

# Аллергические заболевания в клинической практике

Т.Г. Федоскова, Н.И. Ильина

## Глубокоуважаемые коллеги!

В рамках Российского Аллергологического Журнала мы начинаем издавать тематические приложения, содержащие актуальную информацию по вопросам клинической аллергологии и иммунологии, максимально адаптированную для практических врачей разных специальностей, фармацевтов и провизоров. Надеемся, что предлагаемая Вашему вниманию серия образовательных лекций, подготовленная ведущими специалистами в области аллергологии и иммунологии, поможет Вам сориентироваться в трудных клинических ситуациях, правильно и своевременно поставить диагноз и определить тактику лечения. В настоящем приложении Вы сможете найти ответы на многие вопросы, касающиеся проблемы аллергии, механизмов ее развития и аллергических заболеваний в целом.

Главный редактор  
Российского Аллергологического Журнала,  
профессор Н.И. Ильина

Аллергические заболевания с каждым годом привлекают все более пристальное внимание врачей разных специальностей. Несмотря на то, что аллергические болезни известны человеку более двух с половиной тысяч лет, в современном мире проблемы, связанные с вопросами диагностики, терапии и профилактики аллергопатологии остаются весьма актуальными. За последние же десятилетия проблема аллергии приняла масштаб глобальной медико-социальной проблемы. Этому способствуют следующие факторы:

- значительная распространенность аллергических болезней (в настоящее время аллергические заболевания по своей распространенности занимают третье место после сердечно-сосудистых и онкологических, а в некоторых экологически неблагоприятных регионах выходят на первое место);
- ускоряющийся рост заболеваемости (за последние 30 лет в течение каждого десятилетия показатели заболеваемости аллергией во всем мире удваивались);
- несмотря на впечатляющие успехи фундаментальных разделов биологии и медицины, более углубленное изучение природы аллергии и создание новых способов противоаллергического лечения и профилактики, отмечается утяжеление течения аллергических заболеваний, что неизбежно приводит к росту уровня временной нетрудоспособности, инвалидизации населения, а, следовательно, снижению качества жизни пациентов.

Аллергию называют «болезнью цивилизации». В высокоразвитых странах процент страдающих аллергией, преимущественно среди молодого населения, значительно выше, чем в развивающихся и слаборазвитых странах. Загрязнение окружающей среды отходами промышленного производства, неблагоприятные социальные условия, рост потребления

различных лекарственных препаратов, интенсивное использование средств дезинфекции в быту и на производстве, применение пестицидов и гербицидов в сельском хозяйстве, изменение качества питания, использование генетически измененных продуктов – сочетанное воздействие данных факторов на организм современного человека создает условия для высоких аллергенных нагрузок [1].

Согласно статистическим данным многих стран мира (Германии, Англии, Франции и др.), от 10 до 30% городского и сельского населения, проживающего в регионах с высокоразвитым экономическим потенциалом, страдает аллергическими заболеваниями. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в ГНЦ – Институте иммунологии МЗ РФ, в различных регионах России распространенность аллергических заболеваний колеблется от 15 до 35% [2].

Экономический ущерб от аллергических заболеваний достаточно высок и определяется не только непосредственно затратами на лечение пациентов с аллергопатологией, но и теми затратами, которые требуются для лечения осложненных аллергией вирусных и других инфекций. Учитывая тот факт, что аллергией страдает наиболее молодой, трудоспособного возраста контингент населения, аллергические болезни приводят к значительным трудовым потерям, социально-экономическому ущербу, выраженному снижению уровня здоровья населения и нации в целом.

В рамках широкого спектра противоаллергических мер, с позиций доказательной медицины, требующей от врача регулярного критического пересмотра не только новых данных научных исследований, но и личного опыта, важнейшее место занимает постоянное обновление и пополнение научных знаний среди медицинской аудитории.

Практически каждый врач, вне зависимости от специальности, часто наблюдает пациентов, у которых диагностировано или заподозрено аллергическое заболевание. Если состояние больного позволяет, его направляют на консультацию к аллергологу. Однако в большинстве случаев весь комплекс диагностических и терапевтических вопросов приходится решать лечащему врачу.

Каждому врачу-клиницисту, не являющемуся аллергологом и не обладающему достаточным опытом, позволяющим свободно ориентироваться во всем многообразии клинических проявлений аллергии, необходима информация по указанной проблеме для постоянного совершенствования собственных практических знаний. Практикующим врачам необходимо также в должной мере изучить многообразие особенностей клинического течения аллергических заболеваний, принципов диагностики и терапии указанных состояний и учитывать их в своей профессиональной деятельности.

Понятие «аллергия» было предложено в 1906 г австрийским педиатром Clemens von Pirquet для определения состояния измененных реакций организма на воздействие различных веществ. Введение этого понятия положило начало развитию новой науки – аллергологии.

Термин «аллергия» происходит от двух греческих слов: «аллос» – другой, иной и «эргос» – действие. Буквальный перевод слова означает, таким образом, «действие по-другому». В современной науке данное понятие определяется следующим образом: аллергия – это состояние патологически повышенной реакции организма на какие-либо вещества чужеродной природы, в основе которой лежат иммунологические механизмы. Патологические состояния, характеризующиеся образованием антител и специфически реагирующих лимфоцитов, развиваются в ответ на контакт с соответствующим аллергеном (или аллергенами), который рассматривается как этиологический фактор (или факторы) болезни.

Аллергены принято делить на две группы: эндоаллергены, образующиеся в самом организме, и экзоаллергены, попадающие в организм извне.

*Эндоаллергенами* (аутоаллергенами) являются измененные под воздействием различных факторов (вирусы, бактерии и другие агенты) компоненты клеток тканей организма человека (тиреоглобулин щитовидной железы, миелин мышечных волокон, хрусталик глаза и др.), которые в норме изолированы от систем, продуцирующих антитела, и сенсibilизированные лимфоциты. В условиях патологического процесса происходит нарушение физиологической изоляции, что способствует образованию эндо (ауто) аллергенов и развитию аллергической реакции [3].

*Экзогенные аллергены* делятся на аллергены неинфекционного и инфекционного происхождения. В таблице представлен спектр основных аллергенов неинфекционного происхождения, различающихся по способу поступления в организм человека: ингаляционные (аллергены, попадающие в организм при дыхании), энтеральные (аллергены, попадающие внутрь через пищеварительный тракт), парентеральные (при подкожном, внутримышечном или внутривенном введении аллергена).

**Таблица. Неинфекционные экзогенные аллергены**

Ингаляционные	Энтеральные	Парентеральные
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Бытовые: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ пыль бытовая и производственная</li> <li>○ клещи домашней пыли</li> <li>○ корм для рыб (мотыль, дафния)</li> </ul> </li> <li>2. Эпидермальные: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ частицы эпидермиса</li> <li>○ шерсть животных, в т.ч. аллергены, присутствующие на шерсти (слюна)</li> <li>○ эпидермис и волосы человека</li> </ul> </li> <li>3. Пыльцевые: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ пыльца растений и деревьев</li> <li>○ пыльца злаков</li> <li>○ пыльца сорных трав</li> </ul> </li> <li>4. Продукты химического производства: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ краски</li> <li>○ синтетические материалы</li> <li>○ ядохимикаты</li> </ul> </li> <li>5. Лекарства</li> <li>6. Частицы тел насекомых</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пищевые продукты: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ рыба</li> <li>○ молоко</li> <li>○ орехи</li> <li>○ яйца</li> </ul> </li> <li>2. Пищевые добавки: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ консерванты</li> <li>○ эмульгаторы</li> <li>○ красители</li> </ul> </li> <li>3. Лекарства</li> <li>4. Метаболиты насекомых</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Лекарства</li> <li>2. Сыворотки</li> <li>3. Яд перепончатокрылых насекомых при ужалении</li> <li>4. Продукты химического производства:</li> <li>5. Слюна кровососущих насекомых (комары, клопы, мошка) при укусе</li> </ol>

Инфекционные экзоаллергены:

1. бактериальные (непатогенные и патогенные бактерии и продукты их жизнедеятельности);
2. грибковые (непатогенные и патогенные грибы и продукты их жизнедеятельности);
3. вирусные (различные виды риновирусов и продукты их взаимодействия с тканями организма);

#### 4. паразитарные (экзогенные и эндогенные антигены гельминтов, лямблий и др.).

На внедрение аллергена организм реагирует повышением чувствительности – сенсibilизацией. При повторном попадании аллергена в организм образуются специфические белки – антитела с особыми биологическими свойствами. Такие антитела фиксируются на поверхности клеток «шоковых» органов.

Все аллергены обладают широким спектром активности. Так, например, один и тот же аллерген способен провоцировать возникновение проявлений атопического дерматита и приступа бронхиальной астмы; аллерген, ответственный за развитие аллергического ринита, может положить начало развитию пищевой аллергии и т. д. В большинстве случаев у одного пациента имеет место сенсibilизация одновременно к нескольким аллергенам, относящимся к разным группам. Во многих случаях это связано с перекрестными свойствами аллергенов, обусловленными наличием тождественных участков (эпитопов) в составе молекул различных аллергенов. Именно поэтому все чаще встречаются больные, страдающие поливалентной формой аллергии (повышенной чувствительностью одновременно к нескольким аллергенам).

Однако аллергические реакции способны вызывать не только вышеперечисленные вещества, обладающие свойствами «полноценных» аллергенов, но и вещества, не обладающие этими свойствами, но являющиеся также чужеродными организму человека. Эти вещества называют гаптенами. К гаптенам относятся многие микромолекулярные соединения (некоторые лекарственные препараты), простые химические вещества (бром, йод, хлор, никель и др.), более сложные белково-полисахаридные комплексы пыльцы растений и других факторов окружающей среды природного или антропогенного происхождения. При попадании в организм они не приводят к запуску иммунных механизмов. Однако они становятся аллергенами после соединения с белками тканей организма. При этом образуются так называемые конъюгированные, или комплексные, антигены (аллергены), которые и сенсibilизируют организм. При повторном поступлении в организм эти гаптены часто могут соединяться с образовавшимися антителами и/или сенсibilизированными лимфоцитами уже самостоятельно, без предварительного связывания с белками, провоцируя развитие аллергической реакции. Необходимо также учитывать, что роль гаптена может выполнять не все химическое вещество, а определенная его часть, химическая группировка. Одинаковые группировки могут находиться в составе различных химических веществ. Поэтому при сенсibilизации к одному химическому веществу возможны аллергические реакции и на другие химические вещества, имеющие аналогичные группировки [4]. Это имеет значение при анализе аллергических реакций на лекарственные и промышленные аллергены.

Несмотря на множество окружающих нас аллергенов, аллергопатологией страдает лишь определенный процент людей, что обусловлено, с одной стороны, степенью аллергенности воздействующих факторов, а с другой – измененной реактивностью организма, которая нередко обусловлена генетической предрасположенностью к аллергии.

В настоящее время существуют следующие основные формы участия аллергических процессов в патологии в целом.

Это прежде всего собственно аллергические заболевания, протекающие по иммунологическим механизмам истинных аллергических реакций (ИАР).

Затем заболевания, в патогенезе которых аллергия участвует как обязательный компонент основного патологического процесса. Аллергические реакции и процессы принимают участие как вторичные или сопутствующие механизмы в патогенезе очень многих заболеваний. Среди них в первую очередь следует назвать большинство инфекционных болезней. Это не только такие типичные инфекционные заболевания, как туберкулез, бруцеллез, ревматизм, скарлатина и др., но и болезни, в патогенезе которых значение аллергии до настоящего времени оценивается по-разному и является предметом

научных исследований. К таким заболеваниям относятся кишечные инфекции, пневмонии различной этиологии, вирусные заболевания и др.

Наконец, заболевания, при которых аллергия не является обязательным компонентом патогенеза основного патологического процесса, но участвует как один из механизмов, влияющих на течение основного заболевания или его осложнения (гипертоническая болезнь, язвенная болезнь и др.). Многие болезни представляют собой различные осложнения, вызываемые аллергическими реакциями. К ним относятся сывороточная и лекарственная болезнь, осложнения при вакцинации и аутоиммунных или аутоаллергических процессах [5].

Важнейшими иммунологическими процессами при истинной аллергии являются сенсибилизация и иммунный ответ при повторном контакте с аллергеном. ИАР проходят три стадии развития.

I. Стадия иммунных реакций (иммунологическая). Начинается с первого контакта организма с аллергеном и заключается в образовании и накоплении в организме аллергических антител (или сенсибилизированных лимфоцитов). В результате организм становится сенсибилизированным, приобретшим повышенную чувствительность к специфическому аллергену. При повторном попадании в организм специфического аллергена происходит образование комплекса аллерген – антитело (или аллерген – сенсибилизированный лимфоцит), которые и обуславливают следующую стадию аллергической реакции.

II. Стадия биохимических реакций (патохимическая). Заключается в выделении готовых и образовании новых биологически активных веществ (медиаторов аллергии) в результате сложных биохимических процессов, запускаемых комплексами аллерген – антитело или аллерген – сенсибилизированный лимфоцит. С данной стадии происходит взаимодействие клеток-мишеней аллергии, несущих комплексы IgE или антитела других классов, со специфическим аллергеном.

III. Стадия клинических проявлений (патофизиологическая). Представляет собой ответную реакцию клеток, органов и тканей организма на образовавшиеся в предыдущей стадии медиаторы. Высвобождение медиаторов, обладающих высокой биологической активностью, сопровождается повышением их уровня в крови, что приводит к развитию ряда клинических симптомов (гиперемия кожи, зуд, кожные высыпания, чувство жара, головная боль, затруднение дыхания и др.) [6].

В 1969 г Р. Gell, R. Coombs предложили классификацию, основанную на патогенетическом принципе. Согласно этой классификации, в зависимости от механизма иммунной реакции выделяют пять основных механизмов повреждения тканей, пять основных типов аллергических реакций:

I тип, к которому относятся аллергические реакции немедленного типа, преимущественно обусловленные антителами, принадлежащими к иммуноглобулину E (IgE). В некоторой степени аллергические реакции этого типа могут быть связаны и с антителами, принадлежащими к подклассам IgG (возможно, IgG4), но определенное клиническое значение их до сих пор не уточнено. Реакции немедленного типа являются основными в патогенезе атопической бронхиальной астмы, поллиноза, анафилактического шока, аллергической крапивницы и др.

II тип – цитотоксический, обусловленный образованием IgG (кроме IgG4) и IgM-антител к детерминантам, имеющимся на собственных клетках. Данный тип аллергической реакции может принимать участие в патогенезе некоторых гематологических заболеваний

(аутоиммунная гемолитическая анемия, миастения, аллергический лекарственный агранулоцитоз, тромбоцитопения и другие).

III тип – иммунокомплексный. Обусловлен образованием иммунных комплексов аллергенов и аутоаллергенов с IgG (IgG1, IgG3) или IgM-антителами с повреждающим действием этих комплексов на ткани организма. Данный тип аллергической реакции может принимать участие в патогенезе сывороточной болезни, анафилактического шока, экзогенного аллергического альвеолита («легкое фермера», «легкое голубевода» и др.), гломерулонефрита и др.

IV тип – клеточно-опосредованный (другое название – гиперчувствительность замедленного типа, ГЗТ). Обусловлен образованием сенсibilизированных лимфоцитов (Т-эффекторов). Может принимать участие в патогенезе аллергического контактного дерматита, в реакции отторжения трансплантата и др. Этот механизм участвует в качестве компонента и в механизмах формирования таких заболеваний, как туберкулез, лепра, бруцеллез, сифилис, грибковые заболевания кожи и легких, протозойные инфекции и др.

V тип – антирецепторный. Обусловлен наличием антител к физиологически важным детерминантам клеточной мембраны – рецепторам.

Различные типы аллергических реакций наглядно демонстрируют участие аллергии в механизмах развития разных патологий, в том числе и не относящихся к «собственно аллергическим заболеваниям».

Неинфекционные и инфекционные аллергены обуславливают развитие аллергических заболеваний по вышеперечисленным типам аллергических реакций как изолированно, так и в различных сочетаниях, что вместе с особенностями формирования повышенной реактивности органов и систем организма обуславливает возникновение клинических симптомов аллергии уже после прекращения воздействия аллергена, тем самым определяя многообразие вариантов клиники болезни. Однако для патогенетически обоснованной терапии всегда важно установить основной, ведущий механизм аллергического заболевания.

В 2001 г Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии принята новая классификация состояния гиперчувствительности – обобщающего термина для всех состояний, при которых развитие симптомов происходит в ответ на воздействие различных стимулов в дозах, переносимых нормальными индивидами (см. рисунок).

**Рисунок. Новая классификация состояния гиперчувствительности**



Наиболее изучены механизмы формирования IgE-опосредованной аллергической гиперчувствительности, которая обуславливает развитие истинных аллергических заболеваний, таких как поллиноз, анафилактический шок, аллергический риноконъюнктивит, аллергическая крапивница, отек Квинке, контактный дерматит, атопическая форма бронхиальной астмы, атопический дерматит.

Термин «атопия» (от греч. *atoros* – необычный) введен в 1923 г, чтобы выделить понятие «ненормального» состояния повышенной чувствительности, отличного от реакций повышенной чувствительности у «нормальных» лиц, возникающих при воздействии разнообразных факторов. Тем самым подчеркивалось наличие у такой категории лиц генетически опосредованной предрасположенности, отсутствующей у большинства людей, к развитию заболевания [7]. В современном понимании аллергия включает в себя все формы иммунологически опосредованных реакций повышенной чувствительности, в то время как под атопией принято подразумевать заболевания, развивающиеся по механизмам аллергической реакции I (немедленного) типа с гиперпролиферативным синдромом – повышением отдельных звеньев иммунограммы (IgE, В-лимфоцитов и др.). Природа атопии комплексна, в ее развитии участвуют как генетические факторы, так и факторы внешней среды. В основе атопии лежат нарушения иммунитета, при которых наблюдается дисбаланс между Th-1 и Th-2 клетками в сторону повышения активности последних. Th-2 клетки синтезируют ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5, которые стимулируют В-клеточную продукцию IgE, индуцируют активность и пролиферацию эозинофилов, увеличивая экспрессию антигенов гистосовместимости II класса, служат фактором роста тучных клеток. Тучные клетки опосредуют раннюю фазу аллергического ответа путем выброса биологически активных веществ (медиаторов аллергии) и триптазы, которая активирует специфические рецепторы на эндотелиальных и эпителиальных клетках. Активация этих рецепторов запускает каскад реакций, повышающих экспрессию молекул адгезии, вызывающих хемотаксис эозинофилов, которые в свою очередь запускают позднюю фазу аллергического ответа и участвуют в поддержании воспалительной реакции в тканях.

Клинические проявления атопических заболеваний возникают при естественном воздействии аллергенов лишь у некоторых людей с признаками семейной предрасположенности к таким реакциям. При наличии атопических заболеваний у обоих родителей вероятность проявления у ребенка симптомов атопии равна 75%. Если заболевание имеется у одного из родителей, то частота возникновения атопического заболевания снижается до 50%. Повышенная чувствительность у ребенка может возникнуть как к тем же аллергенам, что и у родителей, так и к иным аллергенам. Таким образом, наследуется не само конкретное заболевание, а лишь предрасположенность к атопии.

Данная предрасположенность может реализоваться в виде повышенной проницаемости тканей к аллергенам и высокой чувствительности периферических тканей к медиаторам аллергии [8]. У пациентов с предрасположенностью к атопии при воздействии веществ, обладающих гистаминвысвобождающим действием (т. е. провоцирующих высвобождение медиаторов аллергии, преимущественно гистамина), медиаторы высвобождаются быстрее и легче, чем у лиц с неотягощенным атопическим анамнезом, что приводит к возникновению гиперэргических реакций со стороны различных органов и систем. Такой повышенный ответ тканей на биологически активные вещества может быть одним из факторов, провоцирующих клиническое проявление атопии.

## **Диагностика аллергических заболеваний**

В связи с тем, что аллергические реакции разных типов могут отмечаться при самых различных патологиях, практическому врачу любой специальности необходимо иметь представление о симптомах аллергии и основных принципах алергодиагностики.

Клинические проявления собственно аллергических заболеваний, протекающих по механизмам ИАР, отличаются многообразием. Высвобождение медиаторов аллергии приводит к развитию местных и системных реакций (возникновение сосудистых реакций со стороны кожи – гиперемия, зуд, сыпь и др., органов дыхательной системы – затруднение дыхания и др., органов желудочно-кишечного тракта – рвота, абдоминальные боли, поносы и др., мочевыводящих путей – учащенное и болезненное мочеиспускание и др., сердечно-сосудистой системы – боли в области сердца, нарушение сердечного ритма и др., центральной нервной системы – головная боль и другие). Таким образом, аллергия является системным заболеванием. В клинической практике часто встречается сочетанная патология. В 80% случаев проявления бронхиальной астмы сочетаются с проявлениями аллергического ринита и в 40% – с проявлениями дерматита (понятие «тяжелый атопический синдром»).

Однако к аллергопатологиям не следует относить заболевания, имеющие в основе механизмы развития псевдо- или ложноаллергических реакций (ПАР), которые по клиническим симптомам напоминают истинную аллергию, но не имеют основного иммунологического механизма, характерного для ИАР. Этиопатогенетические аспекты развития ПАР требуют отдельного освещения. ПАР часто являются одним из проявлений какого-либо заболевания, не являющегося по своему патогенезу аллергическим. В связи с этим необходимо настороженно относиться к таким синдромным диагнозам, которые объединяются под названиями «лекарственная аллергия», «пищевая аллергия», «аллергоз» и др. Во избежание диагностической ошибки, необходимо подтверждать аллергическую природу заболевания в каждом конкретном случае.

Более подробные сведения об особенностях формирования и клинических проявлениях ПАР можно получить в специальном Руководстве для практических врачей по клинической аллергологии [8].

Диагноз аллергического заболевания устанавливается на основании данных аллергологического анамнеза, клинических проявлений, результатов тестирования с предполагаемым аллергеном.

Главным структурным подразделением, в котором проводится комплексная диагностика аллергических заболеваний, является аллергологический кабинет. Проведение диагностики аллергических заболеваний осуществляется врачом-аллергологом с обязательным учетом показаний и противопоказаний для каждого конкретного больного.

Специфическая диагностика аллергических заболеваний представляет собой комплекс методов, направленных на выявление аллергена или группы аллергенов, вызывающих заболевание у данного больного. Специфическое аллергологическое обследование включает:

- сбор аллергологического анамнеза;
- постановку кожных аллергических проб;
- проведение провокационных тестов;
- проведение специфической аллергодиагностики *in vitro*.

## Аллергоанамнез

Правильный сбор аллергоанамнеза имеет большое, иногда решающее значение в диагностике аллергии. При сборе анамнеза обращается особое внимание на семейную предрасположенность к развитию аллергического заболевания.

Во время расспроса выясняют, как реагирует больной на введение сывороток, вакцин, прием лекарств, употребление пищевых продуктов. При подозрении на наличие пищевой аллергии пациенту рекомендуют ведение так называемого пищевого дневника. В нем необходимо тщательно записывать день и время приема пищи, ее состав, количество, способ кулинарной обработки, а также данные об изменениях самочувствия, появлении



общих и местных симптомов (кожный зуд, высыпания, рвота, боли в животе, одышка и др.). Если одновременно применялись лекарственные препараты, то об этом необходимо указать в примечании. Ведение подобного дневника в течение 2–3 нед позволит определить продукт, являющийся потенциальным аллергеном.

При сборе анамнеза отмечают наличие или отсутствие сезонности заболевания, его связь с простудой, с изменением климатических, жилищных или рабочих условий. Выявление совокупности факторов, ведущих к появлению респираторных проявлений аллергии (ринорея, заложенность носа, приступы удушья и др.) в периоды цветения растений характерно для пыльцевой астмы, поллиноза. Ухудшение состояния в сырую погоду, во влажном климате может указывать на повышенную чувствительность к плесневым грибам. Улучшение состояния больного при перемене места жительства, вне дома (эффект элиминации), свидетельствует о бытовой сенсibilизации.

Для больных с инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы характерно обострение аллергического заболевания на фоне острых респираторных вирусных или бактериальных инфекций, особенно в холодное время года.

Необходимо также расспросить пациента о жилищно-бытовых условиях, наличии в квартире мягкой мебели, книг, домашних животных, рыб, птиц.

Правильно собранный анамнез позволит не только выяснить характер заболевания, но и предположить его этиологию, т. е. выявить предположительный аллерген или группу аллергенов. Эти предположения должны быть подтверждены специфическими методами обследования – кожными, провокационными и другими тестами.

### **Кожные пробы**

Постановка кожных аллергических проб является диагностическим методом выявления специфической сенсibilизации организма путем введения через кожу аллергена и оценки величины и характера развившегося при этом отека или воспалительной реакции.

Показанием для проведения кожных тестов являются данные анамнеза, указывающие на роль причинно-значимого фактора того или иного аллергена или группы аллергенов.

Противопоказанием для проведения обследования являются: обострения основного заболевания, острые интеркуррентные инфекционные заболевания, туберкулез и ревматизм в период обострения процесса, нервные и психические заболевания, болезни сердца, печени, почек и системы крови в стадии декомпенсации, анафилактический шок в анамнезе, беременность и период лактации.

Не рекомендована постановка кожных проб в период лечения препаратами, способными снижать чувствительность кожи (антигистаминные препараты и др.), а также после острой аллергической реакции, так как в этот период пробы могут оказаться отрицательными за счет истощения кожно-сенсibilизирующих антител. Не рекомендуется проведение аллергологического обследования в полном объеме детям до 3-летнего возраста. Кожные пробы бывают:

1. капельные;
2. аппликационные;
3. скарификационные или воспроизводимые методом укола (prick-тест);
4. внутрикожные.

Выбор кожной пробы зависит от предполагаемой этиологии заболевания, степени сенсibilизации больного. Кожные пробы ставят на внутренней поверхности предплечий. При кожных аллергических заболеваниях их постановку осуществляют на участках кожи, не затронутых повреждением (спине, животе, бедре).

Обследованию с инфекционными аллергенами (путем постановки внутрикожных проб) подлежат больные с подозрением на инфекционно-аллергическую форму бронхиальной астмы, хронического бронхита и т. д. Специфическое обследование таких пациентов представляет определенные трудности в связи с тем, что основное заболевание часто

имеет непрерывно рецидивирующее течение, а также в связи с наличием множественных очагов хронической инфекции. Прежде чем приступить к аллергологическому обследованию с инфекционными аллергенами, необходимо добиться ремиссии процесса. С этой целью предварительно проводится санация очагов хронической инфекции.

При выявлении грибковой сенсибилизации необходимо за 2 дня до постановки внутрикожных проб с грибковыми аллергенами исключить из питания продукты, содержащие микроскопические грибы. К данным продуктам относятся плесневые сорта сыров, кефир, творог, пиво, шампанское, квас и др. Нельзя употреблять эти продукты в день постановки проб и на следующий день, так как при этом возможна активация местных реакций спустя 24 ч. Нежелательно также проводить постановку проб на фоне приема антибактериальных препаратов.

### **Провокационные тесты**

Провокационные тесты являются достаточно достоверным методом диагностики. Их используют в случае расхождения данных анамнеза и результатов кожного тестирования. В зависимости от вида аллергена и способа его введения в организм различают следующие провокационные тесты: конъюнктивальный, назальный, ингаляционный, подъязычный.

Противопоказания для их проведения те же, что и для кожного тестирования. Провокационный ингаляционный тест с карбахолином (ацетилхолином) является одним из дополнительных диагностических критериев бронхиальной астмы, при помощи которого устанавливают неспецифическую гиперреактивность бронхов.

Провокационный ингаляционный тест с холодным воздухом применяется также для исследования неспецифической гиперреактивности бронхов. Подъязычный провокационный тест используется для диагностики пищевой и лекарственной аллергии. Для диагностики лекарственной аллергии применяется также тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов (ТТЕЭЛ).

### **Специфическая аллергодиагностика *in vitro***

Лабораторные методы аллергодиагностики применяются довольно широко, так как они обладают рядом преимуществ:

- возможностью проведения исследования в раннем детском возрасте;
- позволяют обследовать пациентов с высокой степенью сенсибилизации, при непрерывно рецидивирующем течении заболевания без периодов ремиссии, а также при невозможности отмены антигистаминных препаратов;
- способствуют выявлению поливалентной сенсибилизации, когда нет возможности провести тестирование *in vivo* сразу всеми предполагаемыми аллергенами в ограниченные сроки обследования;
- возможностью исследования при резко измененной реактивности кожи (ложноположительный или ложноотрицательный результат при кожном тестировании, положительный дермографизм кожи);
- безопасностью для больного, так как не вызывают дополнительной сенсибилизации;
- возможностью проведения исследования в случае, когда больной находится от аллерголога на большом расстоянии и доставлена может быть лишь сыворотка больного.

С этой целью применяются:

- метод иммуноферментного анализа (ИФА) для определения аллерген-специфических IgE;

- радиоаллергосорбентный тест (РАСТ) для определения аллерген-специфических IgE;
- непрямой базофильный тест (тест Шелли);
- прямой базофильный тест (тест Шелли);
- реакция аллерген-специфического высвобождения гистамина из базофилов периферической крови больного в ответ на воздействие специфического аллергена (РСВГ).

ИФА, радиоаллергосорбентный тест, непрямой и прямой базофильные тесты являются вспомогательными методами специфической аллергодиагностики при реакциях I (немедленного) типа. Данные методы выявляют только состояние сенсibilизации, т. е. наличие антител при немедленном типе гиперчувствительности, и свидетельствует о том, что у обследуемого пациента имел место контакт с данным аллергеном. Указанные тесты не могут являться бесспорным доказательством того, что на данный аллерген разовьется аллергическая реакция, так как для возникновения и проявления аллергической реакции недостаточно лишь наличия сенсibilизации и аллергена, необходим еще ряд дополнительных условий. Методы лабораторной диагностики рассматривают в качестве дополнительных мер, позволяющих уточнить сомнительные результаты тестирования *in vivo*. Постановка диагноза должна основываться на данных аллергоанамнеза, осмотра больного, результатах постановки кожных проб и провокационных тестов, а также данных общеклинического обследования пациента.

## **Общие принципы лечения аллергических заболеваний**

Многие аллергические заболевания имеют тяжелое течение, трудно поддаются терапии, вызывают осложнения сопутствующих патологий неаллергического генеза. У больных аллергией в процессе диагностических и инструментальных исследований, при операциях могут развиваться непрогнозируемые реакции, приводящие к острым состояниям типа анафилактического шока. В связи с этим наличие аллергического заболевания у пациента затрудняет проведение терапии и оперативных вмешательств при сердечно-сосудистых, онкологических и других заболеваниях. Возникают проблемы при назначении лекарственных препаратов для лечения сопутствующих воспалительных процессов. В таких случаях требуется консультация врача-аллерголога.

Подход к терапии аллергических заболеваний должен быть системным, а лечение – комплексным и этапным. Традиционно сложились следующие принципы лечения аллергических заболеваний:

- элиминация аллергена из окружения пациента – устранение причины сенсibilизации;
- использование средств, неспецифически подавляющих клинические проявления аллергических реакций без учета характеристики конкретного аллергена;
- проведение специфической гипосенсibilизации или аллерген-специфической иммунотерапии.

Элиминация (устранение) аллергенов возможна не всегда. Однако в тех случаях, когда удается этого добиться, терапевтический эффект обычно бывает выраженным.

При истинной лекарственной аллергии дает эффект прекращение приема лекарственного аллергена и всех препаратов, вызывающих перекрестные реакции. При истинной пищевой аллергии необходимо прекращение приема пищевого аллергена и всех продуктов, в которых этот аллерген может присутствовать. При аллергии к бытовым и эпидермальным аллергенам показаны частая влажная уборка помещения, прекращение контакта с домашними животными, смена перьевой подушки и т. д. При поллинозах рекомендуется

смена климатической зоны в период цветения причинно-значимых растений. При инфекционно-зависимых формах аллергических заболеваний показана санация очагов хронической инфекции (кариозные зубы, гнойные синуситы и др.).

Проведение неспецифической гипосенсибилизации включает: использование средств, оказывающих преимущественное влияние на патохимическую и патофизиологическую фазы аллергической реакции. Прежде всего, это относится к антигистаминным препаратам, защищающим организм пациента от избыточного выброса биологически активных веществ, сглаживающим ранние (немедленные) реакции, блокируя H<sub>1</sub>-гистаминовые рецепторы [9,10]. В современной клинической практике широко используются антигистаминные препараты – блокаторы H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов 1- и 2-го поколения, как отечественных, так и зарубежных фармацевтических фирм. Выбор антигистаминного препарата, способ введения и доза зависят от возраста, степени тяжести заболевания и стадии его развития, от наличия сопутствующих заболеваний и индивидуальной переносимости препаратов и т.д.

Среди «классических» антигистаминных препаратов 1-го поколения, характеризующихся низкой селективностью и продолжительностью действия в пределах 4–12 ч, наиболее часто используют: клемастин (ривтагил, тавегил и др.), хлоропирамин (супрастин), прометазин (пипольфен, дипразин и др.), мебгидролин (диазолин), квифенадин (фенкарол) и другие препараты.

Появление 2-го поколения антигистаминных препаратов, продолжительность действия которых после однократного приема составляет от 18 до 24 ч, не проникающих через гематоэнцефалический барьер и лишенных побочных нежелательных центрального, холинолитического и седативного эффектов, расширило возможности использования этой группы препаратов у лиц, профессия которых требует повышенного внимания и активности.

В современной клинической практике используют следующие антигистаминные препараты 2-го поколения: акривастин (семпрекс и др.), фексофенадин (телфаст), лоратадин (klarитин, кларотадин, ломилан, и др.), эбастин (кестин), дезлоратадин (эриус), меквитазин (прималан) и другие.

Клинический опыт применения антигистаминных препаратов 2-го поколения доказал их высокую эффективность и безопасность.

Некоторые из H<sub>1</sub>-антагонистов по своим свойствам занимают промежуточное место между антигистаминными препаратами 1- и 2-го поколений. К ним может быть отнесен и представитель оригинального класса H<sub>1</sub>-антагонистов – хинуклидиновое производное – хифенадин (коммерческое название – фенкарол). В отличие от классических антигистаминных препаратов 1-го поколения, хифенадин имеет следующие свойства:

- обладает высоким сродством к H<sub>1</sub>-рецепторам и связанной с этим высокой специфичностью;
- практически не проникает через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, почти не оказывает седативного воздействия и других нежелательных побочных эффектов на ЦНС;
- не обладает адренолитической и выраженной холинолитической активностью;
- не вызывает нарушений сердечного ритма и других нежелательных побочных действий на сердечно-сосудистую систему;
- не вызывает побочных реакций со стороны органов желудочнокишечного тракта и гепатобилиарной системы (тошноту, рвоту, диарею).

Кроме блокады H<sub>1</sub>-рецепторов, хифенадин активирует диаминооксидазу – фермент, расщепляющий гистамин в тканях. В результате уменьшается токсическое действие гистамина на органы и системы организма, его бронхоконстрикторное действие и спазмогенное влияние на гладкую мускулатуру кишечника, уменьшается гипотензивный

эффект гистамина и его влияние на проницаемость сосудов. Благодаря такому уникальному свойству хифенадин оказывается эффективным при лечении пациентов, устойчивых к другим антигистаминным препаратам.

Двадцатилетний опыт применения хифенадина (фенкарола) в нашей стране многократно продемонстрировал его высокую терапевтическую эффективность и хороший профиль безопасности при лечении поллинозов, пищевой и лекарственной аллергии, атопического дерматита, хронической рецидивирующей крапивницы и других аллергических заболеваний. Фармакотерапия аллергических заболеваний, протекающих по разным механизмам, включает также использование глюкокортикостероидов (ГКС), которые принято делить на системные и топические (ингаляционные, интраназальные, местные стероиды для лечения аллергических заболеваний глаз, кожи). Данная группа препаратов обладает способностью подавлять местную воспалительную реакцию, уменьшать экссудацию и пролиферацию, снижать проницаемость капилляров, угнетать пролиферацию лейкоцитов и секрецию медиаторов.

Возможность местного применения ГКС коренным образом изменила тактику ведения больных аллергическими заболеваниями. Преимуществами фармакологического противоаллергического эффекта местных ГКС является одновременное торможение как ранней, так и поздней фазы аллергического ответа и угнетение всех симптомов аллергического воспаления без риска возникновения побочных реакций, свойственных ГКС системного действия. На фармакологическом рынке России широко представлены ГКС-средства (беклометазона дипропионат, мометазона фуоат и флутиказона пропионат), обладающие высокой терапевтической эффективностью. Например, десятилетний опыт применения флутиказона пропионата (коммерческое название – фликсоназе) показал его высокий терапевтический эффект при профиле безопасности, сравнимом с плацебо. На сегодняшний день этот препарат обладает самым быстрым началом действия в своей группе (2–4 ч) и продолжает действовать в течение 24 ч, что позволяет применять его один раз в сутки. Доказано отсутствие негативного влияния длительного применения фликсоназе на слизистую носа пациентов с аллергическим ринитом. Получены данные не только об отсутствии атрофии слизистой носа на фоне лечения фликсоназе, но и сведения о восстановлении слизистой оболочки носа под действием фликсоназе у пациентов, длительное время использовавших сосудосуживающие капли для носа.

Наряду с антигистаминными и гормональными препаратами для лечения аллергических заболеваний используют средства, действие которых направлено на восстановление нарушенной инактивации биологически активных веществ (гистаглобулин, аллергоглобулин и др.), препараты хромоглициевой кислоты (хромогликат натрия, недокромил натрия), ингибиторы лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст и др.), витамины, биопрепараты и т.д. В качестве симптоматических средств широко используют антихолинергические средства, бета-агонисты, метилксантины, холинолитики, отхаркивающие средства, симпатомиметики. Однако, учитывая конституциональные особенности пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями (наличие атопии, характеризующейся повышенным ответом тканей на биологически активные вещества), следует избегать полипрагмазии и, следовательно, повышенной аллергенной нагрузки на организм больного.

В последнее время в свет вышло несколько изданий международных согласительных и рекомендательных документов о ведении и лечении больных аллергическими заболеваниями. К ним относятся Международный консенсус по лечению аллергического ринита (2000 г), Международный документ ВОЗ «Аллергический ринит и его влияние на астму» (ARIA, 2001 г), руководство по глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы «Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (GINA–2002 г), Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту «Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей» (2002 г). Данные

документы формируют наиболее обоснованный и приемлемый взгляд на сущность заболевания, его диагностику, клинику, лечение и профилактику. Материалы этих документов в значительной степени базируются на многолетнем опыте применения препаратов, эффективность которых доказана в мультицентровых исследованиях. Использование основных положений, изложенных в данных документах, служит ориентиром врачу в выборе метода диагностики и лечения. Однако следует отметить, что схемы ведения и лечения пациентов, изложенные в подобных документах, не являются прямым руководством к действию, а представляют собой лишь направляющие рекомендации. Окончательный же выбор метода лечения всегда должен оставаться за врачом, который нередко сам имеет многолетний опыт лечения аллергических заболеваний, знает индивидуальные особенности каждого конкретного пациента, все желательные и нежелательные эффекты тех или иных методов лечения, взаимодействие лекарственных веществ.

## **Аллерген - специфическая иммунотерапия (АСИТ)**

Имеющийся арсенал противоаллергических препаратов позволяет успешно купировать острые проявления аллергических заболеваний, а также осуществлять проведение адекватной базисной терапии. Правильный подбор базисной терапии с учетом индивидуальных особенностей дает возможность контролировать состояние больных, предупреждать обострения и проводить аллерген - специфическую иммунотерапию (АСИТ) причинно-значимыми аллергенами.

АСИТ может назначаться и проводиться только аллергологами-иммунологами, которые владеют знаниями по аэробиологии, аллергологии и иммунологии, имеют опыт проведения этого лечения. Проведение АСИТ осуществляется в условиях аллергологического кабинета или стационара [11].

АСИТ начинает свою историю с 1911 г, когда она впервые была использована именно для лечения поллиноза. С тех пор она широко и успешно применяется в аллергологической практике. Этот метод лечения основан на введении в организм пациента возрастающих доз причинно-значимого аллергена. Показанием к проведению АСИТ являются те состояния, когда полное и постоянное прекращение контакта со специфическим аллергеном невозможно: при наличии бытовой, пылевой, инсектной аллергии. Основопологающим фактором проведения АСИТ является наличие клинических проявлений, определяющих повышенную чувствительность пациента к конкретному аллергену, невозможность полной элиминации причинно-значимого фактора, наличие положительных кожных тестов и IgE-антител к данному аллергену. АСИТ тем эффективнее, чем раньше начато ее проведение. Своевременно проведенный курс АСИТ предупреждает переход заболевания в более тяжелую стадию аллергического процесса, снижает (или даже полностью устраняет) потребность в лекарственных препаратах, предупреждает расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность, позволяет добиться многолетней ремиссии, чего нельзя достигнуть приемом лекарственных средств. Проводят АСИТ в период ремиссии заболевания. При сезонных (пыльцевых) проявлениях аллергического заболевания проведение АСИТ начинают с октября-ноября и продолжают до начала сезона пыления растений. Заканчивают лечение, как правило, за две недели до начала цветения причинно-значимых растений. Для достижения стойкого и хорошего клинического эффекта рекомендуется проведение не менее 3 курсов АСИТ.

Как и любой метод лечения, АСИТ имеет свои противопоказания, включающие:

- тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты;
- онкологические заболевания;
- тяжелые психические расстройства;

- плохую переносимость АСИТ;
- тяжелую астму, плохо контролируемую фармакологическими препаратами, и/или обструктивный синдром ( $FEV1 < 70\%$  должных величин после адекватного медикаментозного лечения);
- тяжелые заболевания органов сердечно-сосудистой системы;
- возраст детей менее 5 лет.

Беременность является относительным противопоказанием: в случае наступления беременности на фоне проведения АСИТ прекращать курс не следует, но начинать АСИТ на фоне уже наступившей беременности не рекомендуется.

АСИТ является единственным примером противоаллергического лечения, воздействующего на все патогенетически значимые звенья аллергического процесса и обладающего длительным профилактическим эффектом после завершения курса.

Ни одно фармакологическое лекарственное средство не обладает таким полифункциональным действием. Именно в силу этих важных обстоятельств в отечественной аллергологии давно сложилось мнение о необходимости как можно более раннего начала проведения аллерген-специфического лечения, обеспечивающего профилактику обострений заболевания.

Для лечения при АСИТ используют стандартизованные аллергены (пыльцевые, бытовые и другие), которые вводят разными способами (парентерально, интраназально, сублингвально, перорально). В настоящее время наиболее часто используют водно-солевые экстракты аллергенов, алергоиды и алерговакцины. Снижение аллергенной активности при сохранении высокой иммуногенности достигается путем модификации аллергенов полимеризацией, получением сорбированных и пролонгированных форм аллергенов. С целью повышения эффективности АСИТ в ГНЦ – Институте иммунологии разработаны новые лечебные формы алерговакцин из пыльцы тимopheевки, березы и полыни на основе конъюгатов алергоидов с полимерным иммуномодулятором – полиоксидонием. Препараты в настоящее время проходят клинические испытания.

Таким образом, АСИТ является в настоящее время одним из наиболее эффективных методов патогенетической терапии при атопических заболеваниях. Внедрение в широкую клиническую практику комбинированной иммуно- и фармакотерапии позволит существенно улучшить качество жизни больных, снизит потребность в препаратах базисной терапии.

## **Профилактика аллергических заболеваний**

Профилактика аллергических заболеваний основывается на учете факторов риска их развития, времени и интенсивности воздействия этиологических и провоцирующих факторов. Меры профилактики направлены на устранение причин и условий, способствующих возникновению заболеваний, а также на предупреждение рецидивов и осложнений уже имеющегося заболевания (борьба с неблагоприятными факторами внешней среды, элиминация аллергенов, медикаментозное лечение, усовершенствование АСИТ, широкое внедрение общеобразовательных программ для медработников и пациентов и др.).

Учитывая, что предрасположенность к аллергии передается по наследству, первичную профилактику следует начинать с подготовки будущих родителей к рождению здорового потомства. С этой целью необходимо:

- выявлять группы риска по возникновению алергопатологии;
- проводить санитарно-просветительскую работу среди молодежи;
- осуществлять раннее выявление беременности женщин из группы риска по наследованию и формированию алергических заболеваний у их потомства;

- осуществлять планомерное наблюдение за беременными и за детьми группы риска.

Вторичная профилактика во многом совпадает с противорецидивным лечением аллергических заболеваний, так как именно правильная тактика ведения больного предупреждает возможные обострения и осложнения заболеваний.

Основными принципами вторичной профилактики заболеваемости аллергическими болезнями являются:

- борьба с неблагоприятными факторами внешней среды;
- элиминация аллергенов;
- медикаментозное лечение;
- усовершенствование АСИТ;
- широкое внедрение общеобразовательных программ для медработников и пациентов.

Обучение больных основам лечения аллергических заболеваний является важным аспектом профилактики данных состояний. У нас в стране и во всем мире становится все более распространенной особая форма медицинской помощи больным – обучение в аллергошколах и в астма-школах. В программу занятий входит доступное разъяснение причин, механизмов развития аллергических заболеваний, принципов и способов лечения, обучение методам контроля своего состояния. Такие школы способствуют пониманию и осознанию пациентом значимости проблемы аллергических заболеваний.

В заключение следует отметить, что в случае выявления у пациента симптомов аллергического заболевания необходимым является проведение тщательной аллергодиагностики и терапии данных состояний даже в тех случаях, когда речь идет не только о собственно аллергических заболеваниях (поллиноз, бронхиальная астма и др.), но и в случае развития патологического процесса, в патогенезе которого аллергические реакции не играют ведущей роли. В этих случаях своевременно проведенная диагностика и лечение аллергии будут способствовать повышению эффективности терапии основного заболевания.

#### **Рекомендуемая Литература**

1. Клиническая аллергология. Руководство для практических врачей. Под ред. акад. РАМН, проф Р.М. Хаитова. М., Медпресс-информ, 2002, 623 с.
2. Йегер Л. Клиническая аллергология и иммунология. В 3 томах. 1990, т. 1-3.
3. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. М., Триада-Х, 1999, 470 с.
4. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М., Медицина, 2000, 429 с.
5. Хутуева С.Х., Федосеева В.Н. Аллерген-специфическая иммунотерапия бронхиальной астмы. М., Экон, 2000, 249 с.
6. Федосеева В.Н., Порядин Г.В., Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н. и соавт. Руководство по аллергологии и клинической иммунологии. Львов, 1997, 301 с.

#### **Цитированная Литература**

1. Хутуева С.Х., Федосеева В.Н. Аллерген-специфическая иммунотерапия бронхиальной астмы. М., Экон, 2000, 249 с.
2. Ильина Н.И. Эпидемиология аллергического ринита. Российская ринология, 1999, № 1, с. 23-25.
3. Адо А.Д. Общая аллергология. М., 1978, 426 с.



4. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. М., Триада-Х, 1999, с. 233-240, 372-401.
5. Адо А.Д. Частная аллергология. М., 1976, 512 с.
6. Лусс Л.В. Аллергия и псевдоаллергия в клинике. Докт. дисс. М., 1993, 220 с.
7. Федосеева В.Н., Порядин Г.В., Ковальчук Л.В. и соавт. Руководство по аллергологии и клинической иммунологии. Львов, 1997, 301 с.
8. Клиническая аллергология. Под ред. акад. РАМН, проф Р.М. Хаитова. М., Медпресс-информ, 2002, с.175-191, 208-228, 487-549.
9. Скепьян Н.А. Аллергические болезни. Дифференциальный диагноз, лечение. Беларусь, 2000, с. 43-50, 228-232.
10. Лусс Л.В. Лечение аллергического ринита (лекарственная терапия). *Materia Medica*, 1999, № 3 (23), с. 56-69.
11. Феденко Е.С. Место аллерген-специфической иммунотерапии в лечении аллергических ринитов. *Materia Medica*, 1999, № 3 (23), с. 49-55.

**Российский Аллергологический Журнал (Приложение к № 2, 2004)  
В помощь практическому врачу К.м.н. Т.Г. Федоскова, проф. Н.И. Ильина  
Аллергические заболевания в клинической практике**