

7. Горячкина Л.А., Передкова Е.В., Астафьева Н.Г. Поллинозы. В кн.: Клиническая аллергология и иммунология. Руководство для практикующих врачей. Под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. Москва, 2009, с. 351–362.
8. Курбачева О.М., Муажон Ф., Павлова К.С., Храбина М. Феномен перекрестной реактивности аллергенов и аллергенспецифическая иммунотерапия. *Росс. аллергол. журн.*, 2010, 1: 32–39.
9. Беляева Е.В. Клинико-иммунологические особенности поллинозов у подростков. Автореф. канд. дисс. Москва, 2008, 25 с.
10. Соколова Т.С., Хутуева С.Х. Поллинозы. В кн.: Аллергические болезни у детей. Под ред. М.Я. Студеникина, Т.С. Соколовой. М., Медицина, 1986, с. 145–153.
11. Bousquet J., Khaltaev A. Allergic rhinitis and its impact on Asthma (ARIA). 2008 Update. *Allergy*, 2008, 63 (s86): 1–160.
12. Аллергический ринит. Методические рекомендации (РААКИ), 2018, 23 с.
13. Пенашева Н.М. Аллергический ринит. В кн.: Клиническая аллергология и иммунология. Под ред. Л.А. Горячкиной и К.П. Кашкина. М., 2009, с. 118–134.
14. Симонова М.С. Диагностика и лечение различных клинико-иммунологических форм аллергических конъюнктивитов у детей. Автореф. канд. дисс. М., 2003, 19 с.
15. Кабулов Г.Г. Клинико-функциональная характеристика бронхиальной астмы у детей, обусловленной пылевой сенсибилизацией. Автореф. канд. дисс., Москва, 2002, 22 с.
16. Павлова К.С., Курбачева О.М. Современные стратегии АСИТ больных поллинозом с гиперчувствительностью к пыльце трав. *Росс. аллергол. журн.*, 2015, 4: 16–26.
17. Novembre E., Galli E., Landi F., et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004; 114(4): 851–857.
18. Canonica G.W., Cox L., Pawankar R., et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organization Journal*, 2014; 7, p. 6.
19. Akdis M., Verhagen J., Taylor A. et al. Mechanisms of allergen immunotherapy. *Allergy Clin. Immunol., Int. J. World Allergy Org.* 2004, 16, 2: 63–69.
20. Кувшинова Е.Д. Эффективность аллерген-специфической иммунотерапии при поллинозах у детей. Автореф. канд. дисс. М., 2001, 24 с.
21. Kimihiro Okubo, Yuichi Kurono, Keiichi Ichimura, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017. *Allergology International*, 2017, 66: 205–219.
22. Ревякина В.А. Немедикаментозные методы защиты у детей с поллинозом. Эффективная фармако-терапия, 2013, 1 (20): 16–20.

## Эндонозальная провокационная проба с аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом: вопросы методики и безопасности

DOI: 10.24411/2500-1175-2020-10008

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

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, г. Санкт-Петербург

**Актуальность.** Эндонозальная провокационная проба с аллергеном (ЭПП) полезна для определения аллергена — причины возникновения симптомов при аллергическом рините (АР). В настоящее время проведение ЭПП не достаточно стандартизовано, есть также сомнения в высокой безопасности пробы.

**Цель исследования.** Оценка безопасности проведения ЭПП с аллергенами клещей домашней пыли (КДП) у детей с АР и АР в сочетании с бронхиальной астмой (БА) в клинической практике.

**Материалы и методы.** Для анализа взяты случаи положительной ЭПП у 128 пациентов, 69 мальчиков (возраст от 5 до 15 лет, средний  $9,2 \pm 1,7$ ) и 59 девочек (возраст от 5 до 17 лет, средний  $11,6 \pm 2,1$ ), с АР или АР в сочетании с БА, с бытовой сенсибилизацией и с положительными кожными аллергопробами с КДП. Положительную ЭПП регистрировали по клиническим признакам и снижению пиковой скорости вдоха через нос на 20% от исходного и более. Протокол пробы включал введение в одну ноздрю контрольной жидкости, затем разведенный аллерген в концентрации 10–4, затем 10–3, 10–2, 10–1 и цельного аллергена. Наблюдение после пробы включало контроль жалоб, нежелательных явлений, регистрацию потребовавшейся терапии и контрольную спирометрию.

**Результаты.** В 128 случаях положительной ЭПП с КДП не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, системных реакций, бронхоспазма и случаев требования терапии выше стандартной. В одном случае у пациента в возрасте 13 лет возникла осиплость голоса на введение аллергена в разведении 10–2 через 2 минуты после постановки турунды. Реакция купирована цетиризидом в течение 25 минут после приема. У всех пациентов реакции на аллерген полностью разрешились в течение 30 минут наблюдения после пробы.

**Выводы.** ЭПП с аллергенами КДП безопасна и может проводиться в амбулаторных условиях. Безопасно проведение ЭПП по отработанной градуированной методике с клинической и объективной инструментальной оценкой реакции на аллерген и наблюдением пациента после пробы.

**Ключевые слова:** клещи домашней пыли, аллергический ринит, диагностика, дети, эндонозальная провокационная проба, безопасность.

**Для цитирования:** Трусова ОВ, Камаев АВ, Ляшенко НЛ, Макарова ИВ. Эндонозальная провокационная проба с аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом: вопросы методики и безопасности. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020; 62 (3): 15-22, DOI: 10.24411/2500-1175-2020-10008

## Method and safety of nasal allergen provocation test with house dust mite allergen in children with bronchial asthma and allergic rhinitis

DOI: 10.24411/2500-1175-2020-10008

O. V. Trusova, A. V. Kamaev, N. L. Lyashenko, I. V. Makarova

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

### Для корреспонденции:

Трусова Ольга Валерьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова

ORCID 0000-0002-0854-1536

Адрес: 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

E-mail: o-tru@mail.ru

### For correspondence:

Olga V. Trusova MD, PhD, Associate professor, Department of Therapy with the course on Allergy and Immunology, Pavlov University

ORCID 0000-0002-0854-1536

Address: L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg, Russia

E-mail: o-tru@mail.ru

*Relevance.* Nasal allergen provocation test (NAPT) is useful for revealing the causative allergen in patients with allergic rhinitis (AR). Currently, NAPT is not sufficiently standardized, there is also doubt about its high safety.

*Aim of the study.* Safety assessment of NAPT with house dust mite (HDM) allergens in children with AR and AR in combination with bronchial asthma (BA) in daily clinical practice.

*Materials and methods.* For the analysis, cases of positive NAPT in 128 patients were taken: 69 boys (age 5 to 15 years, average  $9.2 \pm 1.7$ ) and 59 girls (age 5 to 17 years, average  $11.6 \pm 2.1$ ) with AR or AR in combination with BA, with positive skin prick tests with HDM. Positive NAPT was recorded according to clinical signs and a decrease in peak inspiratory flow rate through the nose at least 20% from baseline. The protocol of the test included the introduction of a control fluid into one nostril, then dilutions of the allergen 10–4, then 10–3, 10–2, 10–1, and the undiluted allergen. Post-trial follow-up included monitoring of complaints, adverse events, registration of required therapy, and control spirometry.

*Results.* In 128 cases of positive NAPT with HDM, there were no serious adverse events, systemic reactions, bronchospasm, and cases of treatment requirements higher than the standard. In 1 case, a patient aged 13 years had a voice hoarseness 2 minutes after the introduction of an allergen at a dilution of 10–2. The reaction was stopped with cetirizine within 25 minutes after administration. In all patients, reactions to the allergen were completely resolved within 30 minutes of observation after the test.

*Conclusion.* NAPT with HDM allergens is safe and can be performed on an outpatient basis.

It is safe to conduct NAPT according to a tested graduated method with a clinical and objective instrumental assessment of the reaction to an allergen and the observation of the patient after the test.

**Key words:** house dust mites, allergic rhinitis, diagnostics, children, nasal allergen provocation test, safety.

**For citation:** Trusova OV, Kamaev AV, Lyashenko NL, Makarova IV. Method and safety of nasal allergen provocation test with house dust mite allergen in children with bronchial asthma and allergic rhinitis. *Allergology and immunology in Pediatrics*. 2020;62(3): 15-22, DOI: 10.24411/2500-1175-2020-10008

Аллергологическая диагностика включает прицельный сбор анамнеза и выявление сенсибилизации (кожные пробы либо определение специфического иммуноглобулина Е (sIgE) в сыворотке крови) к подозреваемому по анамнезу аллергену [1].

В некоторых ситуациях на основании стандартной диагностики трудно сделать окончательные выводы. Эндоназальная провокационная проба с аллергеном (ЭПП) позволяет напрямую проверить реакцию слизистой оболочки носа на подозреваемый аллерген в контролируемых условиях [2, 3]. Нанесение аллергена на слизистую оболочку полости носа провоцирует аллергическую реакцию немедленного типа, и вызывает чихание, зуд, нарушение носового дыхания и ринорею [2]. Нередко появляются также симптомы со стороны глаз, в то время как системные реакции и крапивница нехарактерны [2]. Реакцию на аллерген можно оценивать на основании субъективных и объективных критериев [2].

Таким образом, ЭПП дает возможность доказать клиническую значимость подозреваемого аллергена у пациента [1]. ЭПП может показать причинность аллергена, когда это не удается сделать другими доступными методами и при расхождении данных начальной диагностики [4].

В настоящее время потребность в стандартизации проведения ЭПП не решена на международ-

ном уровне, в различных странах и разных лечебных учреждениях применяются разные протоколы проведения ЭПП [2].

В 2015 г. опубликован Позиционный документ Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ) по проведению тестов *in vivo* [1].

В дальнейшем Рабочая группа по ЭПП ЛОР-секции ЕААСИ (Task Force on the «Standardization on Nasal Allergen Challenges») в течение 2016–2018 гг. выработала основные показания к ЭПП, противопоказания, подготовку к проведению пробы, алгоритм проведения. К ключевым рекомендациям рабочей группы относятся билатеральное введение аллергена, применение стандартизованных аллергенов для диагностической цели, оптимально в форме дозирующего спрея. Систематизированы критерии положительной ЭПП. В 2018 г. по результатам работы Группы издан Позиционный документ ЕААСИ [2], который составлен как руководство по проведению ЭПП в рутинной практике.

В научных исследованиях ЭПП используют как модель для изучения механизмов аллергических заболеваний и для оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) и противоаллергических препаратов [1].

В клинической практике потребность в прямом провокационном тесте появляется, если есть рас-

хождение данных анамнеза и выявленной сенсibilизации либо при отсутствии системной атопии у пациентов с клиникой АР (вариант локального аллергического ринита) [1, 4, 5, 6]. Важное показание к ЭПП — подтверждение роли аллергена при профессиональном АР [1].

Показания к проведению ЭПП в клинической практике [1, 2, 4, 5, 6, 7] при наличии у пациента симптоматики аллергического ринита:

- диагностика персистирующего и интермиттирующего АР;
- расхождение между анамнезом и результатами кожных проб или определения sIgE сыворотки крови;
- подтверждение роли аллергена для пациентов, которые игнорируют необходимость изменения стиля жизни (например, в отношении домашних животных);
- подтверждение диагноза при профессиональном рините;
- подтверждение этиологического диагноза АР в том случае, когда это невозможно другим способом;
- окончательное подтверждение причинной роли аллергена перед началом АСИТ либо выбор аллергена для лечения у полисенсibilизированных пациентов.

ЭПП — важнейший диагностический инструмент для назначения АСИТ. Пробу используют для определения показаний и аллергенной композиции АСИТ [1, 2, 8]. ЭПП с аллергеном убедительно подтверждает клиническую роль аллергена. Это выводит алергодиагностику на уровень прецизионной медицины и позволяет лучше выбрать потенциальных ответчиков на терапию [9].

Противопоказания к проведению ЭПП [1, 2, 7] подразделяются на абсолютные, относительные и временные.

#### 1. Абсолютные противопоказания:

- анафилаксия на данный аллерген;
- острый воспалительный процесс носа, придаточных пазух носа, полипоз носа;
- тяжелые сопутствующие заболевания (легких, сердца, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания);
- крайне высокий уровень сенсibilизации (тяжелая, неконтролируемая астма);
- системная иммуносупрессивная терапия;
- беременность.

#### 2. Относительные противопоказания:

- возраст младше 5 лет по международным рекомендациям и младше 3 лет по российским [7], ограничения связаны с проблемами беспокойства и поведения ребенка во время пробы;
- отсутствие стандартизованных аллергенов для проведения ЭПП.

#### 3. Временные противопоказания:

- острые аллергические реакции;
- вакцинация (рекомендуется отложить пробу на 1 неделю);
- острая вирусная или бактериальная инфекция (рекомендуется отложить пробу на 4 недели);
- хирургическое вмешательство в полости носа или придаточных пазух носа (рекомендуется отложить пробу на 6–8 недель);
- употребление алкоголя или табака (менее 24–48 часов перед пробой).

ЭПП с сезонными аллергенами проводят не менее чем через 4 недели после окончания сезона цветения. ЭПП с клещами домашней пыли (КДП), плесневыми, эпидермальными аллергенами можно проводить в любой месяц года, при условии, что симптомы АР не настолько резко выражены, чтобы затруднить интерпретацию теста.

Отмена препаратов, влияющих на результат пробы, не регламентирована в Позиционном документе 2018 г. В руководстве 2015 г. [1] указана необходимость отмены пероральных и топических антигистаминных препаратов (гистаминоблокаторов) — 72 часа; топических стероидов — 7 дней; кромогликата — 6 часов перед пробой.

Применение ЭПП в отечественных условиях ограничено не только из-за отсутствия единого стандарта, большое значение имеют время-затратность пробы и отсутствие коммерчески доступных стандартизированных наборов для проведения ЭПП (например, дозированных назальных спреев, которые обеспечивают высокую точность и большое удобство проведения теста). Также одной из основных трудностей, связанных с проведением ЭПП, являются сомнения в безопасности этого метода диагностики.

Международные согласительные документы подчеркивают, что ЭПП безопасна, в том числе для пациентов с астмой.

В официальном заявлении Всемирной аллергологической организации (WAO) «Риск и требования по безопасности при диагностических и лечебных манипуляциях в аллергологии», выпущенном в 2016 г., требования по обеспечению безопасности ЭПП следующие: пробу можно проводить как в стационаре, так и амбулаторно; необходимо наличие набора неотложной терапии в кабинете и доступность неотложной помощи в пределах 30 минут; наблюдение пациента в течение 30 минут после окончания пробы [3]. ЭПП должен проводить обученный персонал; желательно наличие в кабинете спирометра и кислорода. Необходимо наличие пероральных и инъекционных гистаминоблокаторов, стероидов пероральных и внутримышечных, бронхоспазмолитиков, адреналина, назальных деконгестантов [2].

Вероятность развития нежелательных явлений (НЯ) зависит от дозировки и способа введения аллергена в полость носа [3]. В качестве максимальной можно брать концентрацию аллергена, которая вызвала положительную кожную пробу, а начинать пробу с разведения вплоть до 1:1000 [3].

К местным НЯ относят резко выраженную заложенность носа и чрезмерную ринорею [3]. Встречаются описания зуда в горле, отека (описан как редкое НЯ, без уточнения локализации) при проведении пробы [1, 2]. Не исключена возможность развития бронхоспазма у пациента, при нарушении техники введения аллергена (если аллерген попадет в носоглотку и далее, в дыхательные пути) либо при превышении дозы аллергена [1, 3]. Введение аллергена в полость носа небулизацией и пипеткой менее безопасно, чем применение дозированного спрея или бумажного диска с аллергеном [3].

Системных реакций при проведении ЭПП не описано [3].

При анализе 11499 ЭПП, проведенных в 2005–2017 гг. у 518 детей и 5830 взрослых, в том числе у больных БА, были зарегистрированы лишь 4 локальных НЯ с полным разрешением симптоматики в течение 30 минут. Хорошая переносимость пробы отмечена в 99,97% случаев. Кроме того, отмечены высокая воспроизводимость ЭПП (97,32%) и отсутствие ложноположительных результатов [10].

В практике детских аллергологов Санкт-Петербурга ЭПП с пыльцевыми и бытовыми аллергенами применяется в условиях стационара и

амбулаторного приема более 40 лет. Безопасность ЭПП, отсутствие системных реакций во время пробы подчеркиваются в руководствах прошлого столетия [11]. Мы считаем основой высокой безопасности правильный отбор и допуск пациентов к пробе, методику проведения ЭПП, методику регистрации положительной пробы, наблюдение после проведения пробы.

**Цель исследования:** оценка безопасности проведения ЭПП с аллергенами КДП у детей с АР и АР в сочетании с БА, в реальной клинической практике, в зависимости от пола пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе городского детского аллергологического кабинета ГБУЗ Детской городской поликлиники № 44 города Санкт-Петербурга.

Критерии включения: у всех пациентов ЭПП с КДП проводили как финальный этап обследования по поводу бытовой аллергии, в том числе для решения вопроса о целесообразности назначения АСИТ с аллергенами КДП. К анализу были отобраны пациенты с положительной ЭПП.

В исследование включали мальчиков и девочек в возрасте от 5 до 17 лет. У всех пациентов был АР или АР в сочетании с БА, с бытовой сенсibilизацией и с положительными кожными аллергопробами с КДП.

Критерии исключения:

- противопоказания к ЭПП;
- невозможность отменить препараты, влияющие на результаты теста;
- невозможность допустить пациента к ЭПП в день исследования;
- тяжелое течение БА;
- неконтролируемое течение БА.

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом учреждения; все пациенты до включения в исследование дали информированное согласие на проведение ЭПП по форме, утвержденной в учреждении.

Кожные аллергопробы (прик-тест) водно-солевыми экстрактами КДП (АО «Биомед», Россия) проводили и оценивали по стандартной методике [7].

Измерение пиковой скорости вдоха через нос (PNIF) проводили пикфлоуметром вдоха Clement Clarke In-Check Dial (Великобритания).

Спирометрию проводили с помощью пневмотахографа SpiroPro+, Jaeger (Германия) в соответствии с международными стандартами (с соблюдением сроков отмены препаратов бронхолитического действия, после 15-минутного отдыха, в положении сидя, с использованием носового зажима; для анализа из трех технически удовлетворительных попыток отбирали попытку с наибольшим объемом форсированного выдоха за первую секунду,  $ОФВ_1$ , при этом второй по величине  $ОФВ_1$  не должен был быть меньше, чем наилучший, более чем на 0,15 л.)

Для проведения ЭПП готовили разведения аллергенов КДП ex tempore. Смесь водно-солевых экстрактов *D. farinae* 6000 PNU/мл (АО «Биомед», Россия) и *D. pteronyssinus* 5000 PNU/мл (АО «Биомед», Россия) в соотношении 1:1, разводили последовательно разводящей жидкостью с получением концентраций 1:10 (10–1), 1:100 (10–2), 1:1000 (10–3), 1:10000 (10–4). Цельный аллерген также применялся в ЭПП, при отсутствии реакции на разведение.

Пациентов допускали к ЭПП при отсутствии противопоказаний (общеклинический осмотр, исключение острой текущей инфекции, исключение интеркуррентных заболеваний полости носа и ротоглотки, дыхательных путей), отсутствии симптомов БА, удовлетворительных данных спирометрии ( $ОФВ_1$  не менее 90% от нормы,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  не менее 80%).

Отмену препаратов: антигистаминных, антилейкотриеновых, топических назальных стероидов, назальных кромонов — проводили не менее чем за 14 дней до проведения ЭПП.

Методика проведения пробы: ЭПП проводили ступенчато, начиная с контрольной жидкости (разводящая жидкость, для исключения ложноположительного результата), далее разведение аллергена 10–4, 10–3 и т.д., заканчивая неразведенным экстрактом аллергена. 0,2 мл необходимой жидкости наносили на ватную турунду. Вводили ватную турунду в одну и ту же ноздрю на глубину 2–2,5 см. Время экспозиции составляло 3 минуты. Интервал между введениями — 10 минут. До и после введения выполняли переднюю риноскопию, оценивали жалобы, измеряли PNIIF. При получении положительной реакции ЭПП останавливали. У пациентов с БА проводили спирометрическое исследование после окончания ЭПП.

Критериями положительной ЭПП служили: появление симптомов ринита (заложенность носа, ринорея, чихание, зуд) и/или одностороннего конъюнктивита (гиперемия конъюнктивы, зуд, слезотечение) и/или падение PNIIF на 20% или более от исходного [2].

Все пациенты с положительной ЭПП получали антигистаминные препараты в возрастной дозировке per os, а также туалет носа изотоническим солевым раствором. За пациентом устанавливалось наблюдение в течение 30 минут после ЭПП, а также проводился телефонный контакт в течение следующих 2-х дней для выявления возможной отсроченной реакции после ЭПП.

Для оценки безопасности ЭПП оценивали:

1. развитие НЯ, в том числе серьёзных НЯ;
2. потребность в фармакотерапии выше стандартной.

Полученные результаты обрабатывались с использованием пакета Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., USA). Проверяли нормальность распределения полученных результатов; данные с нормальным распределением представлены в виде среднего ( $M$ ) и его среднеквадратичного отклонения ( $\pm SD$ ); данные с другим типом распределения — в виде медианы и верхнего и нижнего квартиля  $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ . При сравнении результатов количественных показателей с нормальным распределением у пациентов до и после ЭПП использовали t-критерий Стьюдента; при непараметрических результатах — критерий Уилкоксона  $W$ . Неколичественные параметры в данной работе не оценивались.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включили 128 пациентов, прошедших ЭПП с КДП: 69 мальчиков (возраст от 5 до 15 лет, средний  $9,2 \pm 1,7$ ) и 59 девочек (возраст от 5 до 17 лет, средний  $11,6 \pm 2,1$ ).

Данные о наличии у пациентов БА и проводимой терапии БА приведены в таблице 1.

Из 128 пациентов с АР у 71 для проведения ЭПП были отменены препараты базовой терапии, что в 32% случаев привело к некоторому ухудшению течения АР. К проведению ЭПП допускали пациентов с АР, имеющих легкие и умеренные признаки текущего АР (незначительное затруднение носового дыхания за счет отека слизистой оболочки носа и/или небольшое слизистое отделяемое).

Таблица 1. *Бронхиальная астма и ее базисная терапия у пациентов, прошедших эндоназальную провокационную пробу с аллергеном, число детей, абс. (%)*

Число детей, n	Мальчики	Девочки
	39	26
<b>БА легкая n / %</b>	<b>23 (58,9%)</b>	<b>16 (61,5%)</b>
Без базисной терапии	6	3
Монтелукаст*	11	9
ИГКС	6	4
<b>БА средней тяжести n / %</b>	<b>16 (41,0%)</b>	<b>10 (38,5%)</b>
ИГКС*	7	4
ИГКС+ДДБА*	9	6

\* Монтелукаст отменяли за 2 недели до проведения пробы.

ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.

ИГКС+ДДБА — комбинация ИГКС с длительно действующим бета-2-агонистом.

В таблицах 2, 3 приведены данные о пороге положительной пробы у пациентов, и некоторые параметры безопасности пробы.

Среди наблюдаемых симптомов положительной пробы были зарегистрированы ринорея (в 100% случаев), отечность слизистой оболочки носа с нарушением носового дыхания (84%), зуд (73%), чихание (32%), глазные симптомы (28%).

Снижение PNIF было отмечено у всех пациентов с положительной ЭПП: на 20–40% — у 75% пациентов, на 40% и более — у 22% пациентов, и тотальный отёк слизистой полости носа с падением PNIF до 0 л/мин — у 13% пациентов.

В одном случае у пациента мужского пола в возрасте 13 лет возникла осиплость голоса на введение аллергена в разведении 10–2, через 2 минуты

Таблица 2. *Данные о безопасности эндоназальной провокационной пробы с аллергенами клещей домашней пыли*

Число детей, n	Мальчики	Девочки	
	69	59	
Средний возраст, лет, M±SD	9,2±1,7	11,6±2,1	
ОФВ <sub>1</sub> (% от нормы) до ЭПП, M±SD	94,7±7,1	96,3±5,9	
Доля положительных ЭПП, n (%)	100%	100%	
Доля пациентов с положительным ответом на разные ступени ЭПП, n (%)	10 <sup>-4</sup>	9 (13%)	6 (10,2%)
	10 <sup>-3</sup>	18 (26,1%)	14 (23,7%)
	10 <sup>-2</sup>	30 (43,5%)	23 (38,9%)
	10 <sup>-1</sup>	6 (8,7%)	9 (15,3%)
	Цельный аллерген	5 (7,2%)	7 (11,9%)
ОФВ <sub>1</sub> (% от нормы) после ЭПП, M±SD	94,4±5,6	94,7±4,2	
Аускультативные изменения в легких	Не выявлены	Не выявлены	

после постановки турунды. Реакция была купирована цетиризином в течение 25 минут после приема. Реакции бронхоспазма не были отмечены ни в одном случае. Полиорганные реакции с вовлечением более одной системы органов не отмечены ни в одном случае.

Все реакции на аллерген, отмеченные при проведении ЭПП, полностью разрешились в течение 30 минут наблюдения пациента после пробы. Все пациенты с положительной ЭПП получали медикаментозную терапию после пробы: промывание полости носа изотоническим

раствором натрия хлорида или морской соли и однократный прием цетиризина через рот в возрастной дозировке. Это стандартная практика нашего центра. Дополнительная терапия, выходящая за рамки описанной, включая бронхолитики, никому не потребовалась.

Отсроченные реакции в течение 12 часов после проведения ЭПП не отмечены ни в одном случае, что, вероятно, объясняется приемом цетиризина после положительной пробы и возобновлением базисной терапии АР после проведения ЭПП.

Таблица 3. Сравнение средних значений объемов форсированного выдоха за первую секунду относительно возрастной нормы в подгруппах до и после проведения эндоназальной провокационной пробы

Показатель	Мальчики	Девочки
ОФВ <sub>1</sub> (% от нормы) до ЭПП, М±SD	94,7±7,1	96,3±5,9
ОФВ <sub>1</sub> (% от нормы) после ЭПП, М±SD	94,4±5,6	94,7±4,2
p	0,68 (различия статистически не значимы)	0,54 (различия статистически не значимы)

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашем исследовании ЭПП с аллергенами КДП проводили детям, имеющим характерные для клещевой аллергии данные анамнеза и результаты аллергологического обследования, указывающие на клещевую аллергию. Полученные результаты полностью согласуются с мировыми данными о высокой безопасности ЭПП у детей с АР и БА — при условии проведения подготовленным персоналом, соблюдения протокола пробы, строгих условий допуска пациента к ЭПП.

Для оценки параметров безопасности применяли комплекс субъективных и объективных признаков, в том числе оценку функции внешнего дыхания у пациентов с БА.

Считаем важным для обеспечения высокой безопасности ЭПП все условия, но, в первую очередь, представленные выше принципы допуска пациента к пробе, протокол пробы, контроль положительной ЭПП.

Из методов нанесения аллергена на слизистую оболочку носа в мировой практике предпочитают назальный спрей, как наиболее простой в приме-

нении и надежный. Стандартная дозировка 50 мкл/доза вводится по 2 дозы в каждую ноздрию: 1 доза в сторону нижнего носового хода и 1 доза в направлении средней носовой раковины. Для снижения риска попадания аллергена на слизистую оболочку глотки и гортани пациенту рекомендуют перед введением спрея сделать глубокий вдох, а в момент введения аллергена задержать дыхание [2, 3]. В России отсутствуют коммерчески доступные аллергены для ЭПП в форме спрея, и в этой ситуации применение турунды приемлемо. Более того, отсутствие момента распыления / впрыскивания аллергена при использовании турунды повышает безопасность ЭПП. Мы использовали одностороннее введение турунды, так как двустороннее введение приводит к большему дискомфорту для пациента.

Большое значение мы придаем также разведению аллергена. В использованном протоколе минимальная концентрация аллергена, с которой начинали пробу, составила 1:10000 (10–4) — на порядки меньше, чем максимальное разведение по данным литературы [3, 4, 12]. При этом у ряда



пациентов (15 пациентов из 128 имевших положительную ЭПП — 12%), проба была положительной на этой минимальной концентрации, что и показывает целесообразность высоких разведений аллергена. Нарращивание концентрации в пробе велось не более чем с десятикратным увеличением концентрации. Оценка реакции на аллерген после каждого разведения включала, наряду с оценкой жалоб пациента и клинических симптомов ринита / конъюнктивита, объективные критерии (данные передней риноскопии и измерение PNIF).

## ВЫВОДЫ

ЭПП с аллергенами КДП безопасна и может проводиться в амбулаторных условиях.

Для обеспечения высокой безопасности ЭПП с аллергенами необходимо соблюдать критерии допуска пациентов к проведению теста, в том числе с учетом знаний о факторах и кофакторах анафилактики.

Безопасно проведение ЭПП по отработанной градуированной методике с клинической и объективной инструментальной оценкой реакции на аллерген и наблюдением пациента после пробы.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Agache I., Bilo M., Braunstahl G.-J., Delgado L., Demoly P., Eigenmann P., et al. *In vivo diagnosis of allergic diseases—allergen provocation tests* // *Allergy*. 2015; 70: 355–365.
2. Augü J., Vent J., Agache I., Airaksinen L., Campo Mozo P., Chaker A. et al. *Position paper on the standardization of nasal allergen challenges* // *Allergy*. 2018; 73: 1597–1608.
3. Kowalski M.L., Ansotegui I., Aberer W., Al-Ahmad M., Akdis M., Ballmer-Weber B.K. et al. *Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement* // *The World Allergy Organization journal*. 2016; 9: 33.
4. Балаболкин И.И. *Современные подходы к проведению аллергенспецифической диагностики при аллергических заболеваниях у детей* // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2011. № 1 (24). С. 17–26.
5. Rondyn C., Blanca-Lopez N., Campo P., Mayorga C., Jurado-Escobar R., Torres M.J. et al. *Specific immunotherapy in local allergic rhinitis: A randomized, double-blind placebo-controlled trial with Phleum pratense subcutaneous allergen immunotherapy* // *Allergy*. 2018; 73: 905–915.
6. Rondyn C., Campo P., Salas M., Aranda A., Molina A., González M. et al. *Efficacy and safety of D. pteronyssinus immunotherapy in local allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled clinical trial* // *Allergy*. 2016; 71: 1057–1061.
7. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике аллергических заболеваний*. 2015. Доступно по: [www.raaci.ru](http://www.raaci.ru). Ссылка активна на 10.12.2018.
8. Трусова О.В., Камаев А.В., Ляшенко Н.Л., Макарова И.В. *Подтверждение этиологического диагноза у детей с аллергией на клещей домашней пыли как необходимый этап при планировании курса аллергенспецифической иммунотерапии. Обзор литературы* // *Российский аллергологический журнал*. 2017; 6: 98–106.
9. Muraro A., Lemanske R.F. Jr., Hellings P.W., Akdis C.A., Bieber T., Casale T.B. et al. *Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* // *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137: 1347–1358.
10. Eguluz-Gracia I., Testera-Montes A., González-Visiedo M., Pérez N., Ariza-Veguillas A., Salas M. et al. *Safety and reproducibility of Nasal Allergen Challenge* // *Allergy*. 2019; 00: 1– 10.
11. Зисельсон А.Д. *Поллиноз у детей* // Ленинград: Медицина, 1989. — 160 с.
12. Супрун Е.Н. *Аллергодиагностика* // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2015. № 1 (40). — С. 38–44.