

№ 90 не было предусмотрено участия врача-аллерголога и специфической аллергодиагностики.

Таким образом, врачам-аллергологам, участвующим в проведении медицинских осмотров, необходимо рассмотреть возможность пройти обучение по специальности «Профпатология» на циклах тематического усовершенствования в системе последилового образования.

Огромную роль приобретает и достаточное оснащение медицинской организации, имеющей право на проведение экспертизы связи заболевания с профессией, средствами и методами лабораторной и функциональной диагностики.

Таким образом, уровень зарегистрированной профессиональной заболеваемости аллергического генеза в здравоохранении РТ на сегодняшний день не отражает реальной картины, так как выявляется она зачастую на поздних стадиях, как правило при непосредственном обращении за медицинской помощью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. – 268с.
2. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Руководство Р 2.2.2006-05. 2.2» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 29.07.2005
3. Гарипова Р.В. Оптимизация профилактики профессиональных заболеваний у медицинских работников: автореф. ... д-ра мед. наук: 14.02.01 / Гарипова Раиля Валиевна. – Казань, 2014. – 48 с.
4. Гарипова Р.В. Диагностика латексной аллергии у медицинских работников по клинико-иммунологическим признакам / Р.В. Гарипова, З.М. Берхеева, И.Д. Решетникова // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – № 5. – С. 71-76
5. Приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда»

ПАСПОРТ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ШКОЛЬНИКА КАК ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ АСТМЫ

Джамбекова Г.С.¹

Гариб В.Ф.²

¹ Институт иммунологии и геномики человека Академии Наук Республики Узбекистан. Ташкент (100060), Узбекистан.

² Венский медицинский университет

yavuz_azam@list.ru

PASSPORT OF SENSITIZATION OF SCHOOLCHILD AS A TOOL FOR THE PREVENTION OF ASTHMA

Dzhambekova G.S.¹, Garib V.F.²

¹ Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan. Tashkent (100060), Uzbekistan

² Medical University of Vienna

Введение. Согласно клиническим рекомендациям, идентификация минимально инвазивных биомаркеров астмы представляет наибольшую актуальность в диагностике астмы [1,4,9]. В качестве таких маркеров выступают специфические иммуноглобулины Е (IgE) антитела к конкретной аллергенной молекуле, связан-

ной с развитием астмы или тяжестью ее проявления [2,3,6,10]. Согласно GINA 2017, среди факторов, провоцирующих или утяжеляющих астму, большое значение имеют бытовые аллергены, такие как эпидермальные аллергены животных, тараканы, клещи домашней пыли и т.д. (GINA 2017).

Последние двадцать пять лет ознаменовались прогрессом в молекулярной диагностике аллергических заболеваний. Благодаря знаниям о структуре аллергенных молекул, стало возможным определение специфических IgE к множеству рекомбинантных или очищенных природных аллергенов [5,7]. Началась новая эра молекулярного уровня определения истинного триггера аллергических реакций и изучения механизмов развития аллергического воспаления [2,5].

Аллергическая астма может быть диагностирована путем определения специфических IgE в мультиплексных тестах, таких как аллергочип, позволяющих одновременно определять специфические IgE к целому спектру респираторных аллергенов [7,11]. При этом чувствительность методов молекулярной диагностики превосходит аналогичные тесты, основанные на аллергенных экстрактах [12], что является идеальным в первичной диагностике аллергической астмы. Более того, на основании ранее проведенных исследований представляется возможным предсказать развитие аллергических респираторных заболеваний на основании выявляемых в раннем возрасте специфических IgE [10,12].

Целью пилотного исследования явилось изучение профиля сенсибилизации и формирование аллергопапорта школьников города Ташкента для идентификации группы риска развития астмы.

Материалы и методы. Для изучения профиля сенсибилизации рандомизировано были отобраны дети гимназии города Ташкента. Критериями включения явилось совместное обучение в одном и том же классе гимназии. Группа учащихся состояла из 33 учеников, возраста 8-9 лет (20 мальчиков и 13 девочек). Все исследования были проведены в соответствии с Хельсинской декларацией (1964). Было получено письменное согласие одного или обоих родителей каждого ребенка на проведение забора крови и тестирования сыворотки, используя переведенный и адаптированный документ о согласии медицинского университета г. Вена. Анализ отобранных образцов сыворотки проводился с разрешения Комитета по этике Венского медицинского университета. Родительское интервью было составлено на основе опросника международного исследования астмы и аллергии в детстве (ISAAC), связанное с респираторными симптомами, а также из вопросов, касающихся образа жизни ребенка.

Аллерген специфические IgE определялись при помощи научного чипа MeDALL, разработанного в рамках Европейского проекта (MeDALL, Механизмы развития аллергии), согласно методике, описанной ранее (Lupineck 2014) MeDALL чип включал в себя 176 аллергенных компонентов, в том числе, респираторные и пищевые. Уровень s-IgE не менее 0,3 ISU считался

положительным. Анализ профилей IgE-сенсибилизации к аллергенным молекулам был проведен с использованием IBM SPSS 20 и Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что 30 % школьников имеют IgE к аллергенным молекулам, представленным в MeDALL чипе. Родители таких школьников зафиксировали в опроснике наличие жалоб на свистящее дыхание и/или приступы астмы в половине выявленных случаев сенсибилизации, а рождение детей при помощи операции кесарево сечение отмечено в 30% случаев. Спектр выявленных IgE к аллергенным молекулам, ассоциированным с развитием и прогрессированием астмы представлен в таблице 1. Среди бытовых аллергенов лидерами по выявлению IgE явились главные аллергены кошки Fel d 1 (утероглобин) и плесени Alt a 1 из *Alternaria alternate*, выявленные у 40% детей с сенсибилизацией. За ними следовали Bla g 2 молекула таракана-прусака и главный аллерген собаки – липокалин Can f 1. По аллергенам пыльцы необходимо отметить, что максимальное число детей реагировало с триггерными молекулами полыни и амброзии (Art v 1, Art v 3, Amb a 1), курая (Sal k1), и с мажорным аллергеном трав (Phl p1). Сенсибилизация к пыльце деревьев была представлена молекулами сосновых, платановых и масленичных.

Установлено, что бытовые аллергены связаны с гиперреактивностью бронхов чаще пыльцевых, что оказывает значительное влияние на течение и прогрессирование астмы [7,11,12]. IgE-сенсибилизация к клещам домашней пыли, вредителям (тараканы и грызуны), домашним животным (собаки и кошки), а также плесени, непосредственно связана с развитием астмы [6]. Наличие IgE к данным аллергенам является основным маркером диагностики и прогнозирования IgE опосредованной астмы [8,9].

Аллергены животных и астма. Согласно исследованиям, проведенным в США, приступы астмы составляют 1 млн случаев в год у пациентов с гиперчувствительностью к аллергенам собаки и более 500 000 у пациентов с IgE к кошкам [8,10]. В Европе наличие аллергии на кошку является основным фактором риска развития астмы и ринита. Изучение группы новорожденных BAMSE (Стокгольм, Швеция) и последующее наблюдение за ними до 16 лет, выявило увеличение сенсибилизации к кошкам и собакам с возрастом, а также конкретные молекулы-предикторы респираторной аллергии [2,4,12].

База данных WHO / IUIS Allergen Nomenclature включает 8 групп молекул аллергенов кошки *Felis domesticus* и 7 групп аллергенов собаки *Canis familiaris*. Fel d 1 (утероглобин) является основным и доминирующим триггером аллергии на кошек, проявляющейся в раннем детстве, а специфический IgE к Fel d 1 признан

прогностическим маркером аллергии на кошку с последующим развитием астмы. В свою очередь, и IgE к Can f 1 является предиктором аллергии на собаку [1,2]. При этом даже наличие скрытой сенсибилизации к Fel d 1 и Can f 1 в возрасте 4 и 8 лет было связано с развитием клинических симптомов аллергии в возрасте 16 лет.

У школьников, участвующих в данном исследовании специфические IgE к Fel d 1 были выявлены у 12% всех детей класса (у 40% сенсибилизированных). Сенсибилизация к главному компоненту собаки Can f 1 была в два раза ниже и выявлялась в 20% MeDALL позитивных случаев (6% всех детей класса). Важно отметить, что клинические проявления заболевания в виде свистящего дыхания зафиксированы в опроснике родителей всех этих детей, однако только 3 из них были ранее консультированы аллергологом.

Аллергены клещей домашней пыли и астма. Сенсибилизация к клещам домашней пыли является предиктором свистящего дыхания и рецидивов астмы у детей Новой Зеландии [10]. Исследователями медицинского университета Вены было показано, что дети с астмой имеют более широкую форму распознавания IgE в отношении аллергенов *Dermatophagoides pteronyssinus* и значительно более высокий уровень IgE к Der p 1, Der p 2, Der p 5 и Der p 23, чем дети, не страдающие астмой. Более того, сумма IgE-уровня для разных аллергенов клещей домашней пыли была также выше у детей с астмой [5,8]. У здоровых детей дошкольного возраста ранняя сенсибилизация IgE к Der p 1 или Der p 23 связана с астмой в школьном возрасте. Согласно метаанализу, в качестве прогностических маркеров развития астмы могут быть предложены Der p 1 (цистеинпротеаза) и новый главный аллерген клещей Der p 23 (перитрофин) [10,12].

В последние годы все чаще сообщается развитии гиперчувствительности к пылевым клещам *Blomia tropicalis* и ее значении при астме. В пределах 30 известных аллергенных детерминант *Blomia tropicalis*, видоспецифическими молекулами являются: Blo t 1, Blo t 5, Blo t 10 и Blo t 21. Пациенты с астмой часто сенсибилизированы к Blo 5, Blo t 6 и Blo t 11 в тропических регионах. Показано, что чувствительность к Blo t 5 в 3 раза выше у пациентов с симптомами астмы, чем у пациентов с экземой. Кроме того, 96,7% сингапурских пациентов с астмой были сенсибилизированы к Blo t 5 без сенсибилизации к *Dermatophagoides pteronyssinus* [3]. Необходимо подчеркнуть, что молекула Blo t 5 обладает низкой перекрестной реактивностью с аллергеном Der p 5 и может быть предложена как биомаркер астмы в тропических регионах [2,8]. Это же исследование показало, что совместная сенсибилизация к *Dermatophagoides pteronyssinus* и к аллергенам *Blomia* приводит к более высокому риску возникновения астмы.

Отрадно подчеркнуть, что в исследованной группе 33 учащихся города Ташкента в возрасте 8-9 лет сенсибилизация к молекулам клещей домашней пыли не выявлена.

Аллергены тараканов и астма. Исследования связи между аллергией на тараканов и астмой имеют 50-летнюю историю во всем мире. Известно, что у детей и молодых людей с аллергическими респираторными симптомами в 55% случаев была положительная реакция на аллергены тараканов в Бразилии [2]. У детей с астмой, которые были сенсибилизированы и подвержены воздействию аллергена тараканов, была увеличена вероятность проявления астмы [5,9]. Клинически специфического симптома астмы в связи с сенсибилизацией к тараканам не существует, однако обнаружена более длительная продолжительность приступов и высокая стероидная зависимость, являющихся маркерами тяжести заболевания. У североамериканских детей с концентрацией экспозиции аллергенов таракана Bla g 1 или Bla g 2 в жилых помещениях и на кухне, превышающих 2 ед/г пыли, риск развития астмы составляет 35% [2].

В настоящее время в базе данных аллергенов подкомитета WHO/UIS зарегистрировано 12 групп молекул аллергенов наиболее распространенных видов тараканов: Bla g 1-9 и Bla g 11 от *Blattella germanica* и Per a 1-3, Per 6-7 и Per a 9 – Per a 12 из *Periplaneta americana* (www.allergen.org). Несмотря на обширное многообразие аллергенов, 95% аллергии на тараканов в США обусловлены сенсибилизацией только к четырем из них: Bla g 1 (трансмембранный протеин), Bla g 2 (аспарататпротеаза), Bla g 4 (липокалин) и Bla g 5 (глутатион S-трансфераза) [4]. Bla g 7 и Per a 7 (тропомозины) могут быть важными у пациентов других регионов. Так, например, среди бразильского населения Per a 7 – доминирующий аллерген пациентов с аллергией на тараканы [9]. 42% пациентов с астмой и ринитом имеют положительный ответ на рекомбинантную молекулу Per a 7 [6,8]. Маркером тяжести аллергии на тараканов в Тайване является наличие антител IgE к Per a 2 (аспарататпротеаза), чаще обнаруживаемых среди группы пациентов с персистирующей астмой [12].

У 9% обследованных школьников г. Ташкента была выявлена сенсибилизация к Bla g 2 (аспарататпротеаза). Это 30% всех детей с сенсибилизацией. Уже на настоящем этапе у этих детей отмечены клинические проявления аллергии в виде свистящего дыхания и приступов астмы.

Аллергены грызунов и астма. Ранее, аллергия на грызунов находилась в сфере профессиональной медицины; однако сегодня, аллергены грызунов, в частности мышей, выявляются в домашних условиях, в школах и в детских садах [2]. Mus m 1 (липокалин) является основным аллергеном *Mus musculus* и может быть

обнаружен в моче, волосяных фолликулах и перхоти мышей. Было отмечено, что сенсibilизация к Mus m 1 была в значительной степени связана со смертностью от астмы в городе Бостон [7]. В нашем исследовании реактивность к данной молекуле обнаружена у одного школьника, что составило 3% обследованных детей.

Аллергены плесени и астма. Клиническая астма школьников ассоциирована с воздействием плесени в классных комнатах на Тайване. При этом, симптомы астмы уменьшались во время каникул [4]. Используя метаанализ, Sharpe RA с соавторами в 2015 году обобщили, что обострение астмы у детей по всему миру коррелирует с уровнями экспозиции видов *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* и *Penicillium* [5]. Специфические антитела IgE к главному аллергену *Alternaria alternata* Alt a 1 являются основным фактором развития астмы и прогрессирования заболевания у детей [8].

Надо отметить, что в нашем исследовании реакция к данному аллергену наряду с Fel d 1 была максимальной и наблюдалась у 40% сенсibilизированных школьников.

В целом, специфические антитела к круглогодичным аллергенным молекулам, ассоциированными с риском развития и прогрессирования астмы Alt a 1, Alt a 6, Bla g 1, Bla g 2, Can f 1, Fel d 1 были обнаружены 18% обследованных школьников.

Учитывая, что определение персонального профиля сенсibilизации на молекулярном уровне в детском возрасте может предсказать развитие аллергической астмы и ее клинического течения, данный подход раннего выявления сенсibilизации может позволить начать своевременную адекватную вторичную и третичную профилактику астмы у каждого человека и более точно подобрать персональную стратегию лечения. Основываясь на определении сенсibilизации к определенным аллергенам, ассоциированным с астмой, можно также повлиять на профиль сенсibilизации всей популяции путем контролируемой антропогенной трансформации окружающей среды для последующей первичной профилактики аллергических заболеваний [7]. «Паспорт аллергии» на основе определения индивидуального профиля IgE реактивности в раннем детстве позволит выявлять детей группы риска развития астмы, которые смогут воспользоваться профилактическими мерами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Chen CH, Chao HJ, Chan CC, Chen BY, Guo YL: Current asthma in schoolchildren is related to fungal spores in classrooms. *Chest* 2014; 146:123–134.
2. Curin M, Garib V, Valenta R: Single recombinant and purified major allergens and peptides: How they

are made and how they change allergy diagnosis and treatment. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2017;119:201-209.

3. Do DC, Zhao Y, Gao P: Cockroach allergen exposure and risk of asthma. *Allergy* 2016;71:463-474.
4. Gergen PJ, Mitchell HE, Calatroni A, Sever ML, Cohn RD, Salo PM, Thorne PS, Zeldin DC: Sensitization and Exposure to Pets: The Effect on Asthma Morbidity in the US Population. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology In Practice* 2017. DOI: 10.1016/2017.05.019.
5. Karaulov AV, Garib V, Garib F, Valenta R. Protein Biomarkers in Asthma. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2018;175(4):189-208.
6. Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S, Rohrbach A., Hatzler L, Grabenhenrich L, Tsilochristou O, Chen KW, Bauer CP, Hoffman U, Forster J, Zepp F, Schuster A, Wahn U, Keil T, Lau S, Vrtala S, Valenta R, Matricardi PM: Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016; 9. pii: S0091-674930959-9.
7. Santos da Silva E1, Asam C, Lackner P, Hofer H, Wallner M, Silva Pinheiro C, Alcântara-Neves NM, Ferreira F: Allergens of *Blomia tropicalis*: An Overview of Recombinant Molecules. *International Archives of Allergy and Immunology* 2017; 172: 203–214.
8. Sastre-Ibañez M, Sastre J: Molecular allergy diagnosis for the clinical characterization of asthma. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2015; 15:789-799.
9. Sharpe RA, Bearman N, Thornton CR, Husk K, Osborne NJ: Indoor fungal diversity and asthma: a meta-analysis and systematic review of risk factors. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015; 135:110–122.
10. Simpson A, Lazic N, Belgrave D, Johnson P, Bishop C, Mills C, Custovic A: Patterns of IgE responses to multiple allergen components and clinical symptoms at age 11 years. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015;136:1224–1231.
11. Zissler UM, Esser-von Bieren J, Jakwerth CA, Chaker AM, Schmidt-Weber CB: Current and future biomarkers in allergic asthma. *Allergy* 2016;71:475-494.
12. Weghofer M, Grote M, Resch Y, Casset A, Kneidinger M, Kopec J, Thomas WR, Fernández-Caldas E, Kabesch M, Ferrara R, Mari A, Purohit A, Pauli G, Horak F, Keller W, Valent P, Valenta R, Vrtala S: Identification of Der p 23, a Peritrophin-like Protein, as a New Major Dermatophagoides pteronyssinus Allergen Associated with the Peritrophic Matrix of Mite Fecal Pellets. *Journal of Immunology* 2013; 190:3059–3067.