

АЛЛЕРГИЯ К КЛЕЩАМ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ С ПОЗИЦИЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ

Коровкина Е.С., Мокроносова М.А.

НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва

Резюме. В последние годы отмечается резкий рост числа аллергических заболеваний. Основным фактором риска развития сенсибилизации является домашняя пыль, в больших количествах скапливающаяся в жилищах, играющая важную роль в развитии таких аллергических заболеваний, как аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит. Основным компонентом домашней пыли являются клещи домашней пыли. Наиболее важное значение в развитии сенсибилизации играют *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Euroglyphus maynei*, *Lepidoglyphus destructor* и *Blomia tropicalis*. Мажорные аллергены клещей домашней пыли Der p 1 и Der p 2. Также важным аллергеном является тропомиозин клещей Der p 10, имеющий высокую степень перекрестной реактивности с тропомиозином других беспозвоночных, а также с тропомиозином человека. Исходя из этих соображений, при прогнозировании эффективности АСИТ необходимо определение уровней специфических IgE к мажорным аллергенам клещей домашней пыли и тропомиозину. В настоящее время доступен метод аллергодиагностики с использованием молекулярных компонентов аллергенов (CR-диагностика), который позволяет наиболее точно определить молекулы аллергенов, участвующих в развитии заболевания, что важно для назначения и оценки эффективности АСИТ.

Ключевые слова: клещи домашней пыли, Der p 1, Der p 2, тропомиозин, компонентная иммунологическая диагностика, аллерген-специфическая иммунотерапия.

Korovkina E.S., Mokronosova M.A.

HOUSE DUST MITE ALLERGY IN VIEW OF MOLECULAR ALLERGOLOGY

Abstract. Incidence of allergic diseases is increased over last years. House dust is considered a major risk factor of allergic sensitization which plays an important role in development of allergic rhinitis, bronchial asthma, atopic dermatitis. Dust mites in the home comprise a large part of domestic allergens. *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Euroglyphus maynei*, *Lepidoglyphus destructor*, *Blomia tropicalis* are most important in this respect. Der p 1 and Der p 2 are regarded as major house dust mite allergens. Recent studies concerned induction of IgE responses against mite tropomyosin (Der p 10), an allergen occurring in mites which exhibits high cross-reactivity with tropomyosins from a variety of sea foods (e.g. shrimps), as well as human tropomyosins. Allergen-specific immunotherapy (ASIT) represents the only causative approach to allergy treatment in such cases. From this viewpoint, a quantitation of specific IgE against major house dust mite allergens would be necessary to predict ASIT efficiency. Treatment by house dust mites allergen extracts is effective in management of allergic rhinitis and mild asthma. A component-resolved diagnostic (CRD) with purified house-dust mites allergens allows to discriminate patients who were mostly sensitized to the major house dust mites allergens (e.g. Der p 10, tropomyosin). The component-resolved diagnostics could be performed before starting the allergen-specific immunotherapy by mite allergens, in order to avoid unresponsiveness to this mode of therapy. (*Med. Immunol.*, 2012, vol. 14, N 4-5, pp 279-288)

Keywords: house dust mites, Der p 1, Der p 2, tropomyosin, component-resolved immune diagnostics, allergen-specific immunotherapy.

Адрес для переписки:

Коровкина Елена Сергеевна
105064, Москва, Малый Казенный пер., 5а.
Тел.: (495) 917-08-91.
Факс: (495) 917-49-00.
E-mail: elen208@yandex.ru

Распространенность

Аллергические заболевания представляют собой глобальную проблему здравоохранения. Многолетние эпидемиологические исследования показывают прогрессирующий рост заболеваемости, связанный с изменением экологии

современных городов [50]. Население городов значительную часть жизни проводит в различных помещениях, в которых при непосредственном участии человека формируются специфические факторы окружающей среды: температура и влажность воздуха, электромагнитные излучения и др. Кроме того, помещения колонизируют живые организмы — клещи домашней пыли, плесневые и дрожжевые грибы, насекомые и т.д. Все они в результате своей жизнедеятельности продуцируют аллергены, контакт с которыми может привести к развитию различных аллергических заболеваний — аллергического ринита, бронхиальной астмы, атопического дерматита [2].

Основным источником аллергенов являются клещи домашней пыли, которые распространены повсеместно, однако существуют значительные колебания уровней аллергенов в зависимости от географического положения. Наиболее распространенными видами клещей, производящих аллергены, являются *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*. Для оценки географического распространения обоих видов клещей в Европе в 2000–2002 гг. группа исследователей The European Community Respiratory Health Survey проводила исследование распространенности главных аллергенов клещей домашней пыли Der p 1 и Der f 1 в 10 европейских странах с использованием стандартного протокола [57]. В ходе исследования было показано широкое распространение Der p 1 и Der f 1 в бытовой среде, однако в отдельных областях наблюдалось превалирование одного вида клещей

над другим. Кроме того, была показана более широкая встречаемость Der f 1 (и, соответственно, *D. farinae*), чем это считалось ранее. В южных регионах Европы была отмечена широкая встречаемость обоих видов клещей домашней пыли, однако понижение температуры окружающего воздуха вызывало более значительное понижение концентраций *D. pteronyssinus* в сравнении с *D. farinae* (рис. 1). Уровни относительной влажности и атмосферного давления не оказывали значительного влияния на уровни аллергенов клещей домашней пыли.

Этиологические факторы

Как уже упоминалось, основным фактором риска развития аллергических заболеваний является домашняя пыль, которая в больших количествах скапливается в домах. Домашняя пыль неоднородна по своему составу и содержит множество составляющих: различные волокна, слущенный эпителий человека и животных и т.д. Основными компонентами домашней пыли являются [50]:

— клещи. Основные представители *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Euroglyphus maynei*. Существует три вида экскреторных выделений у клещей: личиночные шкурки, секрет латеральных желез и экскременты (фекальные шарики). Главный аллерген содержится в фекальных шариках клещей диаметром 10–20 мкм, которые легко поднимаются в воздух при уборке и длительное время находятся во взвешенном состоянии, оседают на слизистых оболочках верхних дыхательных путей и, быстро растворяясь,

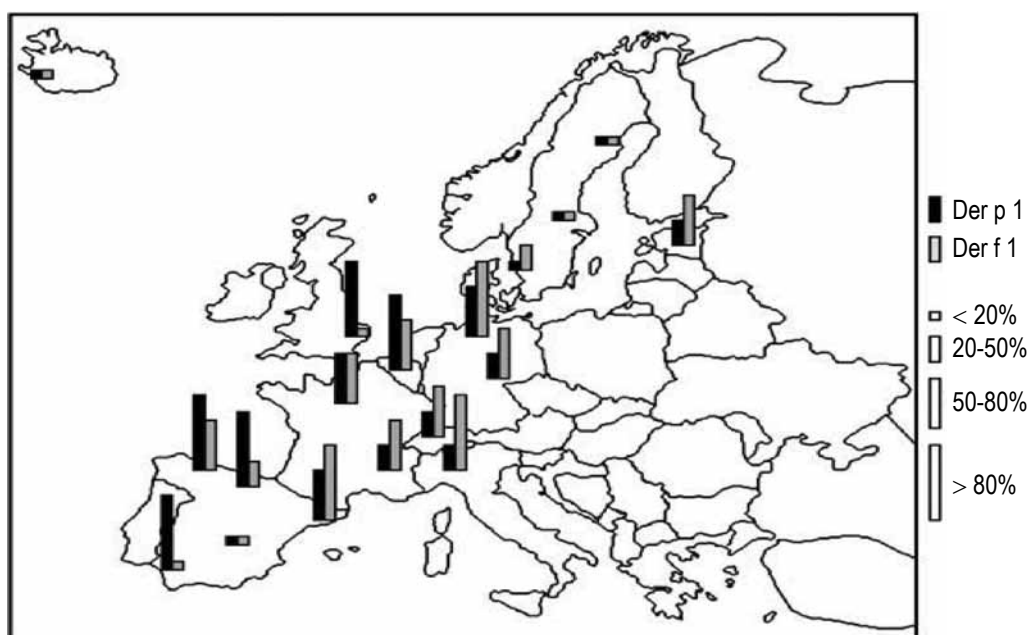


Рисунок 1. Распространенность клещей домашней пыли в Европе (данные Zock J.P. et al. J. Allergy Clin. Immunol., 2006, Vol. 118. The European Community Respiratory Health Survey II)

проникают в организм человека [19];

– *аллергены тараканов* (основной представитель *Blattellagermanica*, Bla g 1). В некоторых регионах с жарким и влажным климатом (некоторые районы США, страны Юго-Восточной Азии) аллергия на тараканов встречается чаще, чем аллергия на пыльцу амброзии полыннолистной или клещей домашней пыли [20, 46];

– *аллергены домашних животных* (Fel d 1/Can f 1, 2) в большом количестве скапливаются в домашней пыли, мягкой мебели, а также в помещениях, где нет домашних животных (ясли, школы, детские сады, больницы, общественный транспорт [26, 37]);

– *споры плесневых грибов* (Asp f 1, 2/Cla h 8/Alta 1, 6). Споры грибов и плесеней распространяются с воздухом и определяются повсеместно; образование спор усиливается в условиях высокой влажности и при высоких температурах, что объясняет сезонные вспышки заболевания [17, 18, 42].

Классификация клещей

Как уже было упомянуто, основным компонентом домашней пыли являются клещи. В настоящее время используется следующая классификация клещей, разработанная подкомитетом WHO/IUIS [33]:

- пироглифидные клещи (*Pyroglyphidmites*);
- клещи амбарно-зернового комплекса (*Storagemites*);
- чесоточные и паутинные клещи (*Mange/spidermites*) (см. табл. 1).

Клещи домашней пыли представляют собой значительную часть аллергенов домашней пыли, относятся к семейству *Pyroglyphidae*, подклассу *Acari*, классу *Arachid*, роду *Anthropods*. Наиболее важное значение в развитии сенсибилизации играют *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p), *Dermatophagoides farinae* (Der f), *Euroglyphus maynei* (Eur m) [56]. Клещи домашней пыли питаются человеческим эпителием, который в больших количествах скапливается в постельных принадлежностях, коврах, мягкой мебели, где создаются оптимальные условия для роста и размножения клещевой популяции: температура окружающего воздуха до 25 °C и влажность до 60-75% [14,

22, 41]. Для клинической картины при аллергии к клещам домашней пыли характерно развитие симптоматики в вечерние/ночные часы, после контакта с пылесборниками, обострение заболевания происходит в поездках, театрах и кинотеатрах, в местах массового скопления народа. Преимущественно наблюдаются симптомы ринита, атопического дерматита, бронхиальной астмы, поражение глаз встречается реже. Хотя клещи находятся в домашней пыли круглогодично, характерны сезонные колебания их численности с увеличением количества во влажные периоды, что следует учитывать при сборе анамнеза [13].

Основные представители амбарных клещей, последний особенно (но не только) широко представлен в тропических и субтропических регионах [56], находятся в зернах и муке при их хранении, особенно во влажных помещениях, где их влияние на развитие болезни усугубляется плесневыми грибами. Широко распространены в сельской местности. Профессиональный риск развития сенсибилизации к клещам амбарно-зернового комплекса существует у лиц, занятых сельским хозяйством, работников элеваторов, пекарей, а также у людей, употребляющих зараженную клещами пищу. Изолированная аллергия к амбарным клещам встречается в 10% случаев и чаще сочетается с аллергией к другим видам клещей. Клинически аллергия к амбарным клещам проявляется в виде серьезных аллергических реакций вплоть до развития анафилактических шоков [6, 9, 27].

Другие виды клещей, например, паутинные клещи, поражают представителей других профессий (*Panonychus ulmi* у сборщиков яблок, *Panonychus citri* у сборщиков цитрусовых, *Tetranychus urticae* и *Ornithonyssus sylviarum* у работников птицефабрик) [3, 6, 31, 49].

Определение количества аллергена в образцах домашней пыли

Количество аллергенов клещей в домашней пыли ассоциируется с повышением риска уровня сенсибилизации. Большинство пациентов с аллергией к клещам домашней пыли, учитывая

ТАБЛИЦА 1. КЛАССИФИКАЦИЯ КЛЕЩЕЙ (ALLERGEN NOMENCLATURE, 2011)

Клещи домашней пыли	Амбарные клещи	Паутинные клещи
Семейство <i>Pyroglyphidae</i> Подкласс <i>Acari</i> Класс <i>Arachid</i> Род <i>Anthropods</i> Основные представители: • <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (Der p) • <i>Dermatophagoides farinae</i> (Der f) • <i>Euroglyphus maynei</i> (Eur m) • <i>Lepidoglyphus destructor</i> (Lep d) • <i>Blomia tropicalis</i> (Blo t)	Основные представители: • <i>Glycyphagus domesticus</i> • <i>Glycyphagus destructor</i> • <i>Tyrophagus putrescentiae</i> • <i>Dermatophagoides microceras</i> • <i>Acarus siro</i>	Основные представители: • <i>Panonychus ulmi</i> • <i>Panonychus citri</i> • <i>Tetranychus urticae</i> • <i>Ornithonyssus sylviarum</i>

высокую перекрестную реактивность антигенных детерминант, сенсibilизированы одновременно к *D. pteronyssinus* и *D. farinae*; оба вида этих клещей присутствуют в пробах домашней пыли. Присутствия 100 особей клещей в 1 г домашней пыли, что соответствует 2 мкг Der p 1 в 1 г пыли, достаточно для формирования сенсibilизации у ребенка. При наличии 500 особей клещей, или 10 мкг Der p 1 в 1 г пыли сенсibilизированные пациенты приобретают риск развития астмы в дальнейшем. При более высоком количестве клещей в пыли возрастает риск более раннего дебюта заболевания [10, 25]. Исходя из этих соображений, важным этапом в диагностике клещевой аллергии и прогнозировании риска развития заболевания является определение количества аллергенов в образцах домашней пыли. На сегодняшний день для этой цели используются следующие методы [18, 21]:

- микроскопия образцов домашней пыли с подсчетом числа особей клещей. Метод заключается в выявлении при помощи микроскопии доминирующих видов и их количественный подсчет. Данный метод дает представление об акарофауне помещения, преобладании одного вида клещей над другим, однако не позволяет анализировать фекальные частицы, попадающие в пыль.

- измерение уровня гуанина в пробах домашней пыли (Acarex-test, Dustscreen, Aclotest). Гуанин является основным продуктом жизнедеятельности паукообразных; определение его количества дает представление о загрязненности помещения клещами. Преимуществами данного метода являются его простота и возможность использования в клинической практике и в домашних условиях, однако он не дает возможности анализировать видовое разнообразие клещей.

- иммунохимические методы — определение количества аллергенов клещей домашней пыли при помощи моноклональных антител. Данный метод дает более полное представление о распространении и значимости клещей домашней пыли, но является достаточно трудоемким и требует использования специального лабораторного оборудования.

Аллергены клещей домашней пыли (*Pyroglyphidae*)

Аллергены клещей делятся на определенные группы: 1-14, 23, в зависимости от их биохимического состава, молекулярной массы и гомологичных последовательностей. Обозначение аллергена производится латинскими буквами — первые три буквы рода, первая буква названия вида и число, обозначающее порядок, в котором был выявлен аллерген [52].

Основные аллергены клещей домашней пыли, согласно Allergen nomenclature 2011, описанные на сегодняшний день, представлены в таблице 2.

Аллергены 1 группы являются гликопротеинами со свойствами цистеинпротеазы, с молекулярной массой 25 кДа, происходят из клеток, выстилающих кишечный тракт клещей. К аллергенам данной группы относятся Der f 1, Der p 1, Eur m 1 (14). Аллергены Der p 1 и Der f 1 имеют гомологию 80% за счет наличия перекрестно-реагирующих эпитопов, но также имеют и видоспецифические эпитопы. Хотя гены Der p 1, 2 и 3 расположены рядом в геноме клещей, они имеют высокую степень полиморфизма [51].

Аллергены 2 группы представлены белками с молекулярной массой 15 кДа, относящимися к семейству NPC2 (Niemann–Pick type C 2 proteins, белки Нимана–Пика типа C2); белки данной группы имеют различную степень гомологии. Образование аллергенов 2 группы связано с секрецией репродуктивного тракта клещей. Степень гомологии Der p 2 и Der f 2 достигает 88%, также существует сродство между аллергенами клещей домашней пыли и аллергенами амбарных клещей — Der p 2 и Lep d 2 — 37%, Der p 2 и Tug p 2 — до 40% [23].

Der p 1 и Der p 2 обладают способностью высвобождать нитрит азота из альвеолярных макрофагов [39], так как эти аллергены обладают ферментативной активностью. Так, ферментативная активность Der p 1 приводит к повышению проницаемости эпителиальных клеток, стимулирует высвобождение IL-6, IL-8 и GM-CSF из эпителиальных клеток респираторного тракта [32].

В общей популяции определяется до 80% лиц, имеющих в сыворотке крови специфические IgE-антитела к Der p 1 и Der p 2. Около 20% пациентов, сенсibilизированных к домашней пыли, не имеют специфических IgE-антител к аллергенам 1 и 2 групп. Это связано с тем, что существует большое количество аллергенов клещей домашней пыли других групп, обладающих высокой способностью к выработке специфических IgE-антител, однако в экстрактах домашней пыли они присутствуют в незначительных концентрациях [52, 53]. Например, Der p 3 может считаться мажорным аллергеном клещей домашней пыли, сенсibilизация к нему определяется в 50% случаев, однако специфические IgE-антитела к Der p 3 встречаются в сыворотке крови в низких титрах из-за низкой встречаемости самого аллергена. Образование специфических IgE-антител к аллергенам Der p 4, 5, 6 и 9 встречается в 37-50% случаев, однако в сыворотках крови они встречаются в низких титрах по этой же причине [52, 53].

Der p 7 является мажорным аллергеном клещей домашней пыли наряду с Der p 1 и Der p 2. Более чем у 50% пациентов с клещевой аллергией определяются специфические IgE-антитела к Der p 7, который способен стимулировать

ТАБЛИЦА 2. АЛЛЕРГЕНЫ КЛЕЩЕЙ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ (ALLERGEN NOMENCLATURE WHO/IUIS)

Источник	Аллерген	Молекулярная масса (кДа)	Химическая природа
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> / <i>Dermatophagoides farinae</i> / <i>Euroglyphus maynei</i>	Der p 1/Der f 1/Eur m 1	25	Cysteine protease
	Der p 2/Der f 2/Eur m 2	15	NPC 2 family
	Der p 3	31	Trypsin
	Der p 4	60	Alpha amylase
	Der p 5	14	Природа неизвестна
	Der p 6	25	Chymotrypsin
	Der p 7	26-31	Природа неизвестна
	Der p 8	27	Glutathione-S-transferase
	Der p 9	29	Collagenolytic serine protease
	Der p 10	36	Tropomyosine
	Der p 11	103	Paramyosine
	Der p 14	177	Apolipoprotein
	Der p 20	?	Arginine kinase
	Der p 21	?	Природа неизвестна
	Der p 23	14	Природа неизвестна

выработку специфических IgE-антител в той же степени, что и Der p 2 [36]. Кроме того, пролиферативный и цитокиновый ответ на 1 и 7 группы аллергенов доказывает существование Т-клеточной перекрестной реактивности [28].

Резюмируя вышесказанное — главными аллергенами клещей домашней пыли являются Der p 1 (цистеиновая протеаза) и Der p 2 (семейство NPC2). Более чем у 80% пациентов, сенсibilизированных к клещам домашней пыли, в сыворотке определяются специфические IgE-антитела к одному или обоим компонентам (была продемонстрирована высокая перекрестная реактивность между аллергенами обеих групп) [40, 48]. Таким образом, Der p 1 и Der p 2 могут являться маркерами специфической сенсibilизации и, в дальнейшем, необходимости проведения АСИТ [55].

Особый интерес представляет определение уровня Der p 10/Der f 10, или тропомиозина клещей домашней пыли. Тропомиозин представляет собой белок с молекулярной массой 35-37 кДа, присутствующий в клетках всех представителей животного царства [45]. Около 10% пациентов с сенсibilизацией к клещам домашней пыли имеют специфические IgE-антитела к тропомиозину клещей домашней пыли. Частота встречаемости сенсibilизации к тропомиозину клещей Der p 10 варьирует от очень высокой (до 80% в Японии) до более низкой (до 10% в Европе). Der p 10 и Der f 10 имеют высокую степень гомологии (98%) [47] и, следовательно, высокую степень перекрестной реактивности. Исследования показывают формирование перекрестной реактивности между тропомиозином клещей до-

машней пыли и других источников до 75-80%. Например, характерной чертой сенсibilизации к морепродуктам (креветкам) является сопутствующая сенсibilизация к тропомиозину клещей. Потенциально пациенты с наличием специфических IgE-антител к Der p 10 имеют более высокий риск развития аллергических реакций к морепродуктам, паразитам и насекомым [16, 24, 29, 34, 44]. Следует также упомянуть, что степень гомологии тропомиозина клещей домашней пыли и человеческого тропомиозина может достигать 56% [15, 46].

Диагностика клещевой аллергии

Для диагностики сенсibilизации к аллергенам клещей домашней пыли широко используются методы *in vivo* и *in vitro* диагностики. Среди методов *in vivo* диагностики важное место занимает метод кожного тестирования, который выявляет реакции немедленного типа в случае IgE-зависимых аллергических реакций [4, 5, 8]. В случае несоответствия результатов кожного тестирования и анамнеза рекомендуется использовать провокационные тесты [8].

In vitro диагностика. Исследование уровней общего и специфических IgE-антител в диагностике аллергических заболеваний используется с 1967 г.

Для определения уровней специфических IgE-антител большое значение имеет качество используемых реагентов; по возможности необходимо использовать стандартизованные экстракты. Измерение уровней специфических

IgE-антител не зависит от приема медикаментов или наличия кожных заболеваний [54].

При использовании стандартизованных аллергенов результаты, полученные при определении аллерген-специфических IgE-антител, тесно коррелируют с данными кожного тестирования и провокационных назальных тестов [10, 30].

Компонентная диагностика (Component-resolved diagnostic, CRD, CR-диагностика)

С введением в практику молекулярных биотехнологий стала возможна молекулярная идентификация многих важных аллергенов, участвующих в развитии заболевания. Для большинства аллергенов (таких как пыльца деревьев, злаков, клещей, перхоть животных, плесени и др.) стала возможной разработка панелей рекомбинантных аллергенов. Кроме того, доказано, что использование рекомбинантных аллергенов, в дополнение к аллергенным экстрактам, значительно повышает чувствительность диагностических методик, поскольку рекомбинантные аллергены содержат большое количество эпитопов натуральных аллергенов. Указанный метод исследования стал возможным после выхода диагностической тест-системы ImmunoCap ISAC, разработанной компанией Phadia AB (Uppsala, Швеция). Данная диагностическая методика позволяет производить измерение уровней специфических IgE-антител к рекомбинантным или выделенным из натуральных источников отдельным аллергенным молекулам и дает представление о сенсibiliзирующем профиле пациентов с атопией [7, 38, 40, 54].

Компонентная диагностика в случае клещевой аллергии использует определение специфических IgE-антител к молекулам рекомбинантных и очищенных аллергенов (nDer p 1, nDer f 1, nDer p 2, rDer f 2, rDer p 10, rEur m 2). Это помогает в идентификации мажорных аллергенов и исключении перекрестной реактивности с такими аллергенами, как, например, тропомиозин клещей. В случае пироглифидных клещей CR-диагностика помогает выделить группы пациентов, не имеющих сенсibilизации к 1 и 2 группам аллергенов, а также имеющих поливалентную сенсibilизацию. Pittner и соавт. показали, что пациенты, сенсibilизированные к Der p 1 и 2, а также к большому количеству других аллергенов, в сравнении с пациентами, имеющими специфические IgE-антитела только к аллергенам 1 и 2 групп, в меньшей степени показывают положительный ответ в случае проведения аллерген-специфической иммунотерапии [40].

Место аллерген-специфической иммунотерапии в лечении клещевой аллергии

Следующим логическим шагом после получения полной информации об индивидуальном

профиле сенсibilизации конкретного пациента является прогностическая оценка различных форм аллерген-специфической иммунотерапии. Исходя из этого предположения, должны синтезироваться лечебные вакцины на основе рекомбинантных аллергенов со сниженной аллергенной активностью для минимизации рисков развития побочных эффектов АСИТ.

Важность стандартизации на этапе производства аллергенов

Поскольку лечебные и диагностические аллергены делаются из натурального сырья, следует помнить, что вариабельность композиции и концентрации аллергенов в разных последовательных сериях сырья прямо связана с таковой в лечебных аллергенных экстрактах, произведенных на основе этого сырья; следовательно, состав и концентрация аллергенов могут варьировать между сериями. Качество экстрактов аллергена сильно зависит от качества исходного сырья, которое должно соответствовать высоким стандартам и добываться и обрабатываться согласно регуляторным требованиям. Стандартизация экстрактов аллергена гарантирует стабильность от серии к серии путем сглаживания вариаций биологической активности между сериями [10, 11].

На сегодняшний день существуют следующие основные системы стандартизации аллергенов [10]:

- AU (Allergy Units – аллергенные единицы) разработана в лаборатории FDA (Food Drug Administration, США), основана на кожной реакции пациента *in vivo*, выраженной суммарным диаметром эритемы в мм на внутрикожное титрование аллергеном.

- BU (Biological Units – биологические единицы) разработана в Европе, позволяет измерять дозу аллергена в биоэквивалентных единицах, которые рассчитываются по кожной реакции при prick-тестировании.

- IR (индекс реактивности): экстракт аллергена описывается значением 100 IR/мл, когда он вызывает кожную реакцию на prick-тест площадью в 38,5 мм² или диаметром в 7 мм.

В настоящее время в европейских странах приняты следующие стандарты производства аллергенов:

- однородность качественного и количественного состава исходного сырья;
- стерильность препаратов;
- отсутствие/минимизация потенциальных загрязняющих элементов;
- сохранение биологических свойств аллергенных компонентов при очистке;
- приемлемое количество и природа используемых консервантов;

- стандартизация аллергенных препаратов;
- контроль иммунологической активности аллергенного экстракта на различных стадиях производства с помощью внутреннего референсного стандарта IHRS (In House Reference Standard).

Поскольку универсальные единицы стандартизации на сегодняшний день не разработаны, каждый производитель устанавливает свою внутреннюю систему стандартизации.

На сегодняшний день принята следующая система стандартизации аллерговакцин по содержанию мажорных аллергенов клещей домашней пыли: в 100 IR референт препарата содержится: Der p 1 = 25 µg/ml, Der f 1 = 16 µg/ml.

Результаты многочисленных клинических испытаний свидетельствуют о доказательной эффективности аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) [1, 10, 11]. Однако описаны случаи как очень высокого и среднего терапевтического эффекта, так и его отсутствия. До сих пор не разработаны объективные критерии, позволяющие прогнозировать эффективность АСИТ. Необходимо внедрение объективных лабораторных маркеров, определяющих целесообразность проведения АСИТ у конкретных индивидуумов, позволяющих оценивать динамику в ходе терапии [11, 12]. Считается, что АСИТ с использованием экстрактов аллергенов клещей домашней пыли эффективна в случае аллергических ринитов и астмы. Кроме того, АСИТ аллергенами клещей домашней пыли показывает снижение неспецифической бронхиальной гиперреактивности. Также доказано, что проведение АСИТ в раннем детском возрасте может предупреждать развитие сенсибилизации к другим группам аллергенов. Однако рядом исследований была показана более низкая эффективность АСИТ клещевыми аллергенами в сравнении с АСИТ пылевыми аллергенами. Кроме того, АСИТ клещевыми аллергенами ассоциирована с более частым развитием побочных эффектов [35]. Исходя из этих соображений, подбор пациентов для проведения АСИТ не должен базироваться только на определении сенсибилизации к Der p 1 и Der p 2. Диагностические тесты, содержащие перекрестно-реагирующие аллергены, в том числе Der p 10, могут быть использованы для выявления пациентов, в меньшей степени подходящих для проведения АСИТ. Т.е. очищенные натуральные и рекомбинантные клещевые аллергены могут быть использованы для оценки эффективности проводимой иммунотерапии [38, 40, 55].

Клинический случай

В нашей клинике наблюдался пациент Б., 2001 года рождения. Клинический диагноз: бронхиальная астма, атопическая форма, персистирующая, средне-тяжелое течение, контролируемая

неполностью. Атопический дерматит, течение средней тяжести, неполная ремиссия на момент осмотра. Персистирующий аллергический риноконъюнктивит. Сенсибилизация к бытовым, пылевым, эпидермальным аллергенам. Из анамнеза известно, что с первых месяцев жизни мальчика беспокоили сухость, гиперемия, папулезно-везикулезные высыпания на коже, преимущественно в проекции кожных складок (локтевые, подколенные сгибы, шея, кисти, стопы, голеностопные суставы), обострения кожного процесса наблюдались в холодный период. Из терапии получал антигистаминные препараты 2 поколения, ГКС-мази с кратковременным эффектом. С 2003 г. пациент стал отмечать появление приступов удушья, приступообразного сухого кашля, свистов в грудной клетке, а также затруднения носового дыхания, приступообразного чихания, зуда в носу, зуда век. Симптомы наблюдались круглогодично с усилением при контакте с домашними животными (кошки, собаки), во время ОРВИ, а также в период апрель-май. При обследовании у аллерголога в 2004 г. отмечены повышение уровня общего иммуноглобулина Е до 700 кЕ/л, повышение уровней специфических иммуноглобулинов Е к аллергенам пыльцы березы более 100 кU/l, ольхи – более 100 кU/l, лещины – более 100 кU/l, дуба – 90 кU/l, тимopheевки луговой – более 100 кU/l, ржи – более 100 кU/l, полыни – 1,6 кU/l, подорожника – 28 кU/l, *D. pteronissinus* – более 100 кU/l, *D. farinae* – более 100 кU/l, шерсти кошки – 68 кU/l. При цитологическом эксфолиативном исследовании назального секрета количество эозинофилов составило 17%. При проведении кожного тестирования (prick-тесты) получены следующие результаты: береза – 10 мм, клещ *D. farinae* – 12 мм, *D. pteronissinus* – 10 мм, кошка – 7 мм, лошадь – 8 мм, тимopheевка – 10 мм, полынь – 7 мм. В качестве базисной терапии пациент получал ГКС интрабронхиально и интраназально, антигистаминные препараты 2 поколения в возрастной дозировке, местно – препараты пиритиона цинка с положительным эффектом. Учитывая жалобы и анамнез пациента, данные аллергообследования, в 2004, 2005 гг. были проведены 2 курса АСИТ. В качестве лечебного аллергена был выбран аллерген клещей домашней пыли. До начала терапии ARTSS (*Average Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score – шкала учета симптомов аллергического риноконъюнктивита*) составил 7,11 баллов, ARMS (*Average Rescue Medication Score – шкала учета использования медикаментов*) – 1,35 баллов. После проведения двух последовательных курсов АСИТ аллергенами клещей домашней пыли положительного эффекта отмечено не было: ARTSS 6,9

баллов, ARMS 1,7 баллов. Пациент продолжал получать базисную терапию топическими ГКС (интрабронхиально, интраназально), антигистаминными препаратами 2 поколения. В период с 2005 по 2010 г. произошло усиление симптомов аллергического риноконъюнктивита, учащение и усиление приступов удушья в ночные часы и при контакте с домашними животными, при нахождении в запыленных помещениях, в период с апреля по август, также присоединился синдром оральной аллергии в виде першения в горле, зуда в полости рта, заложенности носа, отека слизистой языка при употреблении в пищу яблок, косточковых фруктов. Интересно отметить, что с раннего детского возраста ребенок отказался от употребления в пищу рыбы и любых морепродуктов. При повторном аллергообследовании в 2011 г. определение специфических иммуноглобулинов Е к компонентам аллергенов методом ISAC, Phadia были получены следующие результаты: rBet v 1 – более 100 kU/l (6 класс), rBet v 2 (profilin) – 25,5 kU/l (4 класс), rBet v 4 – 0 класс, rBet v 6 – 2,36 kU/l (2 класс), nOle e 1 – 0,77 kU/l (2 класс), rPhl p 12 (profilin) – 16,4 kU/l (3 класс), nArt v 3 (LTP) – 17,0 kU/l (3 класс), rCor a 8 – 0 класс, rCor a 1 – 63,6 kU/l (5 класс), rDer p 1 – 0 класс, rDer p 2 – 0 класс, rDer p 10 (Tropomyosin) – 91,20 kU/l (5 класс).

Таким образом, у нашего пациента ретроспективно была выявлена сенсibilизация к белкам группы профилинов, тропомиозину, LTP, что косвенно может объяснять неэффективность проведенной аллерген-специфической иммунотерапии в данном случае, что совпадает с литературными данными [37, 55].

Список литературы

1. Воробьева О.В., Гушин И.С. Контролируемые исследования эффективности и безопасности аллергенспецифической иммунотерапии: исторический аспект // Российский аллергологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 3–14.
2. Желтикова Т.М., Антропова А.Б., Петрова-Никитина А.Д., Моисеева В.Л., Биланенко Е.Н., Чекунова Л.Н. Экология жилых помещений и аллергия // Аллергология. – 2004. – № 3. – С. 20–28.
3. Желтикова Т.М., Мокроносова М.А. Распространение клещей амбарно-зернового комплекса и их роль в сенсibilизации жителей г. Москвы // Бюллетень экспериментальной медицины и биологии. – 1991. – № 4. – С. 396–398.
4. Коровкина Е.С., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Стандартные подходы к диагностике и лечению аллергического ринита // Российский аллергологический журнал. – 2005. – № 3. – С. 21–26.
5. Курбачева О.М., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Современная диагностика и терапия аллергического ринита: рациональность и обоснованность выбора // Аллергология. – 2003. – № 3. – С. 51–54.
6. Мокроносова М.А. Сенсibilизация к клещам амбарно-зернового комплекса // Терапевтический архив. – 1991. – № 3. – С. 53–55.
7. Сергеев А.В., Мокроносова М.А. Синдром оральной аллергии // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 17–28.
8. Читаева В.Г., Гушин И.С. Диагностическая значимость кожных проб и определения аллерген-специфического IgE при респираторной и пищевой аллергии // Российский аллергологический журнал. – 2008. – № 3. – С. 3–14.
9. Akdemir C., Soyucen E. Sensitization of children to storage mites in Kutahya, Turkey // Korean. J. Parasitol. – 2009. – Vol. 47 (4). – P. 387–391.
10. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) in collaboration with the World Health Organization (WHO) // J. Allergy Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 108. – Suppl. – P. 147–336.
11. Allergen immunotherapy therapeutic vaccines for allergic diseases. WHO Position Paper // Allergy. – 1998. – Vol. 53. – P. 1–42.
12. Alvarez-Cuesta E., Bousquet J., Canonica G.W., Durham S.R., Mallon H.J., Valovirta E.; EAACI, Immunotherapy Task Force. Standards for practical allergen-specific immunotherapy // Allergy. – 2006. – Vol. 61. – P. 1–23.
13. Arlian L.G., Neal J.S., Morgan M.S., Vyszenski-Moher D.L., Rapp C.M., Alexander A.K. Reducing relative humidity is a practical way to control dust mites and their allergens in homes in temperate climates // J. Allergy Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 107, N 1. – P. 99–104.
14. Arlian L.G., Platts-Mills T.A. The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease // J. Allergy Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 107 (3 Suppl). – P. 406–413.
15. Asturias J.A., Arilla M.C., Gomez-Bayon N.N., Martínez A., Martínez J., Palacios R. Sequencing and high level expression in *Escherichia coli* of the tropomyosin allergen (Der p 10) from *Dermatophagoides pteronyssinus* // Biochim. Biophys. Acta. – 1998. – Vol. 1397. – P. 27–30.
16. Asyuso R., Reese G., Leong-Kee S., Plante M., Lehrer S.B. Molecular basis of arthropod cross-reactivity: IgE-binding cross-reactive epitopes of srmp, house-dust mite and cockroach tropomyosins // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2002. – Vol. 129. – P. 38–48.
17. Bush R.K., Portnoy J.M. The role and abatement of fungal allergens in allergic diseases //

- J. Allergy Clin. Immunol. — 2001. — Vol. 107 (3 Suppl.). — P. 430-440
18. Chapman M.D. Environmental allergen monitoring and control // *Allergy*. — 1998. — Vol. 53. — P. 48-53.
 19. Choi S.Y., Lee I.Y., Sohn J.H., Lee Y.W., Shin Y.S., Yong T.S., Hong C.S., Park J.W. Optimal conditions for the removal of house dust mite, dog dander, and pollen allergens using mechanical laundry // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2008. — Vol. 100, N 6. — P. 583-588.
 20. Cuesta C., Plácido J.L., Delgado L., Miranda M., Moreira Silva J.P., Castel-Branco M.G., Vaz M. Cockroach allergy: a study of its prevalence using skin tests with commercial extracts // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. — 1995. — Nov-Dec. — Vol. 23 (6). — P. 295-300.
 21. Custovic A., Chapman M. Risk levels for mite allergens. Are they meaningful? // *Allergy*. — 1998. — Vol. 53 (Suppl. 48). — P. 71-76.
 22. Fernandez-Caldas E. Mite species of allergologic importance in Europe // *Allergy*. — 1997. — Vol. 52. — P. 383-387.
 23. Gafvelin G., Johansson E., Lundin A., Smith A.M., Chapman M.D., Benjamin D.C., Derewenda U., van Hage-Hamsten M. Cross-reactivity studies of a new group 2 allergen from the dust mite *Glycyphagus domesticus*, Gly d 2, and group 2 allergens from *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Lepidoglyphus destructor*, and *Tyrophagus putrescentiae* with recombinant allergens // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 107 (3). — P. 511-518
 24. Gámez C., Sánchez-García S., Ibáñez M.D., López R., Aguado E., López E., Sastre B., Sastre J., Del Pozo V. Tropomyosin IgE-positive results are a good predictor of shrimp allergy // *Allergy*. — 2011 — Vol. 66 (10). — P. 1375-1383
 25. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Published November 2006 // <http://www.ginasthma.org>.
 26. Grönlund H., Saarne T., Gafvelin G., van Hage M. The major cat allergen, Fel d 1, in diagnosis and therapy // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2010. — Vol. 151 (4). — P. 265-274.
 27. Hage-Hamsten M. van, Johansson E. Clinical and immunologic aspects of storage mite allergy // *Allergy*. — 1998. — Vol. 53 (Suppl. 48). — P. 49-53.
 28. Hales B.J., Shen H.D., Thomas W.R. Crossreactivity of T-cell responses to *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae*. Studies with group 1 and 7 allergens // *Clin. Exp. Allergy*. — 2000. — Vol. 30 (7). — P. 927-933.
 29. Johansson E., Aponno M., Lundberg M., Van Hage-Hamsten M. Allergenic cross-reactivity between the nematode *Anisakis simplex* and the dust mites *Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, and *Dermatophagoides pteronyssinus* // *Allergy*. — Vol. 56. — Issue 7. — P. 660-666.
 30. Kerkhof M., Droste J.H.J., de Monchf J.G.R., Schouten J.P., Rijcken B. Distribution of total serum IgE and specific IgE to common aeroallergens by sex and age, and their relationship to each other in a random sample of the Dutch general population aged 20-70 years // *Allergy*. — 1996. — Vol. 51. — P. 770-776.
 31. Kim Y.K., Lee M.H., Jee Y.K., Hong S.C., Bae J.M., Chang Y.S., Jung J.W., Lee B.J., Son J.W., Cho S.H., Min K.U., Kim Y.Y. Spider mite allergy in apple-cultivating farmers: European red mite (*Panonychus ulmi*) and two-spotted spider mite (*Tetranychus urticae*) may be important allergens in the development of work-related asthma and rhinitis symptoms // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 104 (6). — P. 1285-1292.
 32. King C., Brennan S., Thompson P.J., Stewart G.A. Dust mite proteolytic allergens induce cytokine release from cultured airway epithelium // *J. Immunol.* — 1998. — Vol. 161. — P. 3645-3651.
 33. King T.P., Hoffman D., Lowenstein H., Marsh D.G., Platts-Mills T.A., Thomas W. Allergen nomenclature // *Allergy*. — 1995. — Vol. 50. — P. 765-774.
 34. Lopata A.L., Lehrer S. New insights into seafood allergy // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2009. — Vol. 9. — P. 270-277.
 35. Møllerup M.T., Hahn G.W., Poulsen L.K., Malling H. Safety of allergen-specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, disease and systemic side-effect during induction treatment // *Clin. Exp. Allergy*. — 2000. — Vol. 30. — P. 1423-1429.
 36. Mueller G. A., Edwards L.L., Aloor J.J., Fessler M.B., Glesner J., Pom s A., Chapman M.D., London R.E., Pedersen L.C. The structure of the dust mite allergen Der p 7 reveals similarities to innate immune proteins // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 125 (4). — P. 909-917.
 37. Partti-Pellinen K., Marttila O., Maëkinen-Kiljunen S., Haahtela T. Occurrence of dog, cat, and mite allergens in public transport vehicles // *Allergy*. — 2000. — Vol. 55. — P. 65-68.
 38. Pauli G. Evolution of understanding of cross-reactivities of respiratory allergens: the role of recombinant allergens // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2000. — Vol. 123. — P. 183-195.
 39. Peake H.L., Currie A.J., Stewart G.A., McWilliam A.S. Nitric oxide production by alveolar macrophages in response to house dust mite fecal pellets and the mite allergens, Der p 1 and Der p 2 // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 112 (3). — P. 531-537.
 40. Pittner G., Vrtala S., Thomas W.R., Weghofer M., Kundi M., Horak F., Kraft D.,

- Valenta R. Component-resolved diagnosis of house-dust mite allergy with purified natural and recombinant mite allergens // Clin. Exp. Allergy. — 2004. — Vol. 34 (4). — P. 597-603.
41. Platts-Mills T.A., Vervloet D., Thomas W.R., Aalberse R.C., Chapman M.D. Indoor allergens and asthma: report of the Third International Workshop // J. Allergy Clin. Immunol. — 1997. — Vol. 100 (6). — P. 2-24.
42. Pongracic J.A., O'Connor G.T., Muilenberg M.L., Vaughn B., Gold D.R., Kattan M., Morgan W.J., Gruchalla R.S., Smartt E., Mitchell H.E. Differential effects of outdoor versus indoor fungal spores on asthma morbidity in inner-city children // J. Allergy Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 125 (3). — P. 593-599.
43. Ree R. van. Analytic aspects of the standardization of allergenic extracts // Allergy. — 1997. — Vol. 52. — P. 795-805.
44. Santos A.B., Rocha G.M., Oliver C., Ferriani V.P., Lima R.C., Palma M.S., Sales V.S., Aalberse R.C., Chapman M.D., Arruda L.K. Cross-reactive IgE antibody responses to tropomyosins from *Ascaris lumbricoides* and cockroach // J. Allergy Clin. Immunol. — 2008 — Vol. 121 (4). — P. 1040-1046.
45. Scala E., Alessandri C., Palazzo P., Pomponi D., Liso M., Bernardi M.L., Ferrara R., Zennaro D., Santoro M., Rasi C., Mari A. IgE recognition patterns of profilin, PR-10, and tropomyosin panallergens tested in 3,113 allergic patients by flergen microarray-based technology // PLoS One. — 2011. — Vol. 6 (9). — e24912.
46. Sever M.L., Arbes S.J., Gore J., Santangelo R.G., Vaughn B., Mitchell H., Schal C., Zeldin D.C. Cockroach allergen reduction by cockroach control alone in low-income urban homes: A randomized control trial // J. Allergy Clin. Immunol. — 2007. — Vol. 120. — P. 849-855.
47. Sidenius K.E., Hallas T.E., Poulsen L.K., Mosbech H. Allergen cross-reactivity between house-dust mites and other invertebrates // Allergy. — 2001. — Vol. 56 (8). — P. 723-33.
48. Smith A.M., Benjamin D.C., Hozic N., Derewenda U., Smith W.A., Thomas W.R., Gafvelin G., van Hage-Hamsten M., Chapman M.D. The molecular basis of antigenic cross-reactivity between the group 2 mite allergens // J. Allergy Clin. Immunol. — 2001. — Vol. 107 (6). — P. 977-84.
49. Son J.W., Kim H.Y., Park H.S., Lee M.H., Cho S.H., Min K.U., Kim Y.Y. Citrus red mite (*Panonychus citri*) is the most common sensitizing allergen of asthma and rhinitis in citrus farmers // Clin. Exp. Allergy. — 1999. — Vol. 29 (8). — P. 1102-1109.
50. Strachan D., Sibbald B., Weiland S., Ait-Khaled N., Anabwani G., Anderson H.R., Asher M.I., Beasley R., Björkstén B., Burr M., Clayton T., Crane J., Ellwood P., Keil U., Lai C., Mallol J., Martinez F., Mitchell E., Montefort S., Pearce N., Robertson C., Shah J., Stewart A., von Mutius E., Williams H. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) // Pediatr. Allergy Immunol. — 1997. — Vol. 8. — P. 161-176.
51. Thomas W.R., Smith W. House-dust mite allergens // Allergy. — 1998. — Vol. 53. — P. 821-832.
52. Thomas W.R., Smith W.A., Hales B.J. The allergenic specificities of the house dust mite // Chang. Gung. Med. J. — 2004. — Vol. 27 (8). — P. 563-569.
53. Thomas W.R., Smith W.A., Hales B.J., Mills K.L., O'Brien R.M. Characterization and immunobiology of house dust mite allergens // Int. Arch. Allergy Immunol. — 2002. — Vol. 129 (1). — P. 1-18.
54. Valenta R., Linholm J., Niederberger V., Hayek B., Kraft D., Gronlund H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnosis and immunotherapy (CD and CRIT) // Clin. Exp. Allergy. — 1999. — Vol. 29. — P. 896-904.
55. Vrtala S. From allergen genes to new forms of allergy diagnosis and treatment // Allergy. — 2008. — Vol. 63. — P. 299-309.
56. Warner A., Bostrom S., Moller C., Kjellman N.-I.M. Mite fauna in the home and sensitivity to house dust and storage mites // Allergy. — 1999. — Vol. 54. — P. 681-690.
57. Zock J.P., Heinrich J., Jarvis D., Verlato G., Norbäck D., Plana E., Sunyer J., Chinn S., Olivieri M., Soon A., Villani S., Ponzio M., Dahlman-Hoglund A., Svanes C., Luczynska C. Indoor Working Group of the European Community Respiratory Health Survey II. Distribution and determinants of house dust mite allergens in Europe: The European Community Respiratory Health Survey II // J. Allergy Clin. Immunol. — 2006. — Vol. 118, N 3. — P. 682-690.

поступила в редакцию 16.01.2012

отправлена на доработку 29.01.2012

принята к печати 02.02.2012