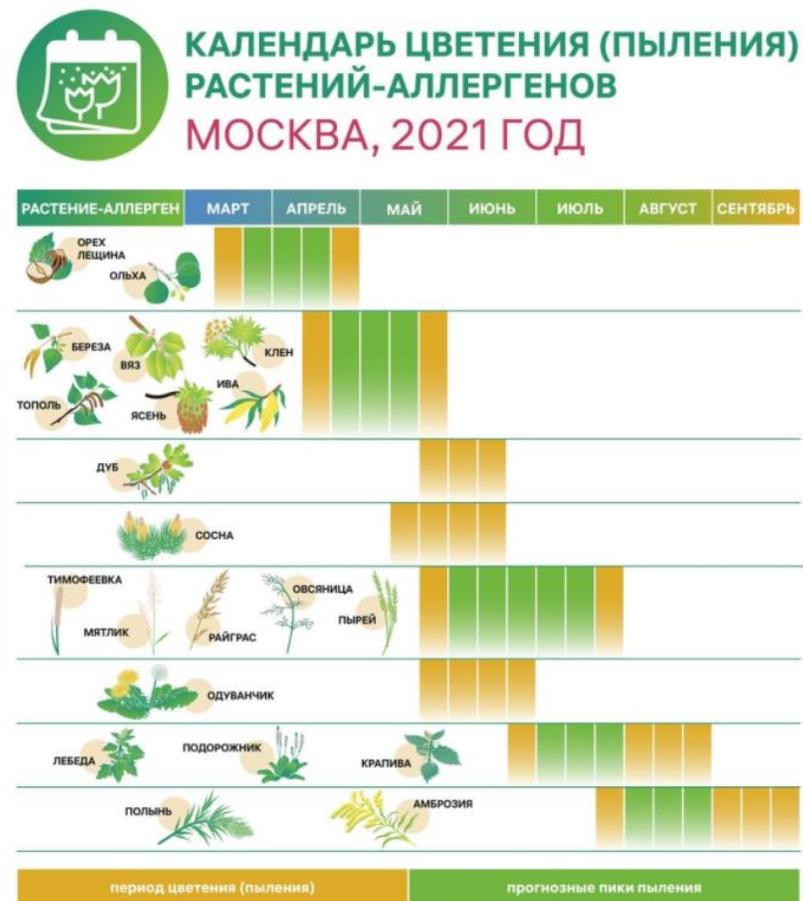
	Дети дошкольного возраста	Школьники	Подростки
Классические симптомы и признаки ринита	Ринорея — прозрачные выделения, «шмыгание носом»		
	Зуд — трение носа, «салют аллергика», носовая поперечная складка		
	«Чихание» у детей старшего возраста может сопровождаться жалобами на зуд во рту и гортани		
	Заложенность носа — дыхание через рот, храп, апноэ во сне, аллергические тени под глазами		
Возможные нетипичные проявления	Дисфункция евстахиевой трубы — боль в ушах при изменениях давления (например, полет в самолете), снижение слуха, хронический отит среднего уха		
	Кашель — часто по ошибке расценивается как БА Плохо контролируемая БА ассоциируется с АР Нарушение сна — усталость, плохая успеваемость, раздражительность Длительные и частые респираторные инфекции		
	Риносинусит — катаральное воспаление, головная боль. Боль в лицевой части, неприятный запах изо рта, кашель, ослабление обоняния Оральный аллергический синдром — АР на пыльцу растений и пищу		

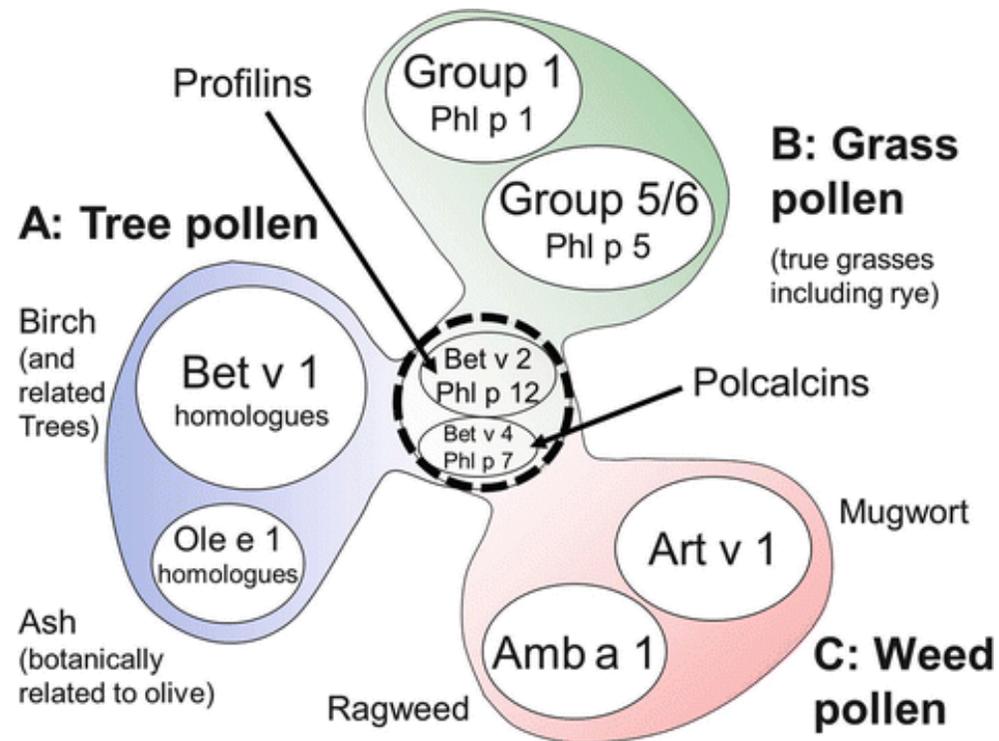


2019	март	апрель	май	июнь	июль	август	сентябрь	октябрь
Альтернария								
Кладоспориум								
Клён								
Ольха								
Берёза								
Кипарисовые								
Лещина								
Тополь								
Вяз								
Злаки								
Ива								
Граб								
Конопля								
Бобовые								
Ясень								
Липа								
Шелковица								
Сосна								
Щавель								
Ель								
Маревые								
Подорожник								
Крапива								
Полынь								
Амброзия								
2019	март	апрель	май	июнь	июль	август	сентябрь	октябрь
Низкий риск до 10 п.з.								
Средний риск до 30 п.з.								
Высокий риск до 100 п.з.								
Очень высокий риск свыше 100 п.з.								

Рис. 6. Календарь пыления растений и спороношения грибов для г. Ростова-на-Дону, 2019 г.

Чурюкина Э.В., Уханова О.П., Голошубова Е.А. Аэропалинологический мониторинг воздушной среды в Ростовской области: результаты сезона палинации 2019 года // Российский Аллергологический Журнал. 2020. Т. 17. № 4. С. 57–65. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1387>





Перекрест в паре профилинов Ph p7 (10-15% сенсibilизированных) и Bet v 4

Полкалцинов Bet v 2 и Ph p12

Стойкие умеренные симптомы в течение всего сезона палликации могут за счет паналлергенов.

Необходимо исследование основных молекул.

Есть пациенты, которые сенсibilизированы только к паналлергенам.

Практический вывод: если у пациента жалобы нечетко совпадают с сезоном пыления 1 растения - рекомендуется молекулярная диагностика

Минимальное персистирующее воспаление (МПВ)



Минимальное персистирующее воспаление (МПВ) — феномен, возникающий при повторном воздействии небольшого количества аллергенов, при котором отсутствуют **симптомы аллергии**, но развивается состояние повышенной чувствительности к последующему воздействию аллергена, а также **субклиническое воспаление** ⁽¹⁾.

1. Canonica G.W. *et al.*; Clin Exp Immunol 2009; 158 (3): 260-71

Концепция диагноза аллергического ринита

Жалобы и аллергологический анамнез	1. Круглогодичный или сезонный характер симптомов 2. Характерные триггерные факторы, зависимость интенсивности симптомов от времени суток 3. Наследственность по атопии
Аллергологическое обследование	1. Положительные результаты кожного тестирования и/или определения IgE специфических к аэроаллергенам, которые согласуются с анамнезом 2. Определение IgE общего не имеет диагностического значения
Риноцитограмма	Полезный тест в отсутствии терапии топическими ГКС – выявление локальной эозинофилии
Консультация ЛОР	1. Во всех случаях, особенно показана при симптомах НАР и инфекционного ринита 2. Исключение полипоза
Лучевая диагностика	Рентген ППН, РКТ ППН – диагностика синусита, анатомических изменений

Важные диагностические ситуации

Признаки инфекционного воспаления	Обязательно дообследование!
Положительный аллергологический анамнез – отрицательные результаты аллергологического обследования	Вероятность локального аллергического ринита
Эозинофилия слизистой при отрицательных результатах аллергологического обследования	NARES Начальные стадии полипозного риносинусита
Коморбидность	<ol style="list-style-type: none">1. Прием деконгестантов2. ГЭРБ3. Беременность4. Пожилой возраст – атрофический ринит5. Бронхиальная астма

Локальный аллергический ринит

Более 47% (47-62,5%) больных с симптомами ринита, ранее диагностированным как НeАР или идиопатический ринит, имеют локальную (в назальной слизистой) гиперпродукцию аг-специфических IgE и положительный назальный провокационный тест с АГ (клещ дом. пыли, *Alternaria alternata*, пыльца злаковых трав, оливы)

- Это патологическое состояние предлагается называть **локальным аллергическим ринитом (энтопия)**
- Пациенты с локальным АР имеют клинический фенотип круглогодичного или сезонного АР (как правило, среднетяжелого-тяжелого течения), Th2-профиль воспаления в слизистой носа, но отрицательные кожные пробы с АГ и отсутствие аг-специф. IgE в сыворотке крови
- Диагностика локального АР возможна с помощью проведения назальных провокационных тестов с АГ-ми

ARIA – классификация аллергического ринита

В зависимости от продолжительности симптомов различают :

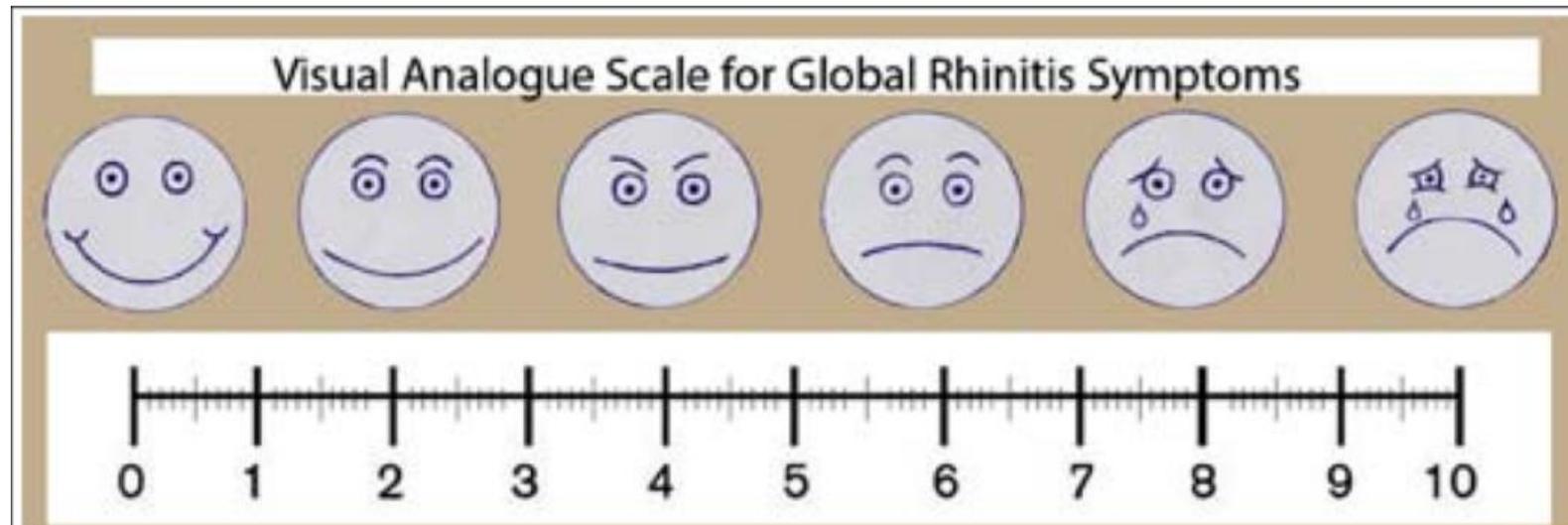
1. **интермиттирующий** - симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году.
2. **персистирующий** - симптомы беспокоят более 4 дней в неделю или более 4 недель в году;

по тяжести течения:

1. **легкую** — у пациента имеются незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон;
2. **среднюю** — симптомы нарушают сон пациента, препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, что приводит к существенному ухудшению качества жизни;
3. **тяжелую степень** — симптомы настолько выражены, что, если пациент не получает лечения, он не может нормально работать, учиться, заниматься спортом или проводить досуг и спать ночью);

по стадиям течения АР — **стадии обострения и ремиссии**

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) для оценки тяжести симптомов АР



Результаты от 0 до 50 свидетельствуют о контролируемом течении АР, от 50 и выше – о неконтролируемом течении АР.

ШКАЛЫ ОЦЕНКИ СИМПТОМОВ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА¹⁻²

TNSS

Суммарная оценка баллов по назальным симптомам (заложенность носа, ринорея, чихание, зуд в носу) по шкале от 0 до 3, где

- 0 ▶ **симптомы не беспокоят**
- 1 ▶ **симптомы слабо выражены**
- 2 ▶ **симптомы выражены, беспокоят умеренно**
- 3 ▶ **симптомы очень сильно беспокоят**

rTNSS – оценка назальных симптомов за последние 12 часов

iTNSS – оценка назальных симптомов за 10 мин до применения препарата

TOSS

Суммарная оценка баллов по глазным симптомам (слезотечение, зуд, покраснение глаз) по шкале от 0 до 3, где

- 0 ▶ **симптомы не беспокоят**
- 1 ▶ **симптомы слабо выражены**
- 2 ▶ **симптомы выражены, беспокоят умеренно**
- 3 ▶ **симптомы очень сильно беспокоят**

rTOSS – оценка глазных симптомов за последние 12 часов

iTOSS – оценка глазных симптомов за 10 мин до применения препарата

Andrews CP, Mohar D, Salhi Y, Tantry SK (2020). Efficacy and safety of twice-daily and once-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray for seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol.; 124(2):171-8.e2. Gross GN, Berman G, Amar NJ, Caracta CF, Tantry SK (2019). Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol.; 122(6):630-8.e3

Информационный материал для специалистов здравоохранения RUS-RLT-012_05-2021

Ступенчатый подход к терапии аллергического ринита

Иммунотерапия (АСИТ)			
Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)			
Фармакотерапия для контроля симптомов			
1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень (лечение только специалистом)
<p>Один из:</p> <ul style="list-style-type: none"> • нсН1-АГ • интраназальные АГ • кромоглициевая кислота (назальный препарат) • АЛР 	<p>Один из:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ИНГКС (предпочтительно) • нсН1-АГ • интраназальные АГ • АЛР 	<p>Комбинация ИНГКС с одним или более из:</p> <ul style="list-style-type: none"> • нсН1-АГ • интраназальные АГ • АЛР 	<ul style="list-style-type: none"> • Рассмотреть терапию тяжелого АР #омализумабом**1 • Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии
Препараты скорой помощи			
Адреномиметики коротким курсом			Глюкокортикоиды (системного действия, пероральные)
Перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем увеличивать терапию (step-up)			

АЛГОРИТМ ВЫБОРА ФАРМАКОТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ КОНТРОЛЯ СИМПТОМОВ АР ПО ВАШ (ARIA 2020)

Оценка контроля у нелеченых пациентов с симптомами АР



* Рассмотрите ИнГКС + АЗЛ, если предыдущее лечение неэффективно (анамнез)
Если глазные симптомы остаются после начала лечения, добавьте препараты для терапии аллергического конъюнктивита
ARIA 2020 J Allergy Clin Immunol 2020;145:70-80.

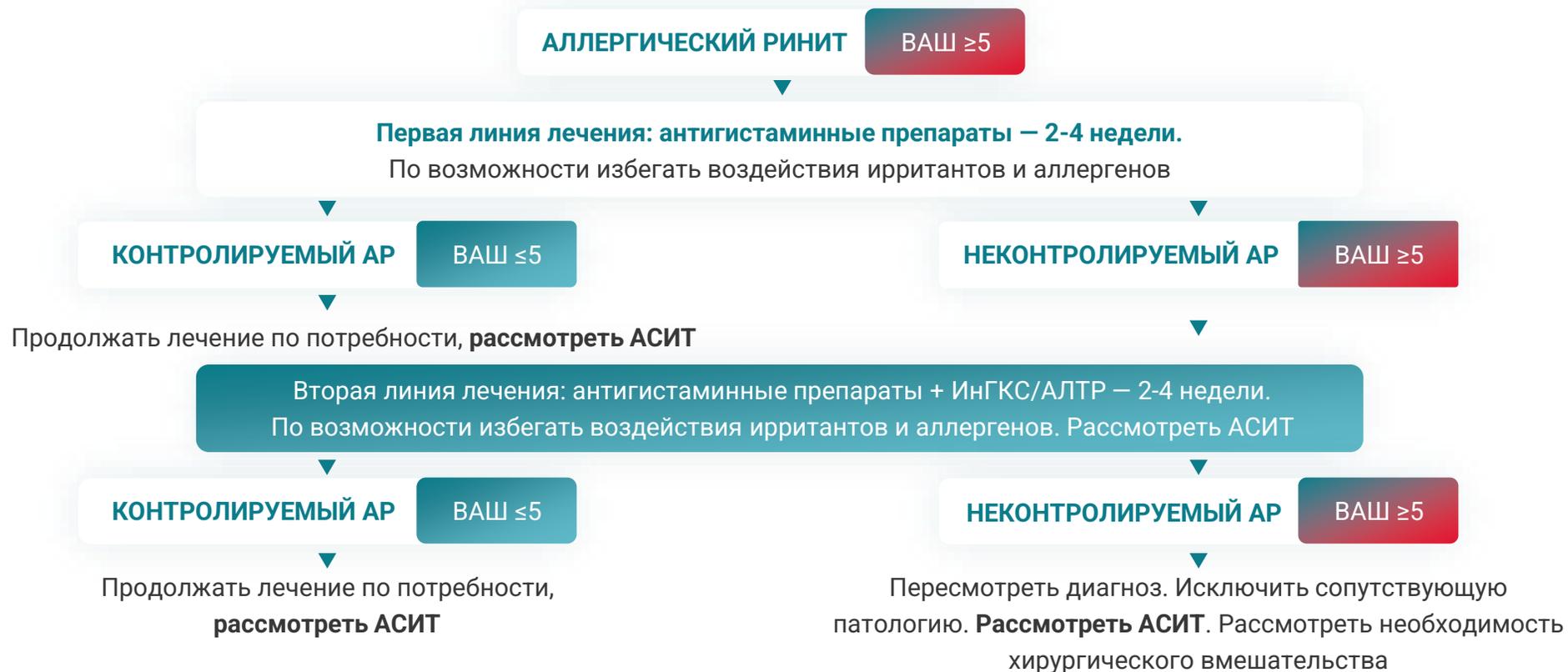
АЛГОРИТМ ВЫБОРА ФАРМАКОТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ КОНТРОЛЯ СИМПТОМОВ АР ПО ВАШ (ARIA 2020)

Оценка контроля у получающих терапию пациентов с АР



Если глазные симптомы остаются после начала лечения, добавьте препараты для терапии аллергического конъюнктивита
ARIA 2020 J Allergy Clin Immunol 2020;145:70-80.

ПОШАГОВЫЙ АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ (НАЦ. РЕКОМЕНДАЦИИ 2020)¹



1. Аллергический ринит. Клинические рекомендации. Протокол МЗ РФ №38/2-3-4 от 16 октября 2020 года. www.raaci.ru

Методы специфической аллергологической диагностики

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

Схема аллергологического анамнеза

- 1.Наследственность.
- 2.Перенесённые ранее аллергические заболевания.
- 3.Реакции на введение сывороток и вакцин.
- 4.Реакции на введение медикаментов.
- 5.Сезонность.
- 6.Влияние климата.
- 7.Влияние погоды и физических факторов.
- 8.Влияние физических нагрузок, отрицательных эмоций.
- 9.Связь с простудными заболеваниями.
- 10.Связь с менструацией, кормлением грудью, беременностью, родами.
- 11.Где и когда чаще возникает ухудшение.
- 12.Влияние триггеров.
- 13.Жилищная обстановка.
- 14.Условия работы.

.

Кожное тестирование



1. - скарификационные
 - прик-тест
 - Внутрикожные
2. Обязательная постановка контрольных тестов
 - гистамин 0,01%
 - Разводящая жидкость
3. Противопоказания
 - период обострения аллергического заболевания, других сопутствующих заболеваний
 - поражение кожных покровов, уртикарный дермографизм
 - Прем H1-блокаторов, глюкокортикостероидов

Абсолютные противопоказания к постановке аллергологических проб

- Диффузные изменения кожи (пробы можно ставить только на здоровой коже)
- Уртикарный дермографизм
- Низкий комплаенс больного
- Ментальные и психические особенности в поведении больного
- Период обострения основного заболевания ; после острой аллергической реакции 3-4 недели (рефрактерный период) , тяжелое течение БА (ОФВ1 менее 70%)
- Декомпенсированные заболевания почек и печени, сердечно-сосудистые заболевания, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования
- Острые интеркуррентные инфекции, обострение очагов хронической инфекции, ВИЧ

Оценка результата *скарификационной пробы*

Обозначение реакции	Условные обозначения	Описание реакции
отрицательная	-	Размеры такие же, как в контроле с тест-контрольной жидкостью
сомнительная	+ -	Гиперемия без волдыря
Слабо положительная	+	Волдырь диаметром 2-3мм.
положительная	++	Волдырь не более 5 мм, окружен зоной гиперемии
Резко положительная	+++	Волдырь не более 10мм с гиперемией и псевдоподиями
Очень резко положительная	++++	Волдырь более 10 мм с гиперемией и псевдоподиями

Назальный провокационный тест

- Готовят 10-кратные разведения тестируемого аллергена: 1:1000, 1:100, 1:10, 1:1.
- Проводят риноскопию, по возможности ринопневмометрию
- В одну половину носа закапывают 2-3 капли тест-контрольной жидкости, при отсутствии реакции через 20 мин в другую половину носа закапывают возрастающие концентрации аллергена.
- Результат оценивается через 20 мин.
- Тест считается положительным, если после экспозиции аллергена у больного появляются ринорея, чихание, зуд, заложенность носа, снижение показателей ринопневмометрии.
- При положительном результате полость носа промыть физ. раствором и закапать сосудосуживающие капли, возможно дать антигистаминный препарат

Показания для проведения лабораторного обследования

- Необходимость обследования пациента в период обострения аллергического заболевания;
- необходимость обследования пациентки в период беременности;
- необходимость диагностики аллергического заболевания в раннем детском возрасте;
- выраженная чувствительность к исследуемому аллергену, включая анафилактические реакции в анамнезе;
- множественная сенсibilизация пациента при невозможности проведения тестов *in vivo* со всеми предполагаемыми аллергенами и ограниченными сроками обследования;
- необходимость количественной оценки чувствительности и специфичности сенсibilизации к аллергенам;
- невозможность отмены противоаллергических (антигистаминных, глюкокортикостероидов и т.п.) и ряда других препаратов в период проведения исследования;

Показания для проведения лабораторного обследования

- сложный дифференциально-диагностический случай;
- противоречия между данными анамнеза, клинической картиной и результатами исследований *in vivo*;
- измененная реактивность кожи (ложноотрицательные и/или ложноположительные результаты кожного тестирования);
- необходимость обследования в период проведения АСИТ;
- недостаточный эффект АСИТ, назначенной по результатам кожных проб;
- необходимость в дистанционном обследовании пациента;
- отрицательное отношение пациента к кожному и/или провокационному тестированию;
- психические заболевания, препятствующие проведению обследования *in vivo*.

Современные методы определения специфических IgE в сыворотке крови

- Радиоиммунный анализ (радиоаллергосорбентный тест – РАСТ)
- Иммунофлюоресцентный анализ (ImmunoCap)
- Иммуноферментный анализ



Иммунофлюоресцентный анализ

- Порог определения sIgE составляет 0,35 кЕ/л.

Значение показателя, кЕ/л	Класс	Уровень sIgE
0-0,35	0	Отсутствует
0,351-0,69	1	Низкий
0,7-3,49	2	Средний
3,5-17,49	3	Высокий
17,5-49,99	4	Очень высокий
50,0-99,99	5	Насыщенно высокий
100,0 и больше	6	Крайне высокий

Молекулярная (компонентная) аллергодиагностика

Это диагностический подход, используемый для установления аллергенной сенсibilизации пациента (картирования) на молекулярном уровне, с применением очищенных натуральных или рекомбинантных аллергенных молекул (аллергокомпонентов) вместо экстрактов аллергенов

*Согласительный документ WAO-ARIA-GA²LEN по молекулярной аллергодиагностике

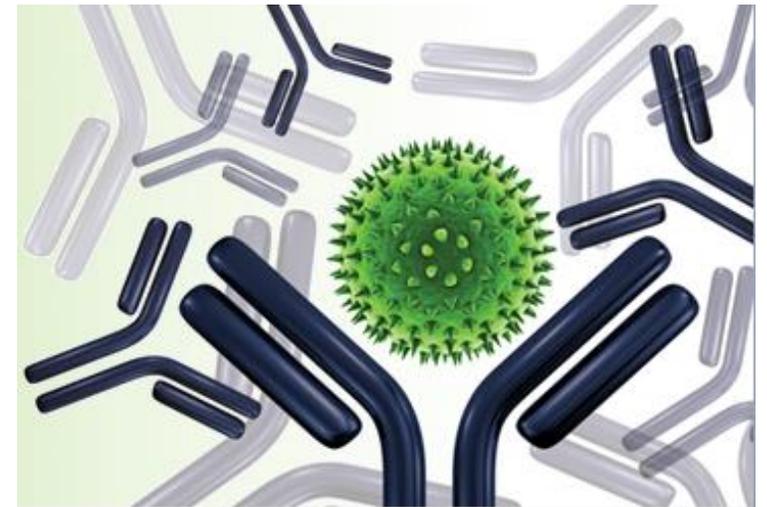
Canonica et al. *World Allergy Organization Journal* 2013, 6:17
<http://www.waojournal.org/content/6/1/17>

WAO  **journal**
WORLD ALLERGY ORGANIZATION

CONSENSUS DOCUMENT

Open Access

A WAO - ARIA - GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics



Диагностика аллергических заболеваний

1 уровень

- включает анамнез пациента, клинические симптомы, объективные данные, кожные тесты; in vitro – скрининговые тесты на атопию

2 уровень

- представлен анализом сенсибилизации пациента с помощью экстрактивных **тестов на sIgE** из нативных источников аллергенов.
- На этом уровне невозможно различить первичную и перекрестную сенсибилизацию

3 уровень

- применение МА с использованием **рекомбинантных или очищенных природных молекул аллергенов и экстрактов** для определения специфических IgE с использованием отдельных **индивидуальных молекул** или **мультиплексной технологии**

Молекулярная аллергодиагностика помогает:

- определить профиль сенсibilизации;
- прогнозировать тяжесть течения аллергии у пациентов на основании профилей сенсibilизации;
- дифференцировать истинную сенсibilизацию от перекрестной реактивности;
- оценить риск развития острых системных реакций при пищевой аллергии, что уменьшает необходимость проведения пищевых провокационных тестов;
- выявить причинно-значимые аллергены для прогнозирования целесообразности и эффективности проведения АСИТ (например АСИТ без клинического эффекта);
- проводить мониторинг изменения сенсibilизации и развития толерантности после элиминационной диеты и проведения АСИТ

Кому показана молекулярная аллергодиагностика:

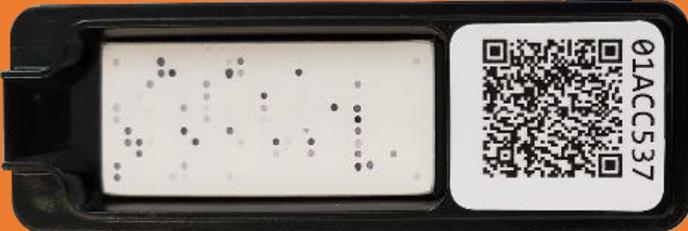
- Полисенсibilizированным пациентам с круглогодичными клиническими проявлениями и отсутствием четко очерченной сезонности
- Пациентам с тяжелыми реакциями пищевой аллергии
- Пациентам с кожными и желудочно-кишечными симптомами пищевой аллергии при подтверждении IgE – зависимой природы
- Пациентам с идиопатической анафилаксией

- Пациентам с анафилаксией, вызванной ядом перепончатокрылых, для подбора АСИТ

- Пациентам без эффекта от АСИТ для уточнения профиля сенсibilизации

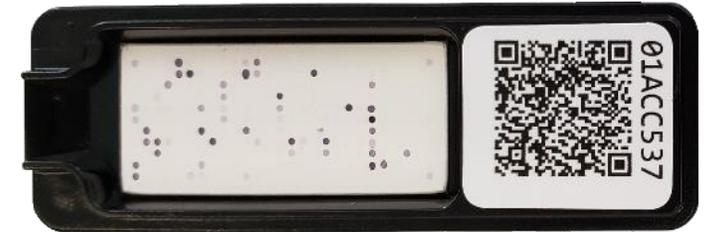
- Пациентам при расхождении данных анамнеза и результатов кожного тестирования.

Мультиплексная молекулярная алергодиагностика

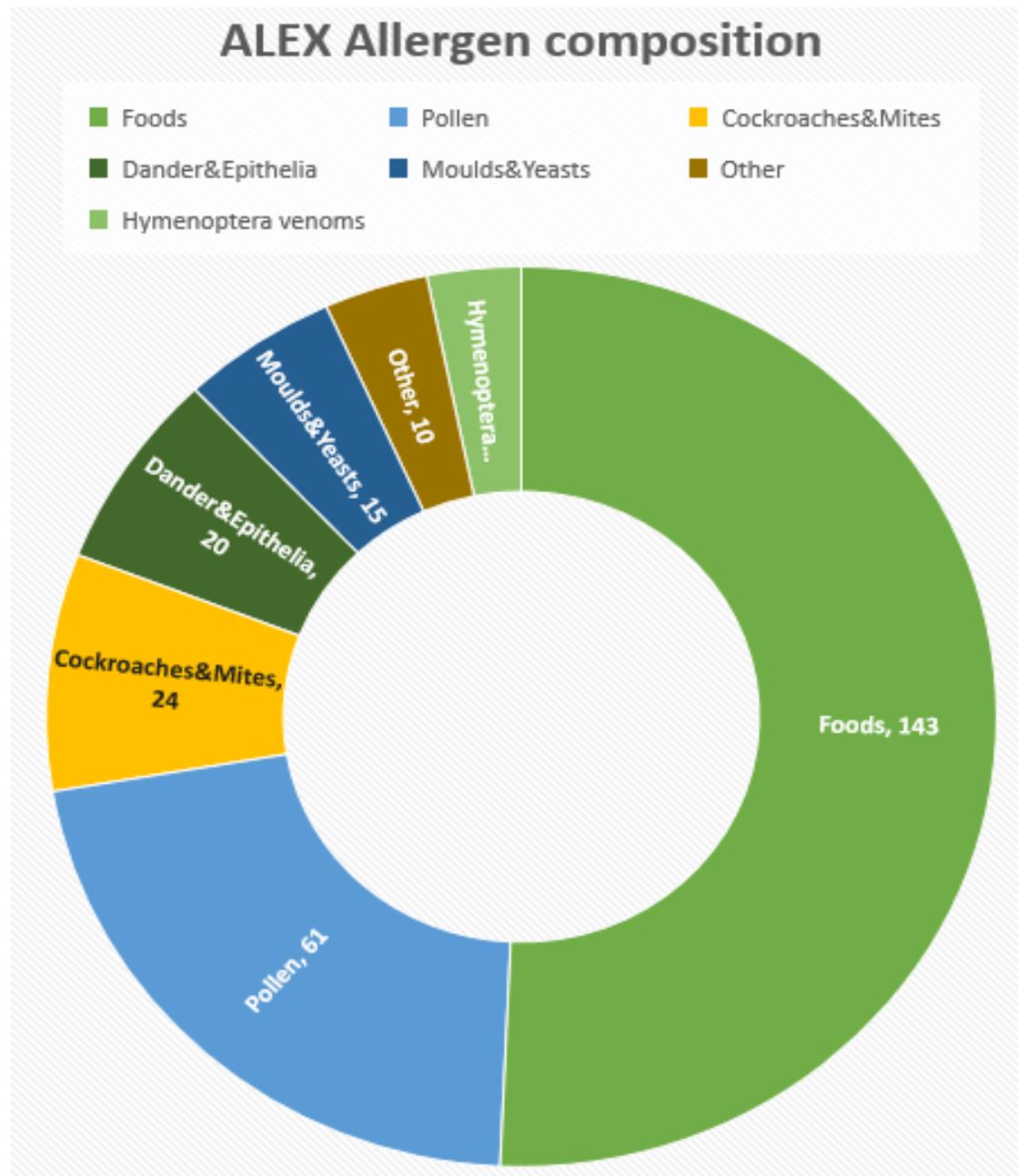
Улучшает диагностику	Оценивает и прогнозирует риск	Помогает ведению пациента
раскрывает полный профиль сенсibilизации	оценивает риск системных реакций и жизнеугрожающих состояний (анафилаксии)	избежать провокационных тестов
выявляет «пропущенные», «недовыявленные» сенсibilизации	прогнозирует развитие более тяжелых респираторных заболеваний (Bet v 1, Fel d1, Ara h1, Phl p 1) у ребенка показывает риск развития БА к 16 годам	выработать элиминационные мероприятия (четкие диеты)
различает истинные и перекрестные реакции		выбрать причинно-значимые аллергены для АСИТ
имеет преимущества в сравнении с моноплексным анализом		

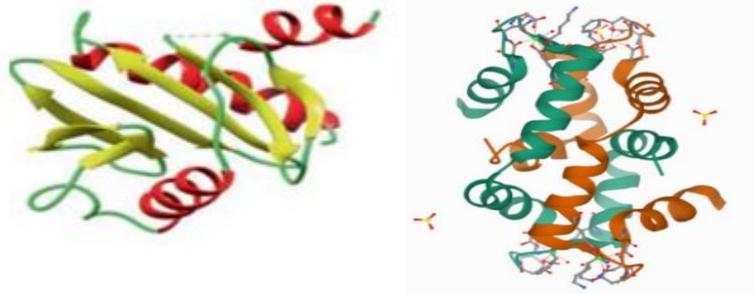
Что такое ALEX2?

- **ALEX2 – Allergy EXplorer**, «Исследователь аллергии»
- **Мультиплексная** диагностическая система на основе биочипа для определения специфического IgE одновременно к **300 аллергокомпонентам и экстрактам** в образце пациента (100 мкл)
- Индивидуальная постановка:
 - 1 пациент = 1 чип
- Блокировка CCD-антител включена в процедуру анализа

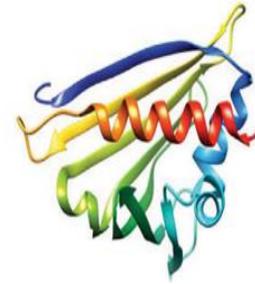


Состав аллергочипа ALEX2

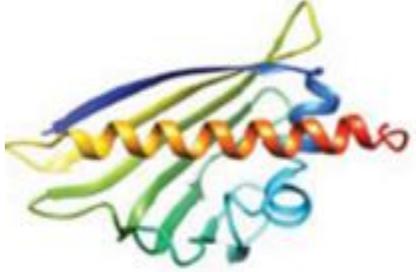




пан аллергены



минорный Bet v 6



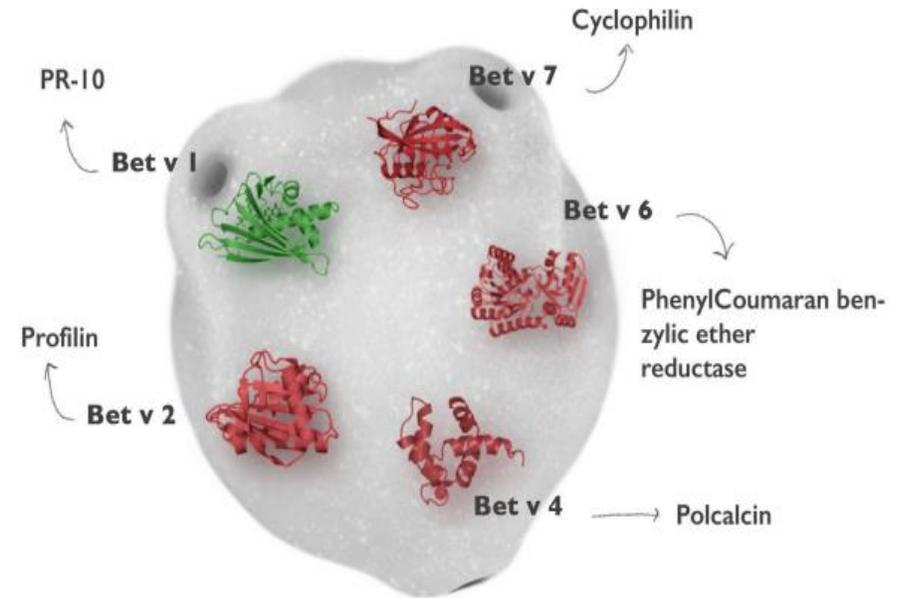
**мажорный
Bet v 1 PR10**

«Паналлергены» -перекрестно-реактивные аллергенные белки, принадлежащие к одному семейству, способные связывать IgE-АТ, изначально синтезированные против конкретного аллергена, с подобной структурой аллергенной молекулы из другого источника

Мажорные аллергены связываются с IgE у 50 % или более пациентов с аллергией к одному и тому же источнику

Истинный аллерген (genuine allergen) вызывает специфическую сенсibilизацию к соответствующему источнику аллергена

Betulaceae



Наиболее важные семейства аллергенов и их источники

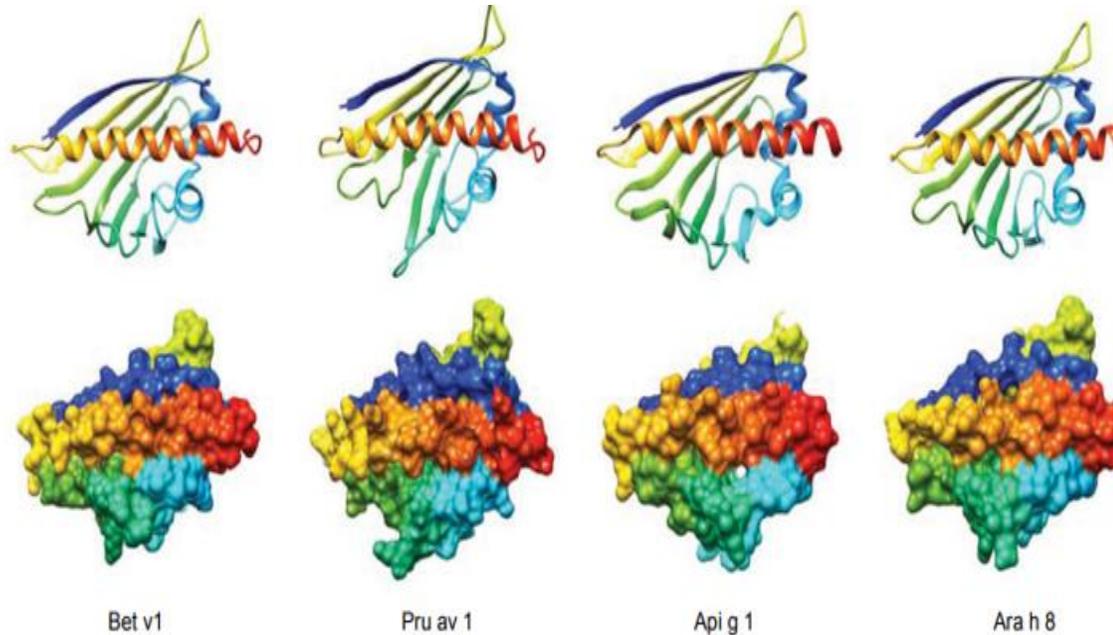
Семейства	Источники аллергенов
Зерновые проламины (Cereal Prolamins) ω 5 глиадин	Зерна злаков
2S-альбумины (2S albumins)	Лесные орехи, арахис, бобовые, семена
Вицилины (Vicilins) 7S глобулины	Лесные орехи, арахис, бобовые, семена
Легумины (Legumins) 11S глобулины	Лесные орехи, арахис, бобовые, семена
Неспецифические белки-переносчики липидов (nsLTP)	Фрукты, лесные орехи, арахис, овощи, пыльца деревьев и сорных трав, латекс
Парвальбумины (Parvalbumins)	Рыба
Тропомиозин (Tropomyosin)	Ракообразные, моллюски, паразит рыб <i>Anisakis simplex</i> , клещи, тараканы
Полкальцины (Polcalcins)	Пыльца деревьев, злаковых, сорных трав
Профилин (Profilin)	Пыльца деревьев, злаковых, сорных трав, фрукты, овощи, латекс
PR-10	Пыльца букоцветных деревьев, фрукты, овощи, бобовые, орехи
Липокалины (Lipocalins) Утероглобин	Млекопитающие
Цистеин протеазы NPC2	Клещи домашней пыли, амбарные клещи

PR 10-белки

Белки PR-10 экспрессируются в высоких концентрациях в пыльце, семенах и фруктах.



- Многие представители семейств PR-10 распространены повсеместно представляют собой растительные паналлергены, способные вызывать сенсibilизацию человека и перекрестно-реактивные аллергические реакции на растительную пищу и пыльцу растений



- Именно из-за высокого сходства аминокислотных последовательностей Bet v 1 - белком (главным аллергеном березы) и гомологичными белками PR10-растительной пищи у многих пациентов (до 60%) с аллергией на пыльцу березы возникают аллергические реакции на различные фрукты и овощи, чаще в виде орального аллергического синдрома (ОАС)



Способность вызывать анафилактические реакции

Белки хранения (запасные белки)

Запасные белки или белки хранения (2S Albumins, 7/8S Globulins, 11S Globulins)

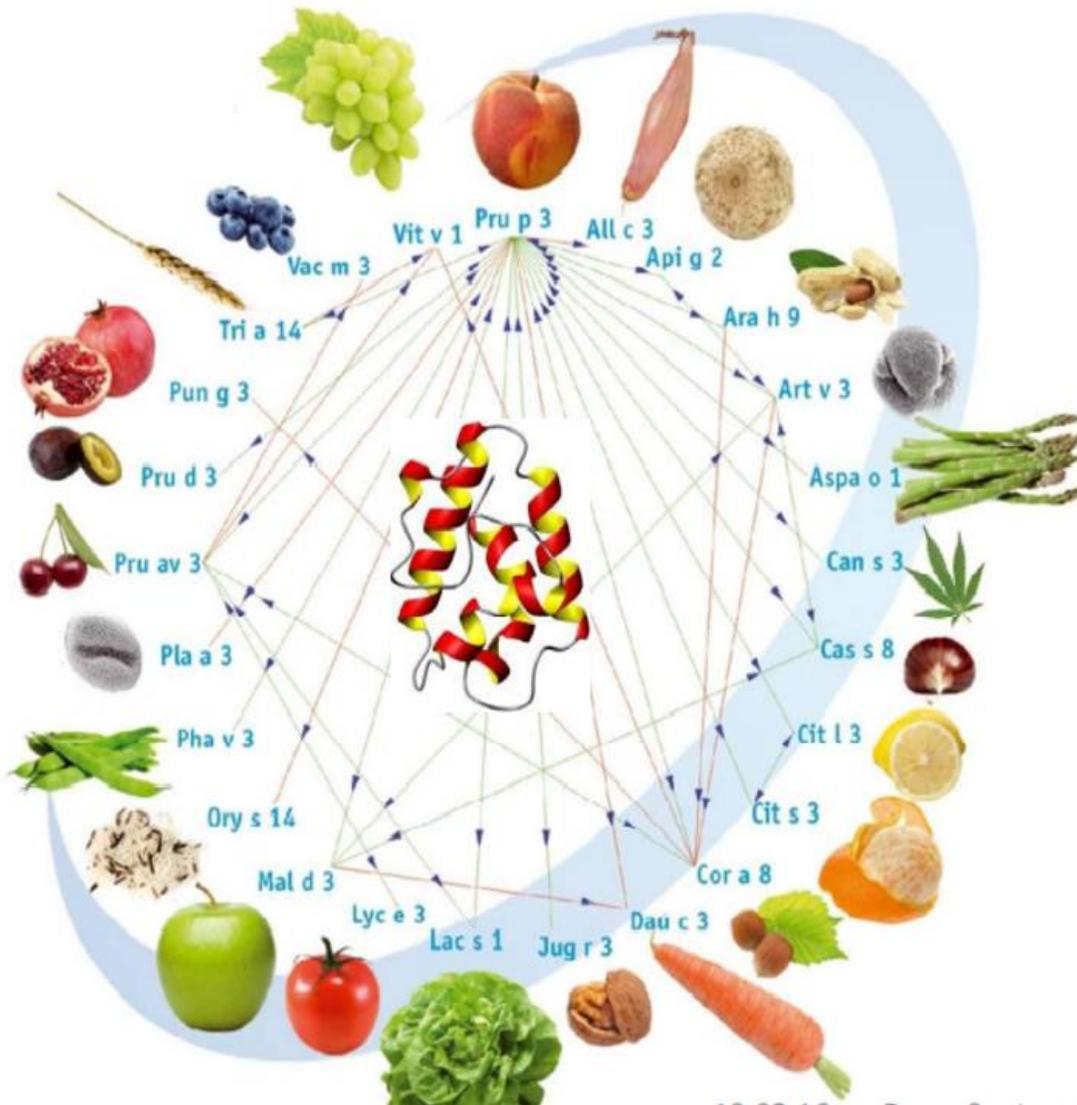
Белки хранения демонстрируют ограниченную степень перекрестной реактивности.

Белки хранения являются основными аллергенами в бобовых (например, арахис или соя), лесных орехах (например, грецкий орех или фундук) и других семенах (например, гречка, кунжут, горчица). Белки хранения являются основной причиной тяжелых аллергических реакций, включая анафилактический шок. Белки хранения устойчивы к термообработке.

Обозначение	Аллерген	Е/М(*)	Семейство белков	кУД/L
Арахис	Ara h 1	М	7/8S Глобулин	22,24
Арахис	Ara h 2	М	2S Альбумин	30,13
Арахис	Ara h 3	М	11S Глобулин	0,92
Арахис	Ara h 6	М	2S Альбумин	22,28
Грецкий орех	Jug r 1	М	2S Альбумин	38,31
Грецкий орех	Jug r 2	М	7/8S Глобулин	10,54
Грецкий орех	Jug r 4	М	11S Глобулин	8,92
Грецкий орех	Jug r 6	М	7/8S Глобулин	4,75
Кешью	Ana o 3	М	2S Альбумин	0,37
Соя	Gly m 6	М	11S Глобулин	5,12
Фисташки	Pis v 1	М	2S Альбумин	4,23
Фисташки	Pis v 3	М	7/8S Глобулин	0,33
Фундук	Cor a 11	М	7/8S Глобулин	5,33
Фундук	Cor a 14	М	2S Альбумин	8,50
Фундук	Cor a 9	М	11S Глобулин	10,47



ns LTP белки



Малые протеины, высоко консервативны, с высокой структурной устойчивостью к высоким температурам, денатурации и ферментам.

Вовлечены в защиту растений против бактерий и грибков, от стресса: засуха, жара, холод, засоление почвы.

Идентифицированы в пыльце деревьев и сорняков, в растительных пищевых продуктах и в латексе.

! Любопытно, что nsLTP белки еще не были идентифицированы в пыльце злаковых трав.

Имеют среднюю степень перекрестной реактивности

Сенсибилизация к этим белкам отличается географически. На юге Европы – это главный пищевой аллерген (особенно Pru p3)

nsLTP-белки и риск анафилаксии

- nsLTP-белки орехов, семян и фруктов вызывают серьезные системные реакции. Могут вызывать ОАС при употреблении в пищу овощей и фруктов
- Больные с аллергией к nsLTP-белкам фруктов чаще подвержены анафилаксии (36%), чем пациенты с пищевой аллергией к фруктам PR-10 (18%)
- nsLTP + profilin = Локальные орофарингеальные (ОАС) синдромы
- Наличие IgE к nsLTP- белкам часто не позволяет предсказать клиническую картину перекрестной реактивности.



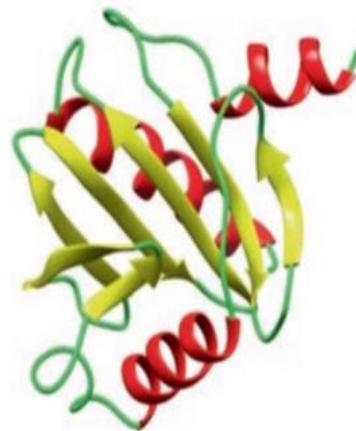
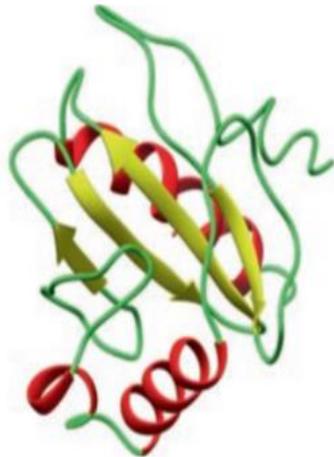
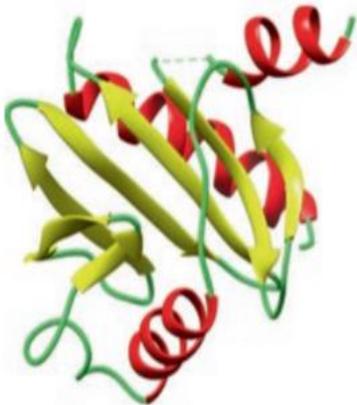
ПРОФИЛИНЫ



a Bet v 2
(PDB: 1CQA)

Nev b 8
(PDB: 1G5U)

Ara h 5
(PDB: 4ESP)



Распространенность сенсibilизации к профилинам колеблется от 5 до 42%

Профиль сенсibilизации зависит от географических факторов и может сильно различаться между различными странами

Семейство белков, имеющих идентичные аминокислотные последовательности даже между членами отдаленно родственных организмов, что обеспечивает высокую перекрестную реактивность.

Профилин был идентифицирован как перекрестно-реактивный аллерген между пыльцой разных растений (деревья-злаки-сорные травы)

разных видов пыльцы и растительной пищи и участвует в некоторых пыльцево-пищевых синдромах (сельдерей-полынь-специи, амброзия-дыня-банан).

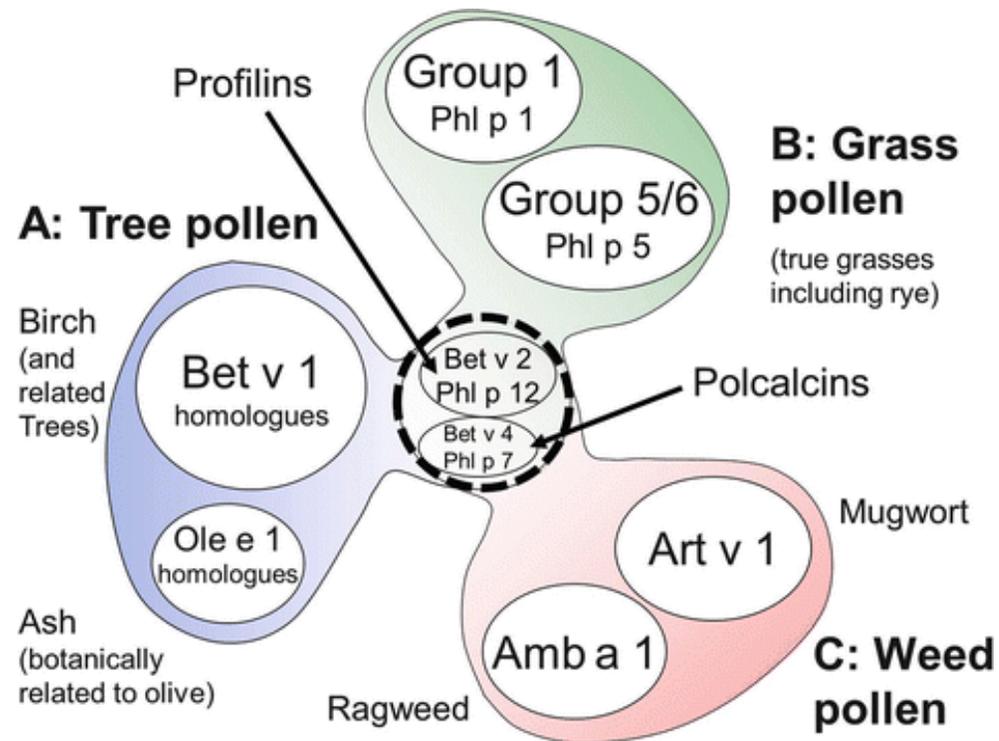
также был идентифицирован как перекрестно-реактивный аллерген между пыльцой, растительной пищей и латексом

*Среди всех аллергенных профилинов **Phl p 12** является наиболее перекрестно-реактивной молекулой и, следовательно, может использоваться в качестве маркера для выявления профилиновой сенсibilизации к пыльце.*

Клинический пример

- **Пациент: девочка 2011 гр.** Родители обратились в 2021 г . **Жалобы** на заложенность носа, чихание, зуд носа, обильные выделения слизистого характера, кашель, приступы одышки.
- **Наследственность:** у прадеда -БА, у мамы - хроническая крапивница
- **Аллергоанамнез:** ОАС - на яблоки, орехи, дыню, спелые бананы. **Бытовые условия:** в доме хомяк
- **Анамнез заболевания:** первые симптомы ринита - с 5 лет. Ухудшение с 2020 г – усиление ринита, появление приступов одышки. Симптомы появляются с конца февраля и сохраняются практически до октября. Отмечают резкий приступ одышки в лесу во время сбора грибов, во время игры с опавшей лиственной. Уделяют особое внимание симптомам в начале мая.
- С 2020 г стали отмечать реакцию на собаку – резкая заложенность носа, отек глаз, зуд ушей, глаз, гиперемия кожи лица. Во время прогулки в лесу и игры с листьями отмечала резкий приступ РК.
- **Проведено обследование, СПТ:** собака +++, кошка+, альтернария +++, береза +++, тимофеевка ++, полынь+.
- **ОАК -эозинофилия от 6 до 11%. Общ IgE 1050 МЕ/мл**

Пыльца травы				
Свиной пальчатый	Cyn d	E		5.82
Свиной пальчатый	Cyn d 1	M	Beta-Expansin	10.84
Плевел многолетний	Lol p 1	M	Beta-Expansin	31.59
Паспалум	Pas n	E		1.66
Тимофеевка луговая	Phl p 1	M	Beta-Expansin	35.18
Тимофеевка луговая	Phl p 2	M	Expansin	27.13
Тимофеевка луговая	Phl p 5.0101	M	Grass Group 5/6	32.11
Тимофеевка луговая	Phl p 6	M	Grass Group 5/6	4.24
Тимофеевка луговая	Phl p 7	M	Polcalcin	24.05
Тимофеевка луговая	Phl p 12	M	Profilin	≤ 0.1
Тростник	Phr c	E		0.28
Рожь, пыльца	Sec c_pollen	E		6.57
Пыльца деревьев				
Акация серебристая (Род тропических деревьев)	Aca m	E		≤ 0.1
Айлант высочайший	Ail a	E		≤ 0.1
Ольха	Aln g 1	M	PR-10	≤ 0.1
Ольха	Aln g 4	M	Polcalcin	9.07
Берёза повислая	Bet v 1	M	PR-10	≤ 0.1
Берёза повислая	Bet v 2	M	Profilin	≤ 0.1
Плесневые грибы				
Alternaria alternata	Alt a 1	M	Alt a 1-Family	9.72
Alternaria alternata	Alt a 6	M	Enolase	≤ 0.1



Перекрест в паре профилинов Ph p7 (10-15% сенсibilизированных) и Bet v 4

Полкалцинов Bet v 2 и Ph p12

Стойкие умеренные симптомы в течение всего сезона палликации могут за счет паналлергенов.

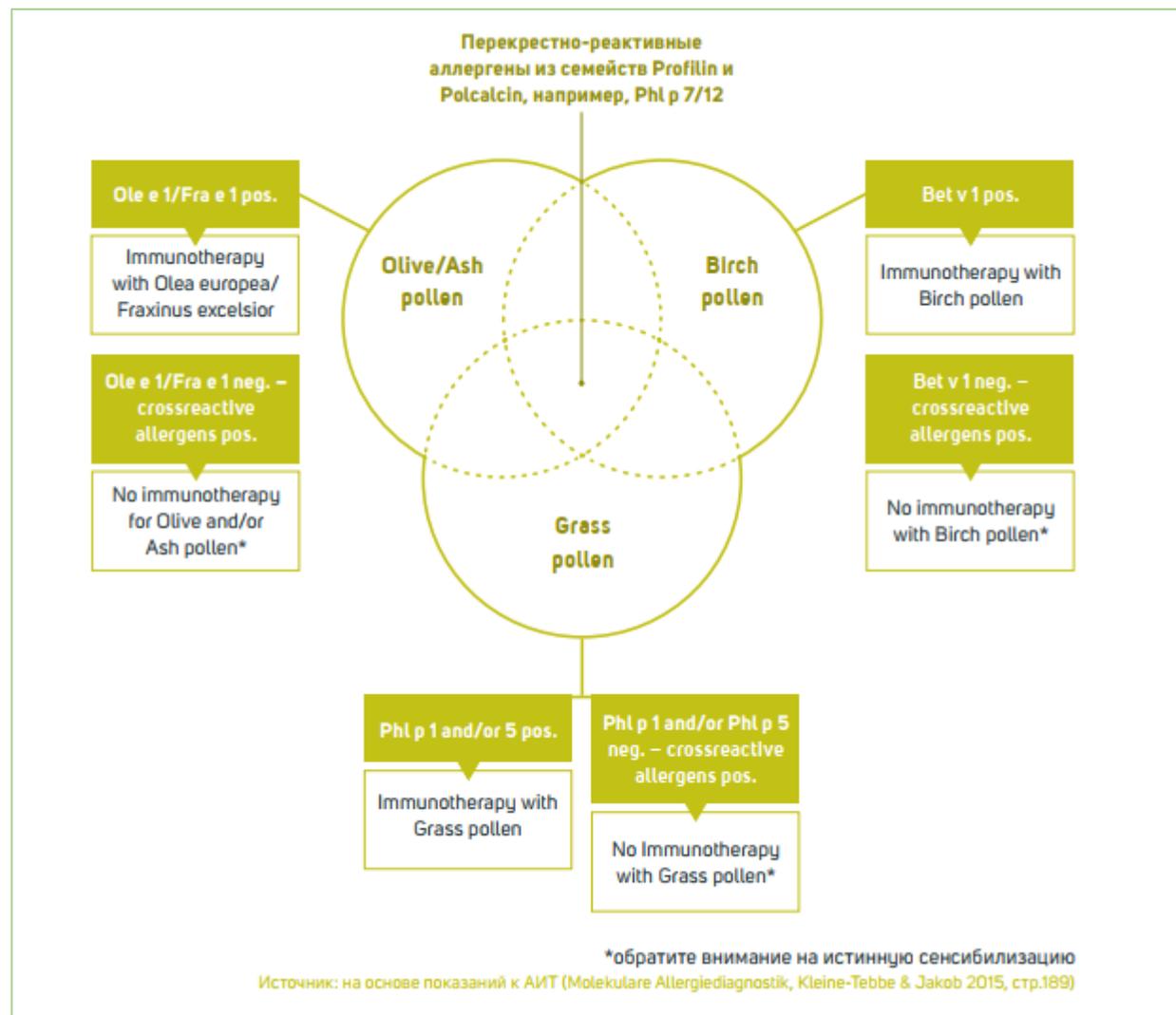
Необходимо исследование основных молекул.

Есть пациенты, которые сенсibilизированы только к паналлергенам.

Практический вывод: если у пациента жалобы нечетко совпадают с сезоном пыления 1 растения - рекомендуется молекулярная диагностика

Аллерген-специфическая иммунотерапия

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) – это единственный этиотропный метод лечения аллергических заболеваний для пациентов с реакцией на ингаляционные и инсектные аллергены. Часто, при диагностике только на экстракты несколько источников аллергенов показывают положительный результат теста. Эти результаты могут указывать как на истинную полисенсibilизацию, так и на перекрестно-реактивную сенсibilизацию. Для решения этой дилеммы для диагностики используются молекулярные аллергены.



Экспансины

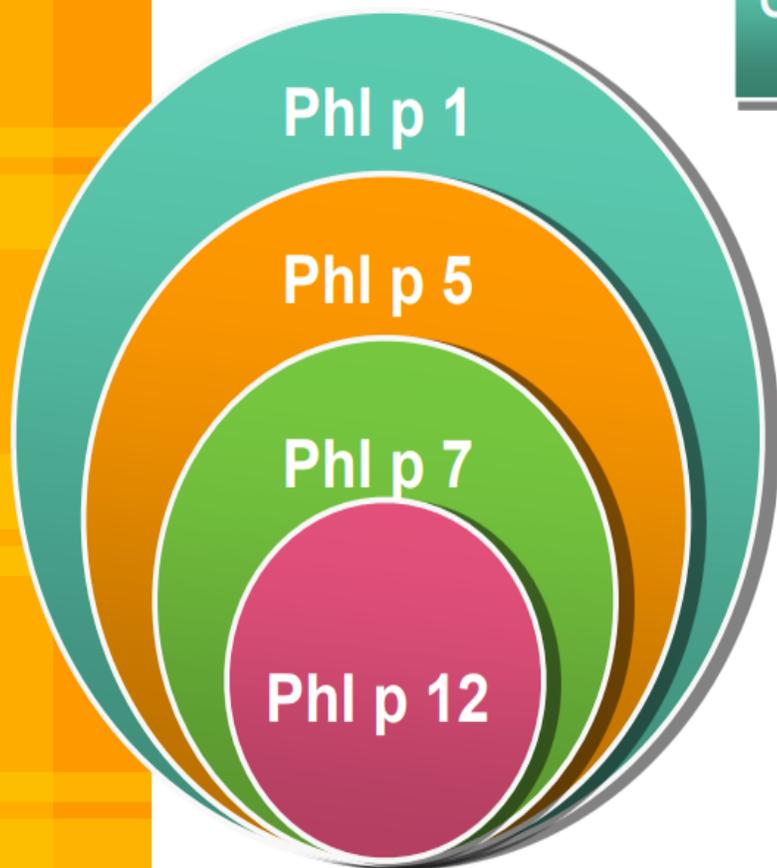


- Белки - семейство близкородственных неферментативных белков злаковых трав, обнаруживаемых в клеточной стенке растения, играющих важную роль в росте растительных клеток, размягчении плодов, опадении и т.п.
- Основная функция – разрыхлить клеточную стенку для осуществления процесс опыления. Так же легко проникают через слизистую оболочку дыхательных путей в неизменном виде и вызывают сенсibilизацию к злаковым травам
- Степень перекрестной реактивности между аллергенами семейства экспансинов очень высокая.
- Мажорный аллерген Phl p1
- Имеет место низкая перекрёстная реактивность между злаковыми (луговыми) травами и пищевыми продуктами, что не требует ограничений в пищевом рационе.

Пыльца				
Пыльца травы				
Тимофеевка луговая	Phl p 2	M	Expansin	0,19
Бермудская трава	Cyn d	E		≤ 0,10
Бермудская трава	Cyn d 1	M	Beta-Expansin	≤ 0,10
Плевел многолетний	Lol p 1	M	Beta-Expansin	≤ 0,10
Паспалум	Pas n	E		≤ 0,10
Тимофеевка луговая	Phl p 1	M	Beta-Expansin	≤ 0,10
Тимофеевка луговая	Phl p 5.0101	M	Аллерген группы 5/6	≤ 0,10
Тимофеевка луговая	Phl p 6	M	Аллерген группы 5/6	≤ 0,10
Тимофеевка луговая	Phl p 7	M	Polcalcin	≤ 0,10
Тимофеевка луговая	Phl p 12	M	Profilin	≤ 0,10
Тростник	Phr c	E		≤ 0,10
Рожь, пыльца	Sec c_pollen	E		≤ 0,10

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ:

Timothy Тимофеевка



Отличные показания
для СИТ

Phl p 1+
Phl p 5 +
Phl p 7 -
Phl p 12 -

Хорошие
показания для СИТ

Phl p 1+
Phl p 5 +
Phl p 7 +
Phl p 12 +

СИТ не показана

Phl p 1-
Phl p 5 -
Phl p 7 +
Phl p 12 +

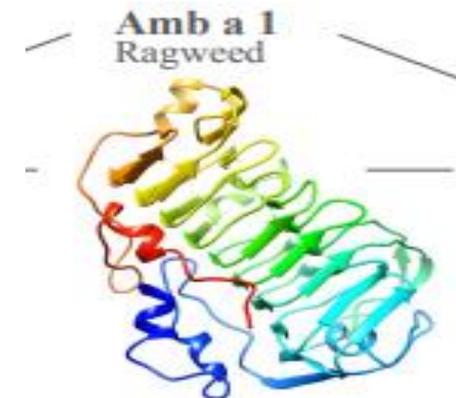
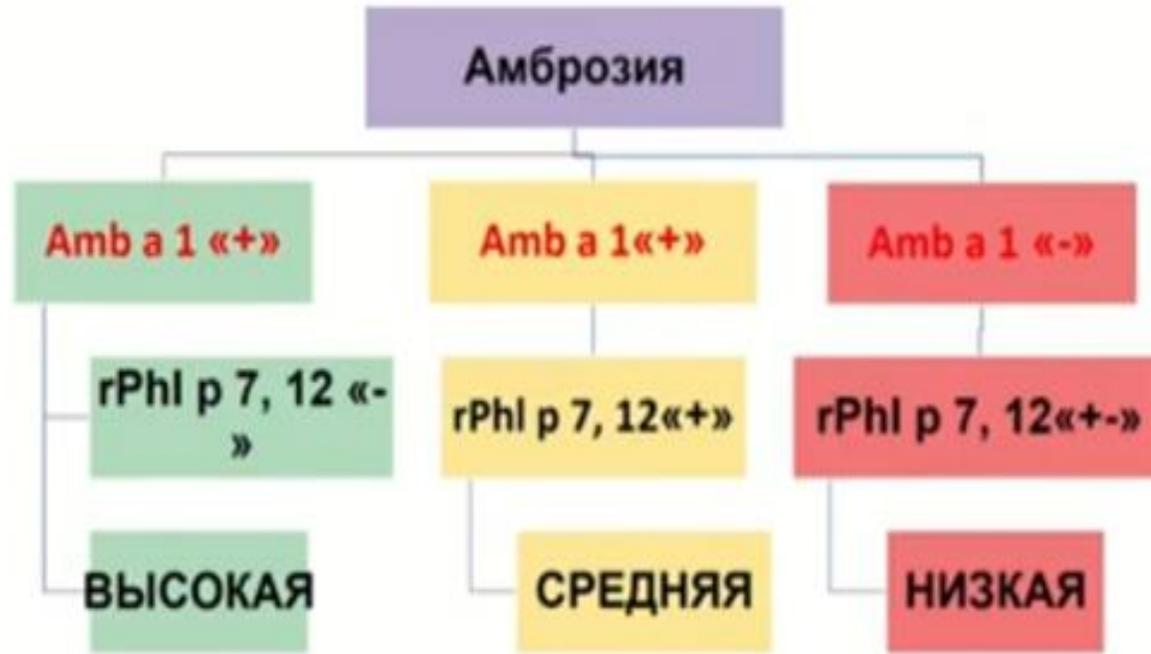


Аллергены сорняков принадлежат к 4 группам белков

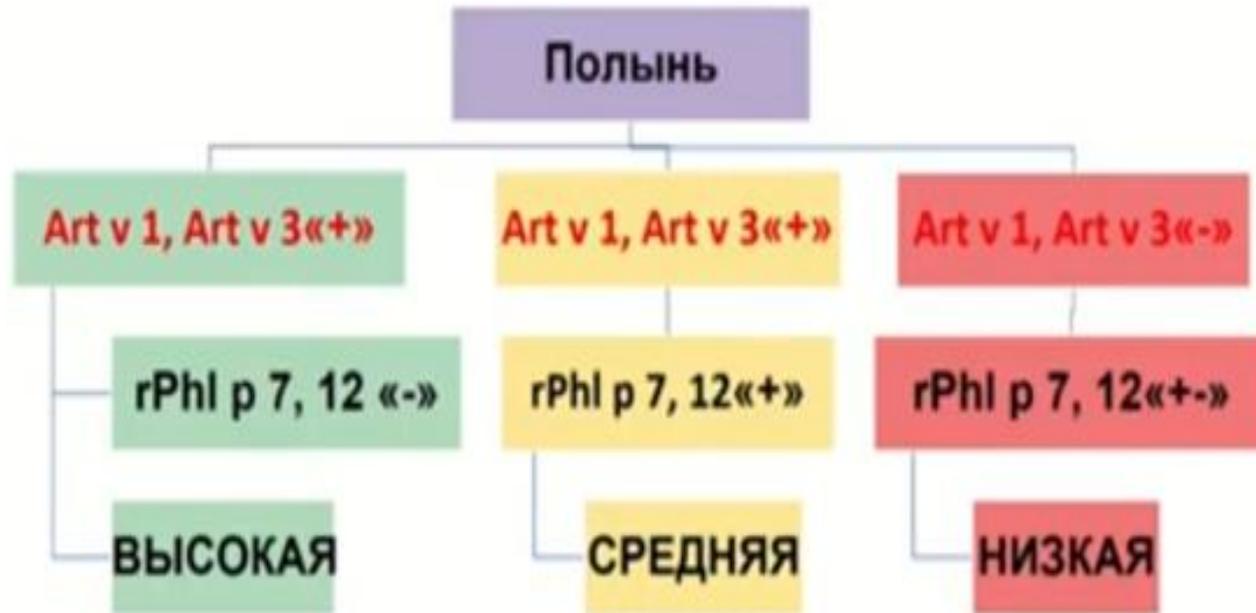
- Пектат лиазы
 - Дифензинподобные белки
 - Ole e1 подобные белки
 - Семейство белков-неспецифических переносчиков липидов ns LTP)
-
- Перекрестная реактивность обусловлена паналлергенами профилинами и полкальцинами



ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ при аллергии на амброзию



Полынь обыкновенная – прогноз по АСИТ





[Главная](#) / [Образование](#) / [Позиционные документы](#)

ПОЗИЦИОННЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Документы по молекулярной аллергодиагностике

📅 05 октября 2018 | 11:17:35 👁 4158 💬 0

[Согласительный документ WAO-ARIA-GA2LEN по молекулярной аллергодиагностике](#)

[CONS EN SU S DOCUM EN T](#)



Что такое «хороший контроль» БА?

Уровни контроля астмы			
Характеристика	Контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы более 2 раз неделю	Нет	1-2 признака	3-4 признака
Ночные симптомы/ пробуждения из-за астмы	Нет		
Потребность в препаратах, купирующих приступ более 2 раз в неделю*	Нет		
Ограничение активности из-за астмы	Нет		

* Исключая препараты, принимаемые профилактически перед физической нагрузкой

Долгосрочные цели лечения астмы

- Достижение и поддержание контроля симптомов БА в течение длительного времени и поддержания нормального уровня активности
- Минимизация рисков смерти, обострений БА, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов терапии¹

В реальной клинической практике многие пациенты не достигают хорошего контроля над заболеванием, получая подобранные врачами дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и комбинированных препаратов.

По данным повторных исследований в ряде европейских стран показано, что доля больных с плохим контролем над БА не снизилась за последние годы.

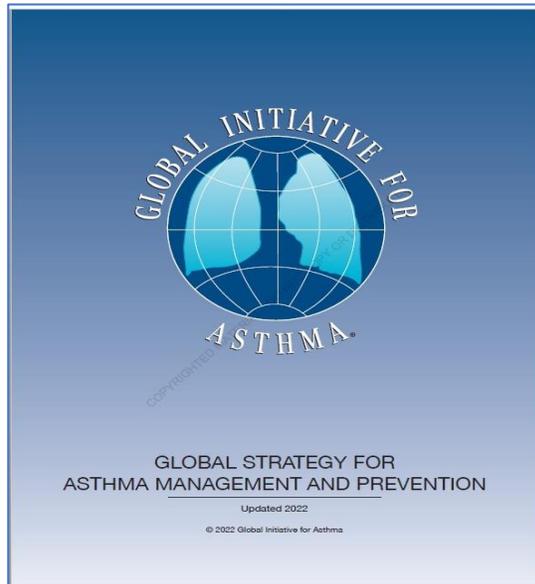
В России плохой контроль является проблемой примерно для 50 % пациентов с БА.²

1. Глобальная инициатива по бронхиальной астме [Электронный ресурс], 05.06.2022 Доступно по ссылке: <https://ginasthma.org/>

2. В.В.Архипов , Е.В.Григорьева , Е.В.Гавришина Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА, 2011г.

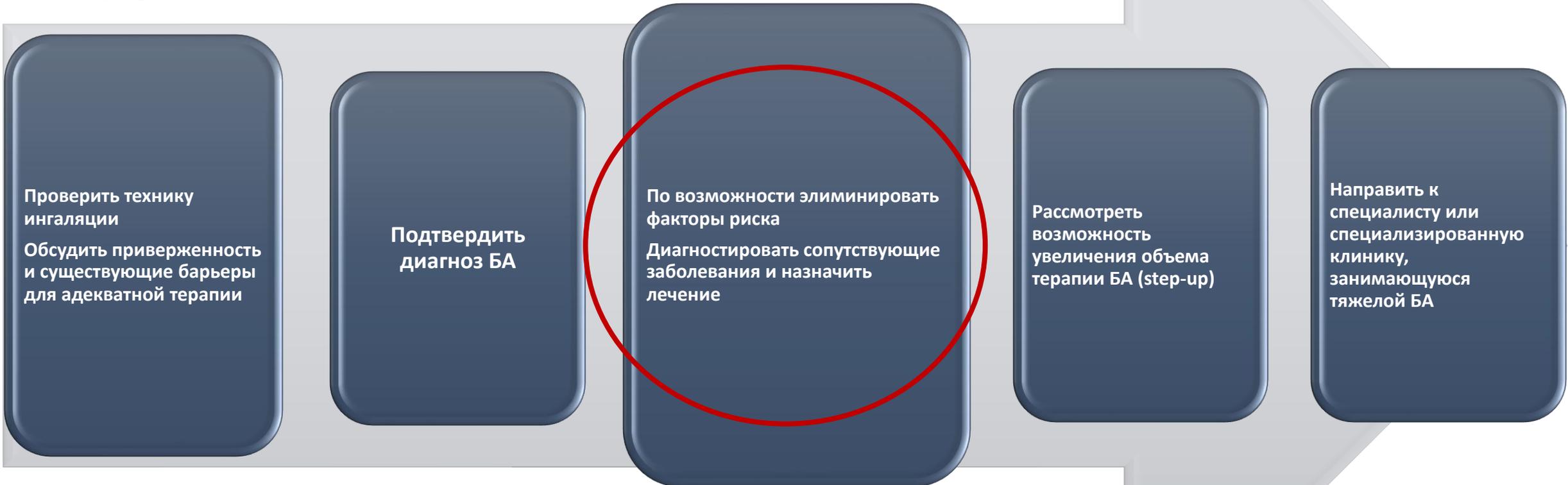
БА: международные и федеральные клинические рекомендации

Global Initiative for Asthma,
GINA 2023

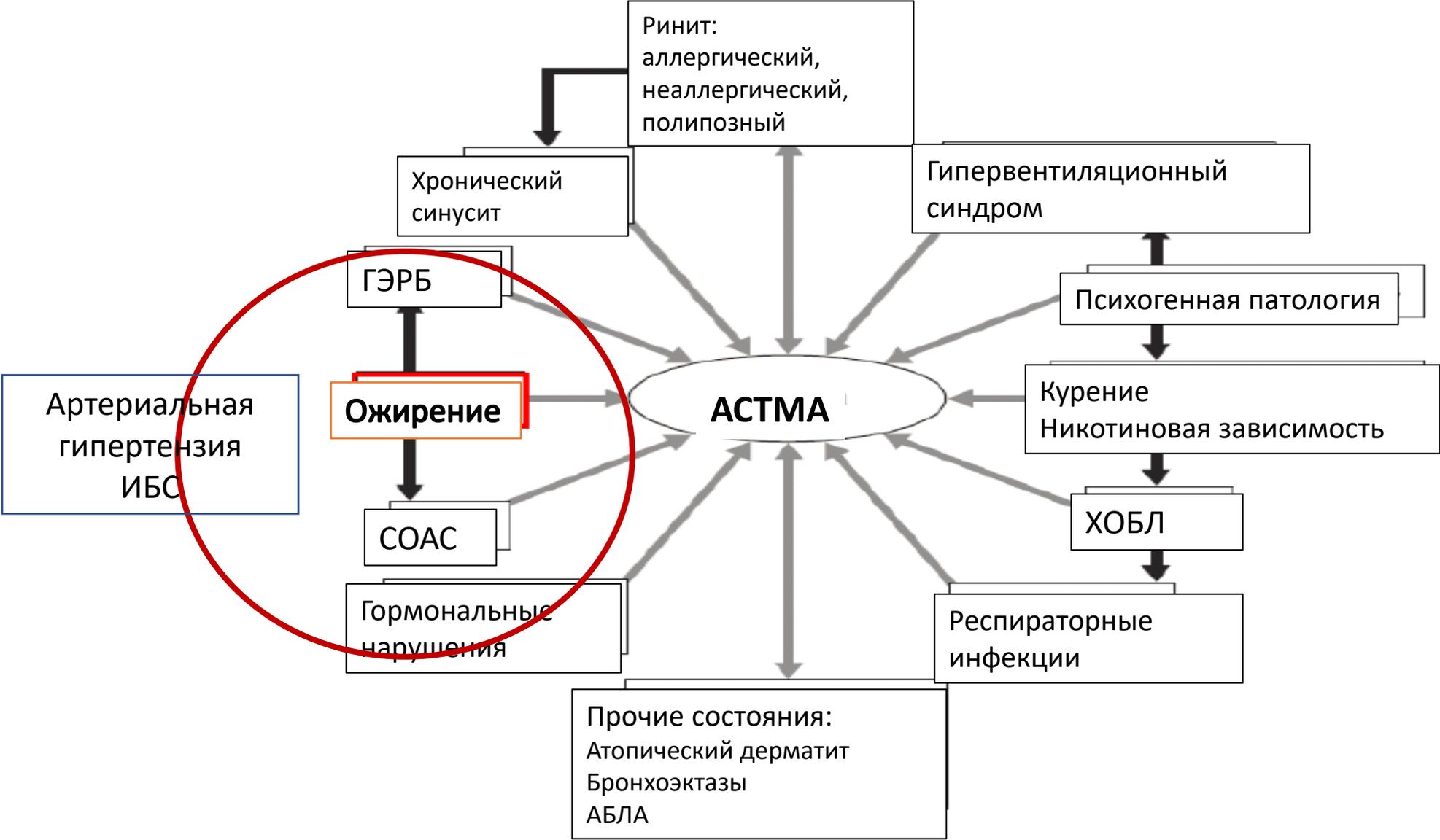


Клинические рекомендации.
Бронхиальная астма. РРО. РААКИ.
Союз педиатров России. 2023



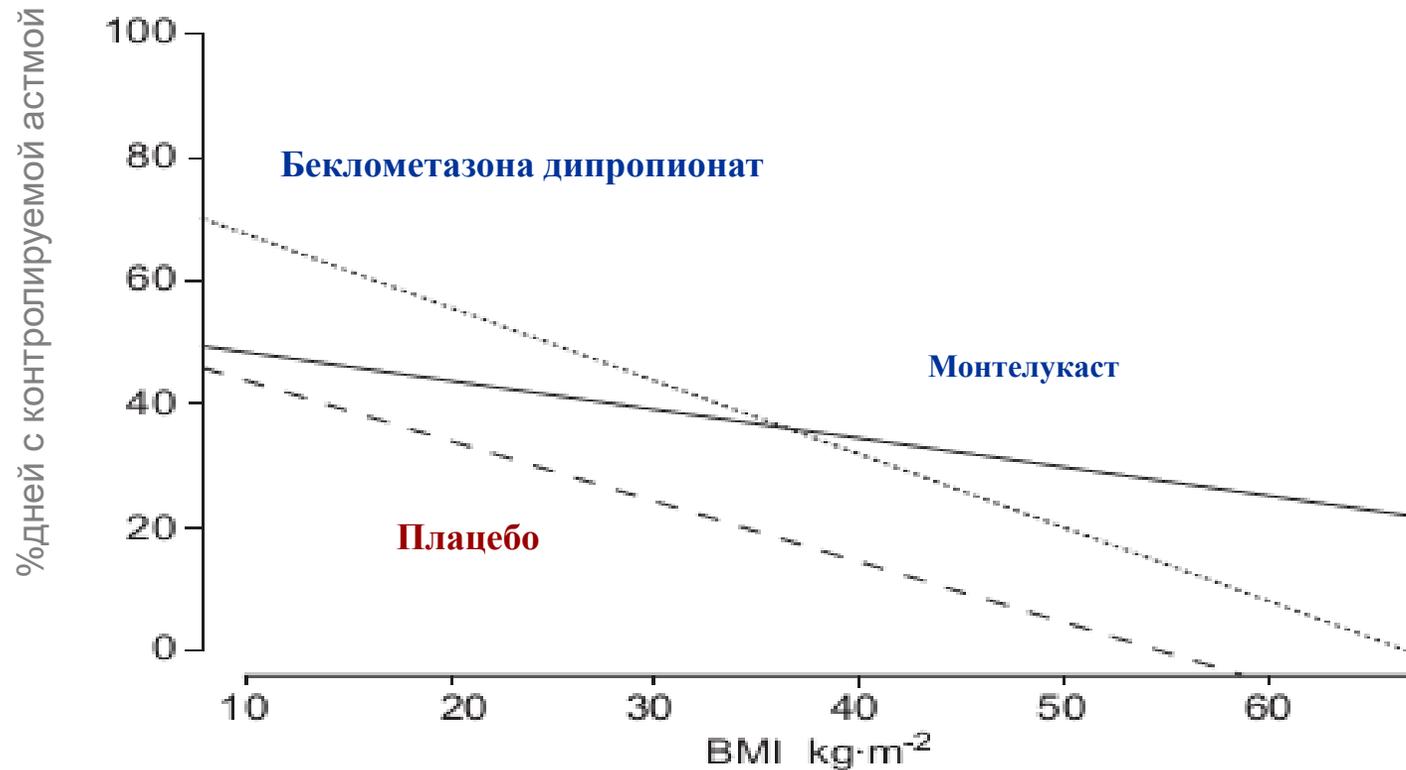


Коморбидные состояния при астме

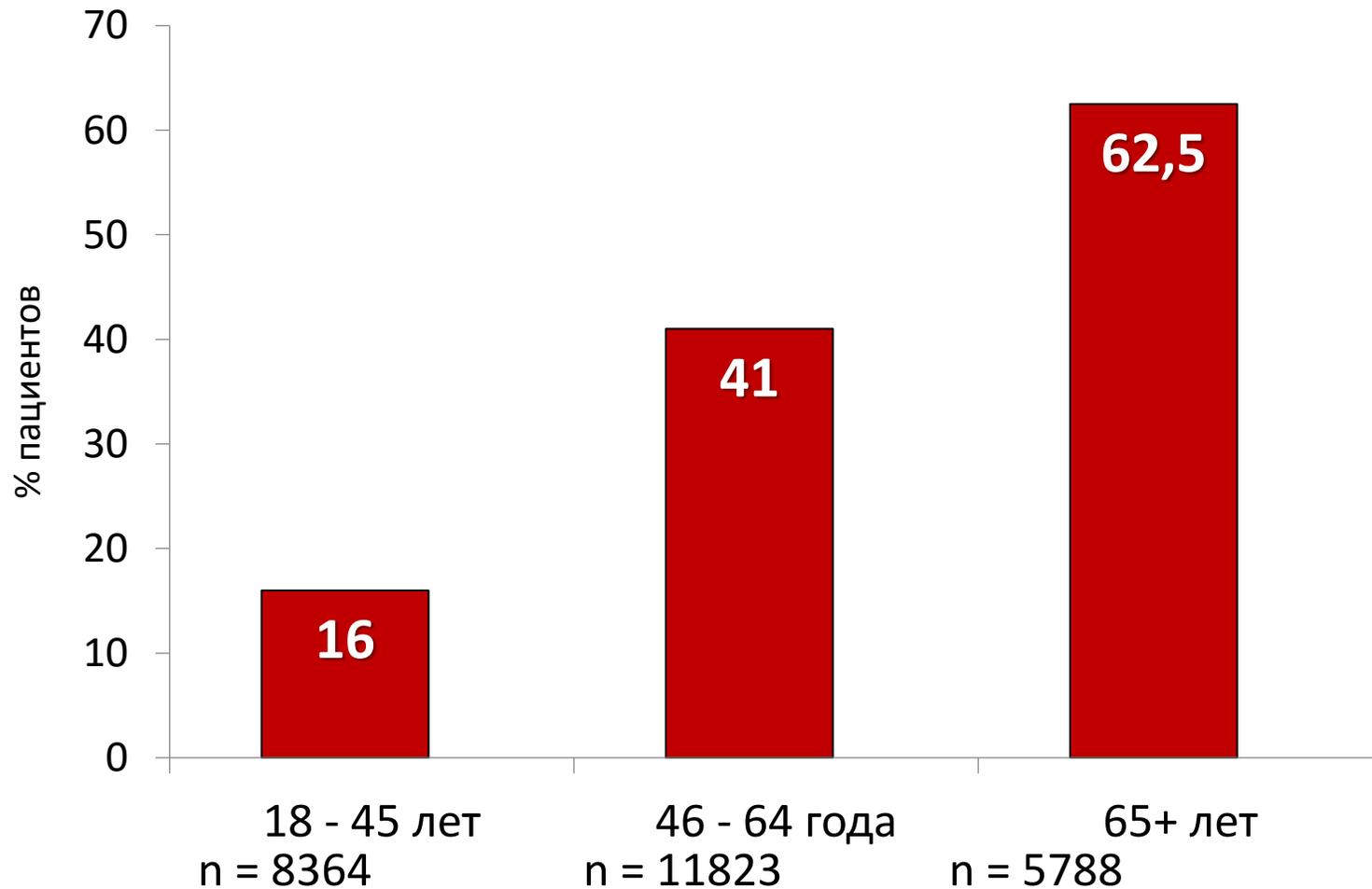


Ответ на ИГКС снижается с возрастанием индекса массы тела (ИМТ)

Повышенный ИМТ и ожирение негативно влияют на достижение контроля БА, снижая долю дней контролируемой астмы



Доля пациентов с артериальной гипертензией



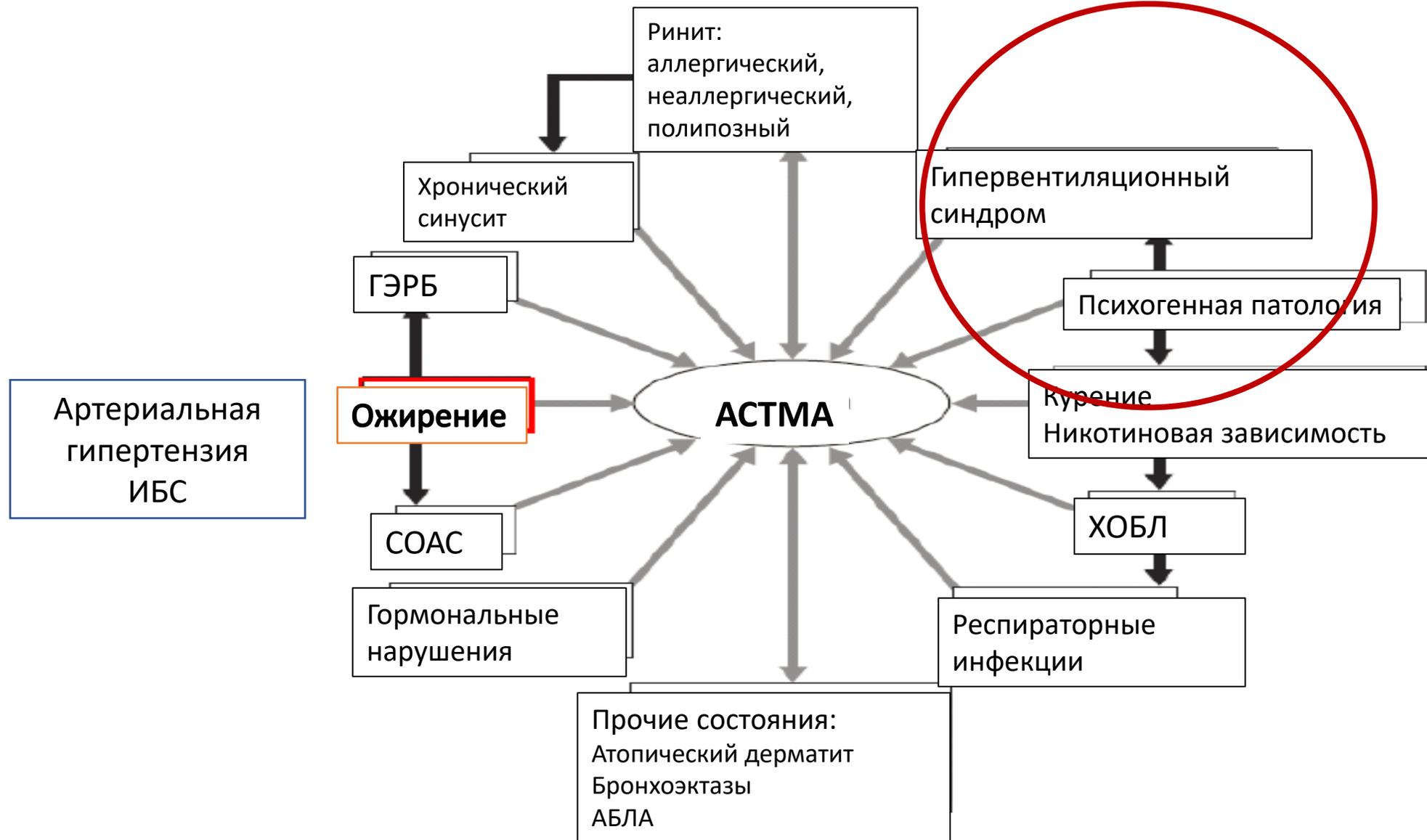
Доля пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) при астме¹



1. Sumino K et al//J Asthma, 2014; 51(3): 306–314

2. ten Brinke A et al// Eur Respir J 2007; 26:812–818

Коморбидные состояния при астме



Доля пациентов с депрессивными расстройствами при астме



1. Sumino K et al//J Asthma, 2014; 51(3): 306–314

2. ten Brinke A et al// Eur Respir J 2007; 26:812–818

Коморбидные состояния при астме



Стратифицированный подход к оценке сопутствующей патологии





Чек-лист консультации пациента с бронхиальной астмой

Первичная	Ф.И.О.		Дата рождения	Дата первичной консультации
Повторная консультация				
1. Фенотип БА				
2. АСТ				
3. ФВД	ЖЕЛ	ОФВ1	ФЖЕЛ/ОФВ1	ПОС
4. Верификация диагноза (тест с бронхолитиком)	Да / Нет			
5. Объем базисной терапии				
	2 степень	3 степень	4 степень	5 степень
6. Обострения БА за последний год:	Да/нет	7. Потребность в сист ГКС за последний год		Да/нет
Общее кол-во обращений СМП		Частота		
Госпитализации		Примерная длительность		
ОРИТ		Доза		
ОАК				
Лейкоциты, абс.		IgE общий		
Эозинофилы %				
Эозинофилы, абс.				
Приверженность к лечению	Неудовлет.	Техника ингаляций		Есть ошибки

	Хорошая		Хорошая
Исключение дисфункционального дыхания, если требуется по клиническим признакам	Да/нет	ГЭРБ	
Опросник Наймиген (баллы)		Признаки	Да/нет
		ФГДС	Да/нет
		Конс гастроэнтеролога	Да/нет
Ринит/синусит		Признаки дисфункции голосовых связок, фарингита	Да/нет
Признаки SNOT22	Да/нет		
Рентген ППН/РКТ	Да/нет	Конс фониатра	Да/нет
Конс ЛОР	Да/нет		
Депрессия		Дополнительная информация	Ожирение да/нет
Баллы по шкале депрессии			
8. Мероприятия по результатам первичной консультации:	Коррекция терапии:	1. Увеличение дозы иГКС	
		2. SMART, MART	
		3. Экстремелкодисперсный аэрозоль	
		4. Добавление монтелукаста	
		5. Добавление ДДАХ	
		6. Небулайзеротерапия иГКС	
		Лечение сопутствующих заболеваний	Необходимость дифференциальной диагностики БА
		Да/нет	Да/нет
			Назначение осмотра динамики
			Да/нет
			Дата

Рекомендации GINA 2022

Взрослые и подростки в возрасте от 12 лет и старше

Персонализированное лечение бронхиальной астмы:

Оценка состояния, лечение, мониторинг

Симптомы
Обострения
Побочные эффекты
Функция легких
Удовлетворенность пациента



Подтверждение диагноза, при необходимости
Контроль симптомов и модифицируемых факторов риска (включая функцию легких)
Сопутствующие заболевания
Методика ингаляций и приверженности режиму лечения
Цели терапии и предпочтения пациента

Воздействие на модифицируемые факторы риска и коррекция сопутствующих заболеваний
Нефармакологические методы терапии
Медикаментозная терапия (с повышением или снижением объема терапии, переходом между схемами)
Образование и обучение

Базисная терапия и предпочтительный препарат для купирования симптомов (Схема 1). Применение ИГКС-формотерол в качестве препарата для купирования симптомов снижает риск обострения по сравнению с КДБА

Ступень 1-2

Низкие дозы ИГКС-формотерол по потребности

Ступень 3

Низкие дозы ИГКС-формотерол (базисная терапия)

Ступень 4

Средние дозы ИГКС-формотерол (базисная терапия)

Ступень 5

Добавить ДДАХ
Направить на оценку фенотипа. Рассмотреть возможность высокой дозировки ИГКС-формотерол ±анти-IgE, анти-ИЛ4R, анти-ИЛ5/5R, анти-TSLP,

Препарат для купирования симптомов: низкие дозы ИГКС-формотерол

Базисная терапия и альтернативный препарат для купирования симптомов (Схема 2). До назначения КДБА в качестве препарата для купирования симптомов убедитесь в приверженности пациента базисной терапии

Ступень 1

ИГКС каждый раз при применении КДБА

Ступень 2

Низкие дозы ИГКС

Ступень 3

Низкие дозы ИГКС-ДДБА (базисная терапия)

Ступень 4

Средние/высокие дозы ИГКС-ДДБА (базисная терапия)

Ступень 5

Добавить ДДАХ
Направить на оценку фенотипа. Рассмотреть возможность высокой дозировки ИГКС-ДДБА ±анти-IgE, анти-ИЛ4R, анти-ИЛ5/5R, анти-TSLP

Препарат для купирования симптомов: КДБА

Другая базисная терапия

Низкие дозы ИГКС каждый раз при применении КДБА, или ежедневно АЛТР или + АСИТ КДП

Low dose ICS whenever SABA taken, or daily LTRA, or add HDM SLIT

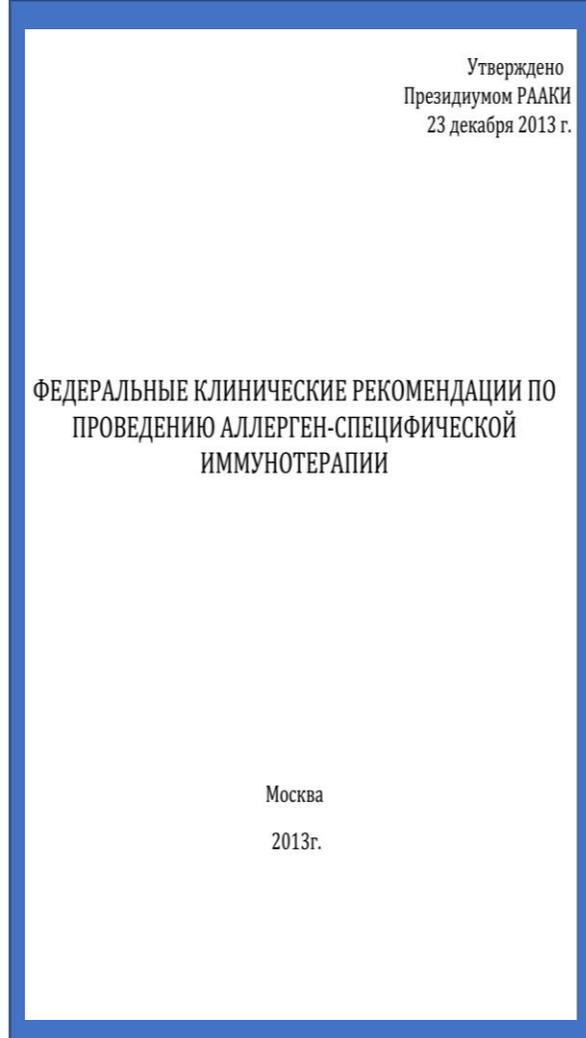
Средние дозы ИГКС, или + АЛТР или + АСИТ КДП

+ ДДАХ или АЛТР или перейти на высокие дозы ИГКС

+ азитромицин (взрослые) или АЛТР, + низкие дозы сГКС, но учитывать НЯ

КДБА – короткодействующий β_2 -агонист, БА – бронхиальная астма, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергический препарат, ДДБА – длительнодействующий β_2 -агонист, сГКС – системные глюкокортикостероиды, СИТА КДП - сублингвальная иммунотерапия аллергенами клещей домашней пыли, IgE – иммуноглобулин E, ИЛ - интерлейкин. TSLP – тимический стромальный лимфопоэтин.

Глобальная инициатива по бронхиальной астме [Электронный ресурс], 05.05.2022 Доступно по ссылке: <https://ginasthma.org/>



Противопоказания для проведения АСИТ:

1. Тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты
2. Онкологические заболевания
3. Тяжелые психические расстройства
4. Лечение бета-блокаторами, включая топические формы
5. Прием ингибиторов MAO в сочетании с симпатомиметиками
6. Невозможность соблюдения пациентом схемы назначенного лечения
7. Отсутствие контроля бронхиальной астмы (ОФВ1 менее 70% на фоне адекватной фармакотерапии, в том числе тяжелая форма бронхиальной астмы)
8. Сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании адреналина
9. Наличие в анамнезе анафилактического шока при проведении АСИТ (для подкожной АСИТ)
10. Дети младше 5 лет (для подкожной АСИТ)
11. Беременность, грудное вскармливание