

С.В. ЗАЙКОВ, В.Б. РУСАНОВА, Я.М. КУЛИК, В.В. ВОЛОДИНА, Т.А. КИСЛОЩУК, Е.Л. КУСС,
Е.Н. САДОВНИК, Л.В. ЗАБРОДСЬКА

СПЕЦИФІЧНА ДІАГНОСТИКА АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЗА ДОПОМОГОЮ РІЗНИХ МОДИФІКАЦІЙ ШКІРНИХ ПРОБ З АЛЕРГЕНАМИ

Вінницький державний медичний університет ім. М.І. Пирогова
Обласна дитяча лікарня, м. Вінниця

Традиційно діагностика алергічних захворювань (АЗ) базується на комплексній оцінці даних алергологічного анамнезу, клінічного обстеження, результатах шкірних тестів, за необхідності — провокаційних тестів, а також методах лабораторної діагностики з алергенами [2, 5, 12, 15]. Анамнез та клінічна картина захворювання дають певну інформацію лікарю, але їх роль в етіологічній діагностиці АЗ не рівноцінна при різних формах алергії [1, 4, 10]. Так, анамнез і клініка є достатньо інформативними в діагностиці пилкової, епідермальної, інсектної алергії і, навпаки, недостатніми — при цілорічному алергічному риніті (АР), бронхіальній астмі (БА), особливо у разі бактеріальної та грибової сенсibiliзації. Значення анамнезу в діагностиці харчової та медикаментозної алергії оцінюється по-різному [1, 3, 15]. Але в будь-якому випадку дані анамнезу та клініки дозволяють визначити об'єм та методи подальшого алергологічного обстеження для підтвердження або виявлення причинно-значущих алергенів. Тому основним методом етіологічної діагностики АЗ в усьому світі продовжують залишатися шкірні чи провокаційні проби з алергенами, незважаючи на те, що цим методам алергологічної діагностики вже майже 100 років [2, 4–6, 8].

Діагностичні алергени. Раніше в Україні алергологами використовувалися здебільшого алергени російського виробництва (Москва, Казань, Ставрополь). На сьогодні вони в нашій країні не зареєстровані, тому з 1995 року алергологами використовуються вітчизняні алергени, що виробляються Вінницьким малим підприємством “Імунолог”. Серед вітчизняних неінфекційних діагностичних алергенів виробництва МП “Імунолог” розрізняють побутові (алергени домашнього та бібліотечного пилу, пір'я подушок), епідермальні (з шерсті, лупи тварин, пір'я птахів), пилкові (дерев, кущів, різнотрав'я) та харчові. Усі вони є водно-сольовими екстрактами відповідних речовин. Слід підкреслити, що алергени вітчизняного виробництва за якістю не поступаються російським, але є більш специфічними для мешканців України, бо виготовлені з більш близької для них в антигенному відношенні сировини. Усе інше (технологія виготовлення, методи очистки та стандартизації є однотипними). Отже, використання з діагностичною метою саме регіональних алергенів цілком відповідає сучасним вимогам алергології.

Шкірні тести. Вибір методу шкірного тестування звичайно залежить від типу алергічних реакцій [1, 2, 5,

12, 15]. При 1-ому їх типі можуть використовуватися практично будь-які шкірні проби (прик-тест, скарифікаційні та внутрішньошкірні проби), при 4-ому типі — апікаційні тести. Для визначення чутливості до інфекційних алергенів використовуються внутрішньошкірні проби. Певне значення, також, мають і експозиційні, так звані теплова і холодова проби (з джерелом тепла чи холоду), хоча вони є досить неспецифічними. Від “пасивної” шкірної проби (реакція Прауснітца-Кюстнера) зараз алергологи вже відмовилися у зв'язку з небезпекою переносу парентеральних інфекцій.

Обов'язковими методичними умовами алергологічного шкірного тестування є проведення двох контрольних проб: негативного і позитивного контролю. Перший проводиться для необхідності виключення підвищеної чутливості до розчинної рідини, другий — для підтвердження нормальної реакції шкіри до гістаміну. Наявність підвищеної чутливості до рідини, якою розчиняють алергени, робить недостовірною позитивну шкірну реакцію на алерген, а відсутність позитивної реакції на гістамін свідчить про ареагивність шкіри, тобто робить шкірне алергологічне тестування неможливим.

Позитивні шкірні проби свідчать про наявність сенсibiliзації організму до певного алергену, але це може не збігатися з клінічними проявами захворювання, оскільки можлива латентна сенсibiliзація без виражених симптомів АЗ. З іншого боку, інколи шкірні проби можуть виявлятися негативними на тлі розгорнутої клінічної картини АЗ (міграція реактивів, імунодефіцитні стани, попереднє вживання окремих лікарських засобів). Отже, етіологічний діагноз АЗ не підлягає сумніву лише у разі відповідності результатів позитивних шкірних тестів даним анамнезу та клінічної картини АЗ. Під час інтерпретації результатів шкірних тестів необхідно також пам'ятати про можливість виникнення псевдопозитивних та псевдонегативних реакцій, у зв'язку з чим при виконанні тестів *in vivo* обов'язково проводять шкірні проби з тест-контрольною рідиною та розчином гістаміну.

Сучасні шкірні проби за умов введення алергену, тобто в залежності від ступеню проникнення алергену у шкіру, розподіляють на крапельні, апікаційні, скарифікаційні, прик-тест та внутрішньошкірні [1, 2, 5, 12, 15]. Нашкірні проби (епікутанні, patch-тести) проводяться на неушкодженій шкірі. Ці проби високоспецифічні, фізіологічні, мають мінімальний ризик ускладнень, але малочутливі і останніми роками їх майже не використовують. Крапельну пробу можна застосовувати лише для роз-

чинів антибіотиків та деяких хімічних сполук у якості першого етапу дослідження на чутливість до них, якщо їх токсичний вплив на шкіру є невідомим.

При проведенні скарифікаційної проби контакт алергену зі шкірою забезпечується порушенням цілісності останньої. Скарифікаційні проби є достатньо специфічними, чутливими, інформативними, що в більшості випадків виключає потребу у проведенні внутрішньошкірних проб. Перевагою скарифікаційних проб порівняно з внутрішньошкірними є їхня більша безпечність. Скарифікаційні проби проводять з побутовими, пилковими, епідермальними, харчовими алергенами. Однак цей метод має деякі недоліки, які можуть впливати на об'єктивну оцінку його результатів. До них, зокрема, належать неоднакова глибина та довжина насічок, які наносять на шкіру, внаслідок чого пухирець, що виникає на поверхні, може бути різних розмірів та форми; труднощі у дозуванні об'ємів розчинів алергенів; втрати алергенів у результаті їхнього підтікання; травматизація дрібних судин; неімунологічно обумовлений вихід гістаміну, який може призвести до формування псевдопозитивної реакції [3, 4, 7].

Проба уколом (пунктаційний, прик-тест) в усьому світі вважається найбільш технологічною, уніфікованою і безпечною серед усіх шкірних проб, практично виключає неспецифічні реакції за рахунок подразнення шкіри, реакції її судин [2, 4, 6, 8, 10]. Відносним недоліком тесту уколом є його дещо менша чутливість у порівнянні зі скарифікаційною пробою, але це компенсується його численними іншими перевагами. У ряді країн цей тест застосовують при обстеженні дітей, починаючи з 1 року, він не викликає небажаних реакцій у хворих на поліноз у період пилкування тощо. Тест уколом порівняно зі скарифікаційним тестом є значно специфічнішим та краще корелює з внутрішньошкірними тестами. Його додатковими перевагами також є більша естетичність та менша болючість, що досить важливо при обстеженні дітей. Все це робить прик-тест найбільш поширеним у світі методом шкірного алергологічного тестування. Останніми роками був створений ще один різновид прик-тесту — прик-тест без використання рідких екстрактів алергенів за рахунок ланцета з фіксованим на його гострому кінці сухим алергеном. Він має назву «алцет» [13], проте не отримав розповсюдження в алергології у зв'язку з суттєвими недоліками: можливістю «травмування» спису ланцета з нанесеним на нього алергеном, незручність фіксації алергену у шкірі. Подібних недоліків позбавлений новий варіант із використанням компакт-ланцетів, розроблений у Вінницькому підприємстві «Імунолог» Б.М. Пухликом та В.Б. Русановою [11, 14]. Він має певні переваги перед іншими ланцетами, тому що виключає можливість спонтанної розстерилізації та «травмування» спису з алергеном, дозволяє провести тест з «ротацією» спису. Як доведено дослідженнями вказаних вище авторів, додаткове обертання спису ланцету внутрішньошкірно після її проколювання на 180 градусів сприяє кращому проникненню алергену у шкіру та значно підвищує інформативність тесту (за термінологією авторів — «ротаційного тесту уколом»).

Останнім часом, використовуючи оригінальну конструкцію компакт-ланцетів, до його ковпачка автори вносять водно-гліциринові розчини алергенів. Наступне тестування проводиться шляхом розкриття компакт-ланцету і проведення ротаційного тесту уколом. Така модифікація тесту суттєво поліпшує якість тестування, зокрема, чутливість тесту. Облік результатів ротаційного тесту уколом проводиться, як і для інших проб, що реєструють реакції негайного типу, через 15–20 хвилин. Незначна доза алергену, що нанесена на ланцет, та спосіб його введення на стандартну глибину, роблять тестування за допомогою вітчизняних компакт-ланцетів практично безпечним. Таким чином, в Україні зараз створилися всі можливості для того, щоб тест уколом став основним методом шкірної діагностики АЗ, як це застосовується в більшості країн світу.

Внутрішньошкірні проби є більш чутливими, ніж скарифікаційні, але й менш специфічними. Вони частіше можуть ускладнюватись місцевими чи загальними алергічними реакціями. Внутрішньошкірні проби звичайно використовують як завершальний етап тестування з неінфекційними алергенами чи діагностичний тест з інфекційними алергенами. Це той вид тестування, при якому алерген вводять внутрішньошкірно в поверхневі шари шкіри, що забезпечує повний контакт з сенсibilізованою тканиною. Частіше всього внутрішньошкірні проби проводять після негативного результату скарифікаційних проб чи прик-тесту у тих випадках, коли існує підозра на наявність у хворих АЗ, але причинні алергени не встановлені. Внутрішньошкірним пробам, порівнюючи з іншими шкірними пробами, властиві найвища чутливість, але менша специфічність і найвищий ризик виникнення ускладнень, зокрема анафілактичного шоку, у разі тестування з неінфекційними алергенами.

Оцінка результатів внутрішньошкірних тестів з інфекційними алергенами проводиться через 24 години після їх проведення за наведеною нижче схемою. Якщо ж внутрішньошкірний тест проводиться з неінфекційними алергенами, то його оцінка проводиться, як і у вищенаведених тестів, через 15–20 хвилин. Слід обов'язково пам'ятати, що внутрішньошкірний тест має проводитися разом з контрольним внутрішньошкірним введенням розчинної рідини для алергенів, а також те, що концентрація алергену для цього тесту повинна бути у 100 раз нижчою, ніж при проведенні тесту уколом.

Одночасно хворому можна провести до 15 скарифікаційних тестів, 20–25 тестів уколом і не більше 1 внутрішньошкірного тесту з алергенами. При цьому слід підкреслити, що взагалі чутливість шкірної проби прямо пропорційна ступеню пошкодження шкіри. Так, внутрішньошкірна проба є приблизно в 100 разів чутливішою, ніж скарифікаційна та тест уколом. Зворотня залежність існує у відношенні специфічності: чим більш чутливою є проба, тим менш вона специфічна (табл. 1).

Результати власних досліджень та їх обговорення

З метою оцінки інформативності ротаційного тесту уколом з сухонанесеними на вістря ланцету алергенами [11, 14] в діагностиці найбільш розповсюджених АЗ (бронхіальна астма, алергічний риніт, atopічний дерматит) нами були проведені відповідні дослідження серед дітей,

Таблиця 1
Схема оцінки шкірних проб з алергенами

Типи алергічних реакцій	Розмір папули, у мм		
	Тест уколом	Скарифікаційний тест	Внутрішньошкірний тест
Негативна	0	0-2	0-5
Сумнівна	1-2	3-4	6-9
Позитивна	3-7	5-10	10-15
Виразено позитивна	8-12	11-15	16-20
Гіперергічна	13 і більше	16 і більше	21 і більше

які страждали на ці захворювання. Обстежено 337 дітей віком від 4 до 14 років. Серед них симптоми БА спостерігалися у 47 дітей, АР — у 37 дітей, ознаки БА і АР — у 55 осіб, atopічного дерматиту (АД) — у 106 дітей, АД і АР — у 45 осіб, АД і БА — у 47 дітей. Усім дітям проводилося шкірне тестування з мікстом вітчизняних побутових алергенів (різні серії домашнього пилу та пір'я подушок) та/або з мікстами пилоквих алергенів (дерев, злаків, бур'янів), що давало змогу виявити пацієнтів з гіперчутливістю до побутових та пилоквих алергенів і виключити дітей без таких проявів. Одночасно з ротаційним тестом уколом всім дітям проводилися стандартні скарифікаційні проби з мікстами відповідних побутових та пилоквих алергенів.

Результати обстеження дітей за допомогою різних модифікацій шкірних проб з побутовими та пилоквих алергенами наведені в таблиці 2.

Як свідчать наведені в таблиці 2 дані, при проведенні скарифікаційних тестів з побутовими та пилоквих алергенами в жодному випадку ми не спостерігали негативних результатів. У 104 із 109 (95,4 %) та у 163 з 168 (97 %) обстежених виявлено позитивну реакцію на даний тест, а у решти 5 дітей (4,6 % та 3 % відповідно) реакція на цю пробу була сумнівною (гіперемія шкіри без утворення папули). При постановці тесту уколом також у переважній більшості випадків (92,7–95,3 %) нами одержані позитивні результати. Лише в однієї дитини після постановки тесту уколом спостерігався негативний результат. З наведених у таблиці даних також слід відзначити, що при проведенні тесту уколом було отримано 7–8 сум-

нівних результатів (4,7–6,4 % випадків). У цю групу обстежених ввійшло 5 дітей з аналогічними результатами скарифікаційного тесту. В інших випадках сумнівні результати тесту уколом відповідали слабо позитивним результатам (папула діаметром 2–3 мм) скарифікаційної проби. При подальшому індивідуальному аналізі результатів шкірного тестування виявилось, що у дитини з негативною реакцією на тест уколом з сухим алергеном скарифікаційна проба була слабо позитивною.

З даних літератури відомо [4, 6, 8, 10], що скарифікаційна проба є більш чутливою, ніж прик-тест, але чим чутливішим є тест, тим він менш специфічний. Тому позитивні результати скарифікаційних проб з побутовими та пилоквих алергенами не завжди чітко вказують на "винний" алерген, а помірні і слабо позитивні реакції взагалі можуть свідчити про субклінічну сенсibilізацію, мати хибнопозитивний характер [1, 2, 5, 15]. Подальше алергологічне обстеження дітей з окремими алергенами зі складу міксту показало, що у частини з них позитивні результати скарифікаційних проб виявилися хибнопозитивними, тоді як у цих самих обстежених результати тесту уколом були лише сумнівними.

З метою оцінки ступеня вираженості реакції шкіри на введення алергенів ми проаналізували розміри папул після введення міксту побутових та пилоквих алергенів. Так, розміри папули після скарифікаційних тестів коливалися від 2 мм до 12 мм, причому у 96,3 % випадків їх розмір складав 2–10 мм, із яких значно більше половини (71,6 %) мали розмір від 5 до 10 мм. Після проведення тесту уколом частіше всього формувалися папули діаметром від 3 мм до 10 мм, а у 92,7 % дітей були папули діаметром 3–8 мм. В цілому, скарифікаційна проба продемонструвала достовірно більш виражену реакцію шкіри, ніж тест уколом ($P < 0,01$ для всіх випадків). Так, після проведення скарифікаційних з мікстом побутових та пилоквих алергенів формувалися папули з середнім розміром ($6,54 \pm 0,20$) мм та ($7,12 \pm 0,25$) мм, відповідно. Дещо меншими були середні результати тесту уколом — ($4,06 \pm 0,17$) мм та ($4,54 \pm 0,18$) мм відповідно, при $P < 0,05$. Але між розмірами папул, що були отримані при постановці скарифікаційної проби та тесту уколом, існує достовірний позитивний кореляційний зв'язок середньої сили. Формування більш інтенсивної реакції шкіри на введення алергену при виконанні скарифікаційної проби у порівнянні з тестом уколом можна пояснити тим, що під час скарифікації шкіри в організм потрапляє більша (і взагалі не контрольована) кількість алергену. Крім того, при виконанні скарифікації відбувається значне механічне подразнення шкіри, досить часто травмуються капіляри, що впливає на розвиток більш вираженої шкірної реакції за рахунок неспецифічних чинників [3, 4, 11, 14]. На відміну від цього, тест уколом викликає мінімальну травматизацію шкіри і мінімальне її подразнення. Крім того, укол шкіри завжди виконується на стандартну глибину, що усуває вплив суб'єктивних чинників на результати тестування. Ми вважаємо, що порівняно невеликі результати всіх модифікацій шкірних проб у нашому дослідженні пов'язані з тим, що для тестування використовували суміш алергенів, у якій концентрація кожного з алергенів

Таблиця 2
Результати шкірного тестування з побутовими та пилоквих мікстами-алергенів у дітей з АЗ

Спосіб тестування	Кількість проведених проб	Результати тестування					
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Скарифікаційний тест з побутовими алергенами	109	104	95,4	5	4,6	0	0
Тест уколом з побутовими алергенами	110	102	92,7	7	6,4	1	0,9
Скарифікаційний тест з пилоквих алергенами	168	163	97,0	5	3,0	0	0
Тест уколом з пилоквих алергенами	169	161	95,3	8	4,7	0	0

незначна, що, однак, не вплинуло на специфічність ротаційного тесту уколом, яка виявилася достатньо високою.

Таким чином, результати аналізу літературних даних та нашої роботи свідчать про високий рівень співпадіння між результатами нового способу шкірної діагностики АЗ — ротаційного тесту уколом за методикою Б.М. Пухлика та В.Б. Русанової і традиційного скарифікаційного тесту з вітчизняними побутовими та пиловими алергенами. Як показали проведені нами дослідження, усі вказані методи специфічної діагностики гіперчутливості до неінфекційних алергенів є достатньо інформативними при обстеженні дітей з АЗ. Але саме

для ранньої їх етіологічної діагностики при скринінговому обстеженні дітей найбільш придатним є ротаційний тест уколом. Він високоінформативний та специфічний у діагностиці побутової та пилової сенсибілізації і має певні переваги перед традиційними методами шкірного тестування. Методика постановки ротаційного тесту уколом є уніфікованою, що виключає вплив суб'єктивних факторів на його результати, на відміну від скарифікаційних проб. Ротаційний тест уколом простий у виконанні, малотравматичний і найбезпечніший серед усіх шкірних проб, що надзвичайно важливо під час обстеження дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Аллергические болезни у детей. Руководство для врачей* / Под ред. М.Я. Студеникина, И.И. Балаболкина. — Москва: Медицина, 1998. — 352с.
2. *Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология*. — Одесса: Астропринт, 1999 — С. 433–466.
3. *Зайков С.В., Кулик Я.М., Кислещук Т.А.* Сучасні підходи до діагностики алергічних захворювань у дітей // Ліки України. — 1999. — № 10–11. — С. 40–42.
4. *Заболотний Д.І., Пухлик Б.М.* Алергічний риніт. Етіологія, патогенез, специфічна діагностика // Ліки. — 2000. — № 3. — С. 20–25.
5. *Клиническая аллергология. Руководство для практических врачей* / Под ред. Р.М. Хаитова. — Москва: МЕДпресс-информ, 2002. — 624 с.
6. *Клиническая иммунология и аллергология* / Под ред. Г. Лолора младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана. — Москва: Практика, 2000 — С. 357–393.
7. *Машуков И.И.* Модифицированная методика постановки кожных скарификационных проб // Лабор. дело. — 1988. — № 9. — С. 54–56.
8. *Паттерсон Рой, Греммер Лесли К., Гринберг Пол А.* Аллергические болезни. Диагностика и лечение. — Москва: Геотар. Медицина, 2000. — С. 313–428.
9. *Потемкина А.М.* Диагностика и лечение аллергических заболеваний у детей. — Казань, 1990. — 320с.
10. *Пухлик Б.М.* Клиническая аллергология в Украине. Состояние и перспективы проблемы // Иммунология та алергологія. — 1998. — № 1. — С. 5–12.
11. *Пухлик Б.М., Русанова В.Б.* Нові діагностичні підходи із застосуванням компакт-ланцетів // Укр. пульмонол. журн. — 1999. — № 1. — С. 59–61.
12. *Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В.* Аллергические заболевания. — Москва: Триада-Х, 1999. — 470 с.
13. *Райкис Б.Н., Иллютович Н.А., Криволапова И.А.* Специфическая диагностика поллиноза аллергеном, фиксированным на ланцетах для прик-теста (алцеты) // Иммунология. — 1995. — № 2. — С. 58–59.
14. *Русанова В.Б.* Применение ротационного теста уколом в клинической практике // Иммунология та алергологія. — 1999. — № 1–2. — С. 136–140.
15. *Сидоренко Е.Н.* Клиническая аллергология. — Киев: Здоров'я, 1991. — 261 с.

СПЕЦИФІЧНА ДІАГНОСТИКА АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЗА ДОПОМОГОЮ РІЗНИХ МОДИФІКАЦІЙ ШКІРНИХ ПРОБ З АЛЕРГЕНАМИ

С.В. ЗАЙКОВ, В.Б. РУСАНОВА, Я.М. КУЛИК, В.В. ВОЛОДИНА, Т.А. КИСЛОЩУК, Е.Л. КУСС, Е.Н. САДОВНИК, Л.В. ЗАБРОДСЬКА

Резюме

Описано різні види шкірних проб з алергенами, що використовуються для діагностики алергічних захворювань. Показано, що істотні переваги в діагностиці гіперчутливості до інфекційних алергенів має ротаційний тест уколом за допомогою компакт-ланцетів. Даний тест є більш уніфікованим, чутливим і простим у виконанні, ніж стандартні скарифікаційні проби, і може з успіхом застосовуватися для скринінгової діагностики алергічних захворювань. При проведенні шкірних проб краще використовувати алергени з вітчизняної сировини.

SPECIFIC DIAGNOSIS OF THE ALLERGIC DISEASES USING THE VARIOUS MODIFICATIONS OF THE SKIN TESTS WITH THE ALLERGENS

S.V. ZAYKOV, V.B. RUSANOVA, Y.M. KULIK, V.V. VOLODINA, T.A. KISLOTCHUK, E.L. KUSS, E.N. SADOVNIC, L.V. ZABRODSKAYA

Summary

Various types of the skin tests with the allergens, used for the diagnosis of the allergic diseases, are described. Compact-lancets puncture rotation test possesses the substantial advantages in the diagnosis of the hypersensitivity to the infectious allergens. This test is the universal, sensitive and simple in comparison with standard certified tests. It is reasonable to perform skin tests, based on the domestic raw materials.