

**ЛЕПЕШКОВА Татьяна Сергеевна**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ  
ОСТРЫХ ЛОКАЛЬНЫХ И СИСТЕМНЫХ  
ПРОЯВЛЕНИЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ,  
ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И КОРРЕКЦИИ**

3.1.21. - Педиатрия

3.2.7. - Иммунология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

#### **Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор,

Заслуженный работник здравоохранения РФ **Софья Анатольевна Царькова**

доктор медицинских наук, профессор,

член-корр. РАН, Заслуженный врач РФ **Евгений Кронидович Бельтюков**

#### **Официальные оппоненты**

**ЗАХАРОВА Ирина Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г. Н. Сперанского, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

**БОРОВИК Татьяна Эдуардовна**, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

**УХАНОВА Ольга Петровна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

#### **Ведущая организация**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в «\_\_» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 21.2.074.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17 и на сайте университета [www.usma.ru](http://www.usma.ru); с авторефератом - на сайте ВАК Минобрнауки России: [vak.minobrnauki.gov.ru](http://vak.minobrnauki.gov.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета  
д.м.н., профессор

**Гришина Ирина Федоровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Неблагоприятные реакции, связанные с употреблением пищевых продуктов, возникают у детей достаточно часто и характеризуются многообразием механизмов развития [ESPGHAN, 2017, Venter K., 2020; Nuzzi G., 2021]. В связи с этим экспертами проблемной комиссии по номенклатуре Всемирной Аллергологической Организации (WAO) были даны следующие определения:

- **пищевая гиперчувствительность** – любая извращенная реакция на пищу;
- **пищевая непереносимость** – любая извращенная реакция на пищу, связанная с неиммунными механизмами (метаболические, фармакологические, токсические и неопределенные);
- **пищевая аллергия (ПА)** – реакции гиперчувствительности к пище, обусловленные иммунологическими механизмами [Bouse J.A., 2011].

ПА может протекать по следующим механизмам: а) IgE-опосредованные реакции, б) не-IgE-опосредованные реакции; в) сочетание IgE-опосредованных и не-IgE-опосредованных реакций [Valenta R., 2015; Vandenplas Y., 2022]. Поскольку IgE-опосредованные реакции характеризуются немедленным развитием, именно они становятся причиной острых проявлений аллергии на продукты у детей [Woodfolk J.A., 2015; Valenta R., 2018; Федеральные клинические рекомендации «Анафилактический шок» (ФКР «АШ»), 2020]. Типы иммунологических реакций с вовлечением клеточных реакций (не-IgE-опосредованная ПА и сочетанная ПА) в настоящем исследовании не изучались.

IgE-опосредованная ПА способна инициировать различные острые клинические симптомы и состояния [Worm M., 2021]. Локальной формой IgE-опосредованной ПА является **оральный аллергический синдром (ОАС)**, который обычно проявляется на сырые фрукты или овощи [Valenta R., 2018]. Истинная сенсibilизация при ОАС возникает к пыльце деревьев или растений, а пищевой аллерген, имея сходство в аминокислотной последовательности с исходным аэроаллергеном, может провоцировать аллергическую реакцию аналогичную той, которая вызывается пыльцевым аллергеном [WAO-ARIA-GA2LEN, 2020].

Системным проявлением ПА является **пищевая анафилаксия (ПАН)** – тяжелая, опасная для жизни генерализованная или системная реакция гиперчувствительности [Johansson S.G., 2004], которая характеризуется быстрым началом и жизнеугрожающими проблемами со стороны дыхательных путей и/или кровообращения с потенциально возможным фатальным исходом [Simons F.E.R., 2011; ФКР «АШ», 2020]. Диагноз анафилаксии устанавливается на основании клинических симптомов и обстоятельств, при которых возникла реакция (употребление пищевого продукта) [Sampson H., 2005; ФКР «АШ», 2020]. Наличие гипотензии и шока при ПАН не является обязательным, а отражает крайне тяжелую степень анафилаксии – анафилактический шок [Murago A., 2014; ФКР «АШ», 2020]. Сенсibilизация пациента с ПА к истинным пищевым аллергенам, относящимся к животным протеинам (казеинам, овомукуиду,

тропомиозином, парвальбумином), или белкам хранения и белкам переносчикам липидов (LTP - Lipid Transfer Protein) орехов и фруктов, дает основание опасаться тяжёлых реакций на пищу у данного пациента [Scala E., 2015; Valenta R., 2018; WAO-ARIA-GA2LEN, 2020].

Анафилаксия на продукты питания чаще регистрируется у детей и лиц молодого возраста [Umasunthar T., 2015, ФКР «АШ»; Worm, M. 2021]. Точная распространенность её неизвестна [Muraro A., 2014; Пампура А.Н., 2020], но она является причиной тяжелых реакций на пищу у детей приблизительно в 5% случаев в западных странах [Sicherer S.H., 2010; Silva R., 2011]. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о неуклонном росте числа больных с острыми реакциями на пищу [Simons F.E.R., 2015; Koplin J.J., 2016; Muraro A., 2021] и утяжелении клинических проявлений [Sooyung L., 2019; Wang H.T., 2020]. Встречаемость почти фатальных и тяжелых анафилактических реакций к пищевым продуктам составляет 0,02 и 0,19 на 100 000 детей в возрасте до 1 года и 15 лет, а смерти - 0,06 случаев на 100 000 детского населения в возрасте 0 - 15 лет в год [Macdougall C., 2002].

При ПАН проведение проспективных работ невозможно [Umasunthar T., 2015], и в этой связи ретроспективные исследования следует рассматривать, как единственную реальную возможность заподозрить, выявить и изучить причинно-значимые пищевые аллергены, как триггеры анафилаксии [Silva R., 2011; Giovannini M., 2019].

Эффективная прецизионная медицина в контексте ПА, связанной с IgE-опосредованными реакциями, в настоящее время не представляется возможной без компонентной диагностики ПА [Tallar M.T., 2015; Borres M.P., 2016; Bertuzzi Z., 2017; Valenta R., 2018; WAO-ARIA-GA2LEN, 2020]. Изучение молекулярных основ аллергенов, повинных в острых проявлениях ПА, показало, что для разных территорий, расположенных в различных климатических зонах, аллергены пищи будут различаться даже в пределах одной страны [Wood R.A., 2014; Scala E., 2017; Muraro A., 2021]. Изучение пищевых аллергенов, значимых для конкретной местности с прицельным анализом рациона людей, способов приготовления еды и национальных блюд, обусловлено необходимостью разработки профилактических мероприятий, направленных на снижение числа острых и жизнеугрожающих эпизодов ПА в отдельно взятом городе, субъекте федерации, стране [Taylor-Black S., 2012; Sooyung L., 2019].

Терапевтическими подходами по ведению пациентов с острыми реакциями на пищевые продукты до настоящего времени остаются: длительная элиминация причинно-значимого аллергена до формирования пациентом толерантности [Пампура А.Н., 2011; Макарова С.Г., 2015] и купирование острых проявлений при непреднамеренном контакте с аллергеном [Simons F., 2002; Cianferoni A., 2015; ФКР «АШ», 2020; Muraro A., 2021]. Боязнь повторных эпизодов ПАН становится тяжёлым психо-эмоциональным бременем для ребенка и его семьи, оказывает негативное влияние на качество детской жизни, формирует ряд серьезных социально-экономических проблем как у пациента, так и у его родных [Cummings A.J., 2010; Kansen H.M., 2018; Sooyung L., 2019].

Последние работы по персистирующей ПА свидетельствуют о необходимости активного участия врача в формировании вторичной толерантности к пище [Tan M.L.K., 2013; Макарова С.Г., 2015]. Длительная элиминация причинно-значимого пищевого аллергена может нести не меньшие риски для здоровья ребёнка [Flinterman A.E., 2006; Макарова С.Г., 2015] и оправдывает себя только у тех пациентов, у кого в анамнезе были проявления ПАН, но даже у этой группы больных разрабатываются новые стратегии преодоления персистирующей ПА [Caminiti L., 2015; Wood R.A., 2016; Tang M. L. K., 2017]. Формирование частичной или полной переносимости пищевого аллергена улучшает качество жизни ребенка и всей его семьи [Kansen H.M., 2018], способствует интеграции пациента в общество, снимает многие психологические барьеры, связанные со страхом повторных внезапных реакций [Daniels L., 2021]. Однако все терапевтические подходы должны быть чётко выверены и базироваться на последних научных данных и доказательной медицине [Sooyung L., 2019].

Таким образом, острые проявления ПА становятся серьёзным испытанием для пациента и его семьи, медицинских организаций и системы здравоохранения страны в целом [Muraro A, 2021; Worm, M. 2021]. Важность изучения пищевых продуктов, как аллергенов, с прицельным анализом пищевого рациона детей, проживающих в конкретной местности, вызвана необходимостью разработки профилактических мероприятий, направленных на снижение числа острых и жизнеугрожающих эпизодов ПА в педиатрической популяции конкретно взятого города, региона и государства.

### **Цель исследования**

Установить основные закономерности формирования и течения острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей, разработать научно-обоснованные технологии прогнозирования исходов болезни и этиотропного лечения для уменьшения числа жизнеугрожающих аллергических реакций.

### **Задачи исследования**

1. Исследовать распространенность пищевой гиперчувствительности и ПАН среди детского населения по данным анкетирования в общеобразовательных учреждениях г. Екатеринбурга.

2. Определить значимые факторы риска для формирования локальных проявлений ПА у детей, имеющих клинические симптомы респираторной аллергии на пыльцу берёзы, на основании клинико-анамнестических данных, общеклинических и иммунологических исследований.

3. Определить сенсibilизацию и молекулы пищевых аллергенов, способных инициировать локальные проявления ПА у пациентов, имеющих сенсibilизацию к мажорной молекуле берёзы (Bet v1), с использованием компонентной алергодиагностики на мультиплексной панели.

4. Установить значимые факторы риска формирования системных проявлений ПА у детей, перенёсших симптомы ПАН, на основании клинико-анамнестических данных, общеклинических и иммунологических исследований.

5. Определить при помощи компонентной аллергодиагностики на мультиплексной панели наличие сенсibilизации к молекулам пищевых продуктов, способных быть триггерами тяжёлых системных проявлений ПА у детей, перенёсших симптомы ПАН.

6. Исследовать формирование вторичной толерантности при перекрестной пищевой аллергии к растительной пище под влиянием аллерген-специфической иммунотерапии у детей с локальными проявлениями ПА.

7. Изучить возможность формирования десенсibilизации и вторичной толерантности к пищевым триггерам у детей, перенесших системные реакции и находящихся на трёхлетнем динамическом наблюдении с применением индивидуального подхода к элиминации причинно-значимого аллергена с его последующим введением.

8. Разработать алгоритм обследования и ведения пациентов с острыми реакциями на пищу на амбулаторном этапе.

### **Научная новизна**

Установлена распространённость (0,96%) тяжёлых системных реакций в детской популяции крупного мегаполиса, что позволило прогнозировать возможность развития системных проявлений на продукты ~ у 3043 детей.

Рассчитаны риски формирования локальных проявлений ПА: АБКМ (ОШ 2,2 [1,11; 4,30]); аллергия к свежим фруктам (ОШ 3,3 [1,57; 6,78]), аллергия к яблоку (ОШ 3,3 [1,38; 7,95]), и орехам (ОШ 3,9 [1,14; 13,68]) в раннем детском возрасте; клиническая необходимость вскармливания ВГС (ОШ 4,9 [1,13; 21,94]).

Определены риски формирования тяжёлых системных реакций у детей с ПА: кесарево сечение (ОШ 1,8; [1,02; 3,01]), развитие аллергических реакций на пищу по немедленному типу (ОШ 3,3 [1,47; 7,39]), анемия матери во время беременности (ОШ 3,5 [1,83; 6,57]), аллергические заболевания у сибсов (ОШ 4,8 [2,04; 11,18]), наличие АтД (ОШ 3,7 [1,77; 7,68]), АБКМ (ОШ 7,8 [4,31; 14,24]), клиническая необходимость введения аминокислотных смесей (ОШ 100,8 [13,37; 760,67]).

Доказана клинически значимая сенсibilизация к PR-10 протеинам овощей и фруктов на мультиплексной панели (ISAC-112) у всех детей с ОАС при наличии у них клинических симптомов поллиноза и сенсibilизации к IgE - Vet v1.

Найдена ко-сенсibilизация у каждого четвертого (25,37%) пациента с ОАС к белкам хранения и/или липид-транспортным белкам орехов и фруктов при обследовании детей компонентной диагностикой (ISAC-112).

Установлено, что системные реакции на пищу у детей с ПАН инициируются молочными протеинами в 51,7% случаев, куриным яйцом - в 16,7%; рыбой - в 15,0%; киви - в 11,7%; арахисом - в 11,7% и различными видами орехов (суммарно) в 33% случаев.

Впервые у детей с АБКМ была проведена компонентная диагностика на панели «Молочный чип» (Milk Allergen Micro-Array (МАМА), ISAC, ImmunoCAP)

на 52 молочных компонента. Установленная сенсibilизация позволила прогнозировать течение заболевания и возможность формирования вторичной толерантности к коровьему молоку у каждого обследованного ребенка.

Доказано, что сублингвальный аллерген пыльцы березы, стандартизированный по молекуле Bet v1, при проведении АСИТ у детей с ОАС приводит к уменьшению клинических проявлений локальной ПА на фрукты и овощи, содержащие PR-10 протеины.

Доказана возможность формирования полной ( $p=0,039$ ) или частичной ( $p=0,000$ ) толерантности к БКМ, куриному яйцу ( $p=0,000$ ) и глютену ( $p=0,040$ ) по завершении трёхлетнего периода динамического наблюдения с длительной элиминацией причинно-значимого аллергена на 12-18 месяцев.

Доказана эффективность трёхлетнего динамического наблюдения для формирования вторичной толерантности у пациентов с ПАН в снижении числа анафилактических реакций на пищу ( $p=0,000$ ), уменьшении числа вызовов СМП ( $p=0,000$ ) и госпитализаций ( $p=0,000$ ), потребности в лекарственных препаратах: в эпинефрине на 11,84% ( $p=0,040$ ), в  $\beta 2$ -агонистах на 23,39% ( $p=0,005$ ), в системных ГКС на 59,22% ( $p=0,000$ ), в ингаляционных ГКС на 25,00% ( $p=0,003$ ), в интраназальных ГКС на 14,47% ( $p=0,035$ ).

### Практическая значимость

Выявлены пищевые продукты, способные инициировать локальные и системные реакции на пищу у детей, проживающих в г. Екатеринбурге.

Определены предикторы, значимо влияющие на формирование локальных и системных проявлений ПА в детском возрасте.

Рассчитано линейное уравнение регрессии вероятности формирования локальных проявлений ПА (1) при решающем правиле  $Y < 0,6$  с эффективностью математического прогноза до 90%

$$Y = 0,691 - 0,501 \times A1 - 0,198 \times A2 - 0,122 \times A3 \quad (1)$$

где  $A1$  - нарушение стула/ высыпания на коже на яблоко (0 или 1);

$A2$  - нарушение стула/ высыпания на коже на орехи (0 или 1);

$A3$  - нарушение стула/ высыпания на коже на грушу (0 или 1).

Найден математический способ прогноза системных проявлений ПА при применении линейного уравнения регрессии (2) при решающим правиле  $Y \geq 0,35$  с эффективностью прогноза до 90%

$$Y = 0,0518 + 0,2983 \times A1 + 0,2390 \times A2 + 0,4793 \times A3 - 0,0037 \times A4 + 0,0002 \times A5 \quad (2)$$

где  $A1$  - продукт первых проявлений – БКМ (0 или 1);

$A2$  - быстрое начало реакции (0 или 1);

$A3$  - употребление аминокислотной смеси (0 или 1);

$A4$  - возраст свистящего дыхания (в месяцах);

$A5$  - эозинофилы (кл/мкл).

Разработана компьютерная программа для расчета вероятности формирования тяжёлой ПА у пациентов с эффективностью математической модели 90,0% [file:///C:/Users/Дом/Desktop/Regression\\_v1.html](file:///C:/Users/Дом/Desktop/Regression_v1.html)

Установлены молекулы продуктов, способные формировать и инициировать острые локальные и системные реакции на растительную и животную пищу у детей г.Екатеринбурга, что делает возможным на доклиническом этапе прогнозировать острые эпизоды ПА и возможные исходы болезни. Обоснована необходимость молекулярной диагностики при острых жизнеугрожающих симптомах.

Для каждого пациента, принявшего участие в исследовании, на основании данных компонентной диагностики дан прогноз по течению ПА, рисках и возможности формирования толерантности к пищевому аллергену; проведен комплекс терапевтических мероприятий, способствовавший десенсибилизации и появлению переносимости к причинному аллергену.

Особую значимость для практического здравоохранения представляет «Алгоритм ведения пациентов с острыми реакциями на пищу в анамнезе», позволяющий быстро рассчитать вероятность системных реакций, провести профилактические мероприятия и тем самым снизить число повторных острых эпизодов на пищу и тяжесть состояний.

Основанный на молекулярной диагностике подход к элиминации причинно-значимого аллергена с его последующим введением может быть использован, как терапевтическая модель, для врачей по ведению пациентов с ПА и ПАН в других регионах нашей страны.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Факторами, способными программировать формирование локальных проявлений ПА у детей, являются клинические симптомы АБКМ, аллергия к свежим фруктам и орехам в раннем детском возрасте

2. Системные проявления ПА обусловлены нарушениями в иммунном ответе больного при влиянии на ребенка неблагоприятных факторов в пренатальном и постнатальном периодах жизни.

3. Трёхлетний курс АСИТ стандартизированным сублингвальным аллергеном пыльцы берёзы у детей с локальными проявлениями перекрестной ПА эффективен для формирования вторичной толерантности к свежим фруктам и овощам, содержащим PR-10 протеины, у пациентов с истинной сенсibilизацией и клиническими симптомами респираторной аллергии на пыльцу берёзы.

4. Динамическое наблюдение пациентов с системными реакциями на пищу клинически оправдано: индивидуальный подход к разработке лечебной элиминационной диеты ведет к десенсибилизации и ремиссии atopических заболеваний.

### **Личное участие автора**

Исполнителем работы проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по изучаемой проблеме, предложен дизайн исследования, разработана анкета для родителей. Автором осуществлялась работа по отбору детей для исследования, амбулаторному их ведению, инициированию и проведению трёхлетнего курса АСИТ и динамическому наблюдению всех пациентов в течение трёхлетнего периода. Автор самостоятельно проводил



аллергологическое обследование детей *in vivo*, анализировал и интерпретировал результаты клинических и лабораторных исследований, инструментальных данных. Исполнителем проведена статистическая обработка полученных результатов, написание и оформление диссертационной работы, внедрение результатов исследования в работу детских амбулаторно-поликлинических и образовательных учреждений.

Получен Диплом лауреата I степени премии им. А.Д. Адо в номинации «Научные работы в области аллергологии и клинической иммунологии» (Москва, РААКИ, 2022г.) за работу «Анализ распространенности пищевой гиперчувствительности и пищевой анафилаксии в детской популяции г.Екатеринбурга»; победитель (1 место) олимпиады по клиническому случаю Международной сети Университетов и Факультетов последипломного медицинского образования по Молекулярной Аллергологии и Иммунологии (INUNIMAI) (Вена, 2020).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспортам специальностей:

3.1.21 – Педиатрия. Результаты соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1 и 3.

3.2.7. – Иммунология. Результаты соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 5 и 6.

### **Апробация работы**

Постерные доклады по теме диссертации были представлены на: международном конгрессе EAACI – 2022 Congress (02 – 03 июля 2022 г., Прага), международном конгрессе EAACI – 2021 Congress (12 – 13 июля 2021 г., Краков), международном конгрессе EAACI – 2020 Congress (06 – 08 июня 2020 г., Лондон).

Материалы диссертации были доложены и обсуждены на: Международной научно-практической конференции «Современные проблемы клеточной инженерии, иммунологии и аллергологии» (13-14.10.2022, г. Минск, Беларусь), Международной научно-практической конференция «Педиатрия и фармация XXI века: проблемы и их решения» Самаркандского ГМУ (18-19 ноября 2022, г. Самарканд, Узбекистан), Международной научно-практической юбилейной конференции Таджикского ГМУ им.Абуали ибни Сино (25 ноября 2022г., Душанбе, Таджикистан), Международном конгрессе по молекулярной иммунологии и аллергологии IMAC – 2021 (02-03 декабря 2021г., г. Москва), Российско-австрийской научно-практической конференции «Инновации в аллергологии и иммунологии. От теории к практике» (18 июня 2020г., г. Москва), Международном конгрессе «Врач – Пациент: Иммунология 2021» (11-12 февраля 2021г., г.Екатеринбург), Международной конференции «Пищевая аллергия у детей: от первого приема до стойкой ремиссии» (19 ноября 2020г., г. Москва), XVII Международном конгрессе «Доказательная медицина – основа современного здравоохранения» (24 мая 2018г., г. Хабаровск), XXIII и XXIV Конгрессах педиатров России с международным участием «Актуальные

проблемы педиатрии» совместно с I Конференцией по социальной педиатрии, Москва, 5-7 марта 2021 и 3-5 марта 2023, научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная аллергология - 2021: практические аспекты» (20 ноября 2021 г., г. Москва), X Национальном конгрессе с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере» (07-13 ноября 2019г., г. Якутск), XIII Тихоокеанском медицинском конгрессе с международным участием (14-15 сентября 2016г., г. Владивосток), окружной научно-практической педиатрической конференции с международным участием по профилактической медицине «Приоритетные направления профилактической медицины в педиатрической практике» (3 июня 2021г., г.Екатеринбург), Всероссийском конгрессе с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере» «Актуальные проблемы педиатрии» при поддержке «Союза педиатров России» (17-18 ноября 2020г., г. Москва), VII, IX Всероссийском конгрессе Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (22-23 ноября 2019г., г. Москва, 10-11 декабря 2021г., г. Москва), III научно-практической конференции «Аллергология и Иммунология: от инновации к практике» РААКИ (06 февраля 2021г., г. Москва) и других.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования и разработанный алгоритм ведения пациентов с острыми реакциями на пищу внедрены в клиническую практику в педиатрических отделениях ГАУЗ СО ДГБ№11, ООО «Первая Детская поликлиника» г.Екатеринбурга и явились основой для написания:

- учебного пособия для врачей и ординаторов «Пищевая аллергия. Диагностика, лечение и профилактика: учебное пособие. 2021» (соавт. Е.К.Бельтюков, В.В.Наумова, О.Г.Смоленская, С.А.Царькова, Е.В.Савельева, Л.Р.Закирова. ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ., 2021, с.113),

- главы монографии «Молекулы пищевой анафилаксии» (соавт. Пампура А.Н., Конюкова Н.Г. из монографии Пампура А.Н., Есакова Н.В. Анафилаксия у детей. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2020, с. 84-139),

- главы в согласительном документе Ассоциации Детских Аллергологов и Иммунологов России «Аллерген-специфическая иммунотерапия (на правах руководства)» (в соавт. Андропова Е.В., Куропатникова Е.А., Ларькова И.А., Лян Н.А., Максимова А.В., Масальский С.С., Мигачёва Н.Б, Смолкин Ю.С., Стёжкина Е.В., Трусова О.В., Хакимова Р.Ф., Чебуркин А.А., Чурюкина Э.В. Москва: АДАИР. 2021, Подольск: ОАО «Подольская Фабрика Офсетной Печати», 2021-198с.)

В педиатрическую практику ГАУЗ СО ДГБ№11 и ООО «Первая Детская поликлиника» г.Екатеринбурга внедрена компьютерная программа для расчета вероятности формирования тяжёлой ПА у пациентов с эффективностью математической модели 90,0% [file:///C:/Users/Дом/Desktop/Regression\\_v1.html](file:///C:/Users/Дом/Desktop/Regression_v1.html)

Снят и включен в учебно-образовательный процесс кафедры поликлинической педиатрии УГМУ видеофильм по ПАН на БКМ для студентов и врачей, проходящих цикл профессиональной переподготовки: <https://disk.yandex.ru/d/uBoPRisv6hVQNA> .

Создан и работает канал для родителей пациентов с тяжёлыми системными реакциями на БКМ <https://t.me/bezmlokamozno>.

## Публикации

Основные результаты диссертации представлены в 39 публикациях общим объемом 204 страницы, в том числе: 7 – в научных журналах, индексируемой базой данных Scopus и Web of Science; 16 – в научных журналах, которые рекомендованы ВАК Минобрнауки России.

## Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 338 страницах печатного текста, содержит 74 рисунка и 132 таблицы, четыре клинических примера, фотографии. Диссертация включает следующие разделы: список сокращений, введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследований, четыре главы собственных исследований, заключение, выводы, список литературы и 3 приложения. Библиографический указатель содержит 377 источников, из которых 64 отечественных и 313 зарубежных.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Работа выполнена в ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (ректор – академик РАН, проф., д.м.н. О.П. Ковтун). Набор клинического материала осуществлялся в период с 2017 по 2020 гг. на базе ГАУЗ СО «ДГП№13» (главный врач - к.м.н. С.С. Аверьянова). Протокол и дизайн исследования одобрены Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России 15 декабря 2017 г.

Проведённое исследование включало в себя следующие этапы (рис.1):



Рисунок 1 – Дизайн исследования

**На I этапе** проводилось анкетирование родителей детей обоих полов возрасте от 2 до 17 лет в детских образовательных учреждениях (ДОУ – дошкольные учреждения, школы, гимназии) с целью установления распространенности (– доля больных с исследуемой патологией в популяции в % [Флетчер Р., 1998]) пищевой гиперчувствительности и ПАН в детской популяции города г.Екатеринбурга (n=2400). В основу разработанной анкеты положен переведенный на русский язык опросник ISAAC, ранее использовавшийся в эпидемиологических исследованиях [Asher MI, 1999]. Анкета содержала 17 вопросов, включавших вопросы по пищевой гиперчувствительности и ПА/ПАН, а также анамнестические сведения, касающиеся других аллергических заболеваний у детей (аллергического ринита (АР), бронхиальной астмы (БА), атопического дерматита (АтД)). ДОУ выбирались методом случайной выборки, анкетирование родителей проводилось анонимно на добровольной основе. Учитывались симптомы ПА, возникавшие только в период соматического здоровья.

**На II этапе** происходил клинический отбор пациентов и формирование групп исследования, состоящий из последовательных шагов (рис.2):



Рисунок 2 –Клинический отбор пациентов и формирование групп.

**Шаг 1.** Приём пациента, сбор общеклинического и аллергологического анамнезов, физикальный осмотр, интерпретация сделанных ранее и имеющихся в картах «История развития ребенка» ф.112/у выписок, заключений, лабораторных и функциональных исследований с целью выявления аллергических заболеваний у пациента и симптомов ПА (n=1115). Пациенты, не имевшие ПА и аллергических заболеваний, из дальнейшего исследования выбывали.

**Шаг 2.** Проведение аллергологического обследования *in vivo* методом кожных проб (прик-теста) с различными диагностикумами (пищевые и респираторные аллергены) с целью определения спектра сенсibilизации у пациентов ( $n=709$ ) (при отсутствии противопоказаний). Выявлены 327 человек с сезонной респираторной аллергией с подтверждённой прик-тестом сенсibilизацией к березе. Большая часть этих больных (67,89%,  $n=222$ ) имели локальные проявления перекрестной ПА на косточковые фрукты в виде ОАС (зуд и жжение слизистой оболочки полости рта; ангиоотек губ, языка, мягкого неба и глотки, сопровождаемые чувством зуда и покалывания в ушах), а меньшая часть детей ( $n=105$ ) симптомов ни перекрестной, ни истинной ПА не имела.

**Шаг 3.** Проведение аллергологического обследования *in vitro* методом *ImmunoCAP* для подтверждения сенсibilизации к молекуле (-ам), ответственной (-ым) за возникновение острых аллергических реакций на пищу. Из пациентов, которым аллергологическое обследование *in vivo* было противопоказано ( $n=406$ ), были отобраны больные, которые имели в анамнезе историю развития острых системных реакций на продукты ( $n=96$ ). Они, также как и пациенты с выявленной сенсibilизацией к березе ( $n=327$ ), были направлены в клиническую лабораторию для проведения аллергологического лабораторного исследования для установления и подтверждения истинной/ перекрестной сенсibilизации к молекуле (-ам), ответственной (-ым) за возникновение острых аллергических реакций, методом *ImmunoCAP*, (Phadia AB, Uppsala, Швеция).

После проведения аллергологического обследования *in vitro* истинная сенсibilизация к березе (наличие sIgE к Bet v1) была подтверждена в большинстве случаев ( $n=243$ ), из которых основная часть пациентов имели локальные проявления ПА на косточковые фрукты ( $n=170$ ), а меньшая - не имели ( $n=73$ ). У пациентов, имевших клиническую историю системной реакции на продукты питания ( $n=96$ ) и купировавшуюся эпинефрином или системными глюкокортикостероидами (ГКС), наличие sIgE к причинно-значимому (-ым) пищевому (-ым) аллергену(-ам) было доказано у 76 человек, у 20 пациентов не было установлено.

**Шаг 4.** Формирование групп пациентов. В группы исследования вошли дети, которые соответствовали **критериям включения**: дети всех возрастов с острыми клиническими проявлениями ПА (локальные или системные) в анамнезе, с подтвержденной атопией (*in vivo* и/или *in vitro*), имеющие добровольное информированное согласие законного представителя на участие в исследовании и обработку персональных данных. Наличие в анамнезе острых аллергических реакций к пище, подтвержденные sIgE антителами, регистрировалось, когда симптомы (ОАС, периоральный дерматит, крапивница, ангионевротический отек, симптомы бронхиальной обструкции, рвота, спазмы в животе, артериальная гипотензия) возникали не позднее 2-х часов после употребления причинно-значимой пищи. Диагноз перенесённой анафилаксии устанавливался на основании клинических проявлений и обстоятельств, при которых возникла реакция (употребление пищевого продукта) [ФКР «АШ», 2020].

В результате клинического отбора были сформированы группы исследования:

- группа пациентов с ОАС (с локальными проявлениями ПА) – 75 (55,97%) мальчиков и 59 (44,03%) девочек от 5 до 16 лет: Me [Q1; Q1], (M±σ), 7,0 [5,0; 9;0], 7,18±2,52 лет, имеющие респираторную сезонную аллергию и ОАС на различные фрукты, овощи, орехи, подтвержденные истиной сенсibilизацией к березе (sIgE к Bet v1) (n=134).

- группа сравнения – 35 (70,0%) мальчиков и 15 (30,0%) девочек от 5 до 16 лет: 8,0 [6,0; 10;0], 7,84±2,26 лет, имеющие респираторную аллергию на пыльцу берёзы с доказанной сенсibilизацией (sIgE к Bet v1), и не имеющие ОАС и системной ПА (n=50).

- группа пациентов с ПАН (с системными проявлениями ПА) – 45 (59,21%) мальчиков и 31 (40,29%) девочка в возрасте от 6 месяцев до 16 лет (n=76): 5,0 [3,0; 6,0], 5,12±3,74 лет, ранее перенёвшие анафилаксию на пищу с доказанной сенсibilизацией (sIgE к причинно-значимому аллергену).

По полу и возрасту статистических различий в группах не установлено. Статистически значимые различия по группам в заболеваниях детей приведены в таблице 1. По другим нозологиям различий не выявлено.

Таблица 1 – Аллергические и соматические заболевания у детей в изучаемых группах (n=260)

Аллергические и соматические заболевания	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p1	Группа сравнения (n=50)		p2	p3
	абс	%	абс.	%		абс	%		
Пищевая анафилаксия Т 78.0	76	100	0	0,00	<b>0,000</b> **	0	0,00	>0,05	<b>0,000</b> **
Рецидивирующая аллергическая крапивница L 50.0	60	78,95	38	28,36	<b>0,000</b> **	12	24,00	>0,05	<b>0,000</b> **
Ангиоотёки Т78.3	57	75,00	64	47,76	<b>0,000</b> **	12	24,00	>0,05	<b>0,000</b> **
Аллергический ринит сезонный J 30.1	42	55,26	134	100,0 0	<b>0,000</b> **	50	100,0	>0,05	<b>0,000</b> **
Аллергический конъюнктивит сезонный Н10.1	42	55,26	134	100,0 0	<b>0,000</b> **	50	100,0	>0,05	<b>0,000*</b> *
Оральный аллергический синдром Т 78.9	26	34,21	134	100,0 0	<b>0,000</b> **	0	0,00	<b>0,000</b> **	<b>0,000</b> **
Бронхиальная астма J 45.0	26	34,21	50	37,31	0,764	23	46,00	>0,05	>0,05
Аллергический ринит круглогодичный J30.3	52	68,42	83	61,94	0,428	21	42,00	<b>0,02</b> *	<b>0,010</b> **
Атопический дерматит L 20	24	31,57	28	20,89	0,119	8	16,00	>0,05	<b>0,010</b> **
Гипертрофия небных миндалин J35.1	12	15,79	7	5,22	<b>0,02*</b>	6	12,00	>0,05	>0,05

Аллергические и соматические заболевания	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p1	Группа сравнения (n=50)		p2	p3
	абс.	%	абс.	%		абс.	%		
Гиперреактивность дыхательных путей <i>J39.3</i>	52	68,42	27	20,15	<b>0,000</b> <b>**</b>	15	30,00	>0,05	<b>0,000</b> <b>**</b>
Рецидивирующий ларинготрахеит <i>J04.2</i>	20	26,32	22	16,42	0,12	9	18,00	>0,05	>0,05
Острый бронхит с БОС, повторяющиеся эпизоды <i>J40</i>	48	63,16	27	20,15	<b>0,000</b> <b>**</b>	16	32,00	>0,05	<b>0,000</b> <b>**</b>
Внебольничная пневмония <i>J12-18</i>	10	13,16	4	2,99	<b>0,01</b> <b>**</b>	2	4,00	>0,05	<b>0,01</b> <b>**</b>
ГЭР без эзофагита (1-2 ст) <i>K21.9</i>	46	60,53	18	13,43	<b>0,000</b> <b>**</b>	8	16,00	>0,05	<b>0,000</b> <b>**</b>

Примечание: \* – достоверность различий между исследуемыми группами  $p < 0,05$ ,  $p1^{**}$  – достоверность различий между группами: с ПАН и ОАС  $p < 0,01$ ;  $p2^{**}$  – достоверность различий между группами: с ОАС и группой сравнения  $< 0,01$ ;  $p3^{**}$  – достоверность различий между группами: с ПАН и группой сравнения  $< 0,01$ ; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральная аллергический синдром, БОС – бронхообструктивный синдром.

**Критериями не включения** в исследование стали:

- пациенты старше 18 лет;
- дети без подтвержденных IgE-зависимых заболеваний и IgE-зависимой ПА;
- дети, родившиеся со сроком гестации менее 37 и более 42 недель;
- дети, родившиеся с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой;
- дети, родившиеся с задержкой внутриутробного развития;
- дети с врожденными пороками развития органов и систем;
- дети с генетическими и хромосомными заболеваниями;
- дети с врожденными ошибками иммунитета;
- дети, родители которых отказались от участия в исследовании

На III этапе изучали клиничко-патогенетические основы формирования острых проявлений ПА, сравнивая между собой группы исследования (n=260) и устанавливая риски и прогнозы течения ПА, а также возможности формирования вторичной толерантности.

На основании сведений, полученных из «Истории развития ребенка» ф.112/у (выписок, заключений, исследований) и информации от родителей в каждой из групп изучались факторы наследственности (наличие у взрослых родственников и сибсов детей АтД, АР, БА, аллергической крапивницы и ангиоотёков, ПА и ПАН), анализировались сведения о заболеваниях родителей на момент планирования ребенка, данные акушерско-гинекологического анамнезов, течения беременности и родов, состояние здоровья и антропометрические

показатели при рождении и на первом году жизни, продолжительность грудного вскармливания, последовательность и сроки введения прикормов и их переносимость, наличие симптомов АТД и ГПА, а также особенности физического развития пациента вплоть до настоящего исследования. В исследовании изучались жалобы детей, наличие соматической патологии и коморбидных заболеваний, возраст возникновения первых эпизодов ПА и ПАН, фиксировались (поминутно) все симптомы острых реакций, их тяжесть, триггеры развития, число повторных эпизодов, количество вызовов СМП и госпитализаций, учитывалась назначаемая терапия, её эффективность и необходимость применения эпинефрина. Для получения информации о семье и возможных триггерах аллергических реакций в микроокружении ребёнка (жилищные условия, наличие домашних животных, вредные привычки в семье) была разработана анкета – опросник для родителей.

Клиническая оценка состояния здоровья ребенка складывалась из оценки объективного статуса пациента с применением общепринятых методов физикального обследования и антропометрических измерений, осуществлявшихся по общепринятым методикам. С помощью Программного средства ВОЗ для персональных компьютеров ANTRO (для детей в возрасте до 60 месяцев) и ANTRO PLUS (старше 60 месяцев) рассчитывалась величина Z-score для показателей: масса тела относительно роста, рост относительно возраста, индекс массы тела относительно возраста. Показатели индекса Z-score роста относили к нормальным в пределах  $\pm 2$  стандартных отклонений (SDS). Показатели индекса Z-score, характеризующих массу, считали нормальными, в пределах  $\pm 1$  SDS.

Лабораторные исследования выполнялись в ГАУЗ СО «ДГП№13» (зав. лабораторией Е.Н. Сиражева), в ЦНИЛ УГМУ (главный научный сотрудник – д.м.н., проф. В.В. Базарный), в ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр город Екатеринбург» (главный врач – д.м.н., проф. Я.Б.Бейкин), лабораторией «Хеликс» (зав. лабораторией – И.И. Скибо), в Центре патофизиологии, инфектологии и иммунологии Венского медицинского университета (г. Вена, Австрия) под руководством д.м.н., проф. Рудольфа Валенты (соглашение между ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ и Медицинским университетом г. Вены от 12.02.2016).

Общеклинические лабораторные исследования выполнены в клинико-диагностической лаборатории ГАУЗ СО «ДГП№13» с использованием стандартизированных методов и сертифицированного оборудования. Проводили стандартное лабораторное обследование, включавшее общий анализ крови с формулой, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, общий белок, билирубин (общий, прямой, непрямой) АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, амилаза, креатинин, мочевины, холестерин), а также обследование кала на яйца гельминтов (метод обогащения). Дополнительно определяли уровень витамина D (D (25(OH)D) хемилюминесцентным анализом на микрочастицах в сыворотке крови. По показаниям делали анализ сыворотки на антитела к глистно-паразитарным инвазиям, обследование методом ПЦР на герпес-вирусные инфекции (мазок из зева и антитела в сыворотке крови), микробиологическое



исследование ротовой полости (мазок из зева) в ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр город Екатеринбург» (зав. лабораторией микробиологии С.М.Розанова). Иммунологическое исследование проводилось методом случайной выборки там же (зав. лабораторией клинической иммунологии – д.б.н. Ю.Г. Лагерев). Определение содержания лейкоцитов, абсолютного содержания лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов в периферической крови осуществляли из образца цельной крови, взятой в пробирку с КЗЭДТА (Minicollect, 0,5 ml) с использованием автоматического гематологического анализатора BC 5380 (Mindray, Китай). Иммунофенотипирование основных субпопуляций лимфоцитов осуществлялось согласно протоколу Direct immunofluorescence staining of whole blood. 2002, (BDIS, США) на проточном цитофлюориметре Navios (Beckman Coulter) с использованием следующих моноклональных антител: BD Multitest™ (CD3-FITC/CD16+CD56-PE/CD45-PerCP/CD19-APC; CD3-FITC/CD8-PE/CD45-PerCP/CD4-APC) (BD BioSciences, США); CD3-FITC/HLA-DR+ (Ю Test, Immunotech, Франция). Для анализа набирали до 3000 лимфоцитов. Процент Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-киллеров/супрессоров, НК-клеток и активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) рассчитывался от всех лимфоцитов. Определение уровня сывороточных иммуноглобулинов класса А, М, G проводили методом радиальной иммунодиффузии в агаре по Mancini et al. (1965). Общий IgE в сыворотке крови определяли методом иммунохемилюминесценции на анализаторе Immulite 2000 (Siemens, Germany). Определение количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК): для оценки количества ЦИК использовали метод иммунопреципитации в 4% ПЭГ-6000 с последующей фотометрией на спектрофотометре СФ-2000. Для оценки НАДФ-Н2-оксидазной системы нейтрофилов использовали спонтанный и стимулированный НСТ-тесты. Компонентная диагностика аллергии на «Молочном чипе» («Milk Allergen Micro-Array (МАМА)», ImmunoCAP) и мультиплексное обследование на аллергочипе ISAC-112 (ImmunoCAP, Thermo Fisher Scientific/Phadia Uppsala, Швеция) были проведены в Центре патофизиологии, инфектологии и иммунологии на кафедре патофизиологии и аллергических исследований Венского медицинского университета (г. Вена, Австрия). Определение sIgE к экстрактам пищевых и респираторных аллергенов (ImmunoCAP, Phadia AB, Uppsala, Швеция), а также sIgG к Bet v1 проводились в лаборатории «Хеликс» (г. Москва). Результат исследования считался положительным при значении >0,1kU/L. Там же измеряли базовый уровень триптазы на твёрдофазной основе иммунофлюоресцентным и текущий показатель эозинофильного катионного белка [Direction for use 52-5296-EN/03. ImmunoCAP, ECP] хемилюминесцентным методом. Определение общего IgE в ротовой жидкости выполняли иммунохимическим анализом методом твердофазного гетерогенного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «АлкорБИО IgE» в ЦНИЛ ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Для выполнения анализа применяли комплекс, включающий планшетный иммуноферментный анализатор «Thermo Scientific» Multiskan GO (Япония); вошер Thermo Scientific Wellwash (Япония), шейкер-термостат Elmi (ST-3L), Латвия. Исследование уровня цитокинов проводили в ЦНИЛ ФГБОУ ВО УГМУ

Минздрава России в отделе общей патологии (главный научный сотрудник – д.м.н., проф. В.В.Базарный), определяли в периферической крови и ротовой жидкости IL-4, IL-13, эотаксин. Метод определения - мультипараметрический флуоресцентный анализ с применением магнитных микросфер (Xmap-технология, Luminex) и мультиплексного анализатора Luminex 200 с программным обеспечением xPONENT с использованием тест-систем: Procarta Plex Human Eotaxin Simplex, Procarta Plex Human IL-4 Simplex, Procarta Plex Human IL-13 Simplex; Invitrogen (eBioscience).

Инструментальные методы исследования (УЗИ органов брюшной полости, УЗИ желудка и пищевода, УЗИ почек, УЗИ щитовидной железы; ЭКГ, ЭхоЭКГ, ФВД с бронхолитической пробой и физической нагрузкой) выполнялись по показаниям в отделении функциональной диагностики ГАУЗ СО «ДГП№13» (зав. отделением – к.м.н. О.В. Марфицына), консультации специалистов проводились по показаниям (оториноларинголог, пульмонолог, дерматолог, эндокринолог, гастроэнтеролог и др.) в консультативно-педиатрическом отделении (зав. отделением Е.М. Танкова) и в отделении восстановительного лечения (зав. отделением А.Н. Староверова) в ГАУЗ СО «ДГП№13». Все проведённые в работе исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Объем и виды проведённых исследований

Наименование исследования	Число обследованных детей	Число единиц информации
1. Анкета по пищевой аллергии и пищевой непереносимости (26 учётных признака)	2400	62400
2. Клинический осмотр (однократный)	1115	7805
3. Клинический осмотр (плановый – 4 раза/год в течение 3 лет)	260	3120
<b>Общеклинические лабораторные исследования</b>		
1. Общий анализ крови (27 показателей)	260	42120
2. Общий анализ мочи (14 показателей)	260	10920
3. Кал на яйца гельминтов (методом обогащения)	260	780
4. Антитела к глистно-паразитарным инвазиям (5 показателей)	132	660
5. Биохимический анализ крови (12 показателей)	193	2316
6. Витамин D (25(OH)D)	113	232
7. Микробиологическое исследование (мазок из зева на микрофлору)	115	2415
8. Мазок из зева (ПЦР) на вирусы рода герпеса (5 данных)	116	580
Функциональные методы: ЭКГ, ЭхоЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, УЗИ желудка и пищевода, УЗИ почек, УЗИ щитовидной железы, ФВД с бронхолитической пробой (по показаниям)	260	780
<b>Аллергологические и иммунологические исследования</b>		
1. Кожные тесты (с 47 аллергенами)	709	33323
2. Общий IgE (кровь)	260	322
3. Общий IgE (ротовая жидкость)	96	96
4. Триптаза	112	112
5. Эозинофильный катионный протеин	260	271
6. Определение sIgE (ImmunoCap)	260	1754
7. Определение sIgG (ImmunoCap)	173	173
8. Аллергочип (ISAC-112) со 112 молекулами аллергенов	106	11872
9. Аллергочип («Молочный чип») на 52 компонента	56	2912
10. Развернутая иммунограмма (28 показателей)	89	2492
11. Цитокины (IL-4, IL-13, эотаксин) в сыворотке крови	68	136
12. Цитокины (IL-4, IL-13, эотаксин) в ротовой жидкости	68	136
ВСЕГО:		187.727

На IV этапе происходило формирование десенсибилизации и вторичной толерантности к пище. Назначалась аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) для пациентов с ОАС и велось трёхлетнее динамическое наблюдение за пациентами, перенёвшими системные реакции в анамнезе.

- Проведение АСИТ аллергеном Staloral «Аллерген пыльцы березы» в группе детей, имевших локальные реакции на растительную пищу (n=134), было начато, имея положительный опыт зарубежных исследований [Incovaia С., 2017; Allergen immunotherapy guidelines (Part 2.), 2017]. Лечение проводилось согласно

инструкции. Оценивалась эффективность терапии на симптомы перекрестной ПА и респираторные проявления, а также потребность в фармакологических препаратах. Сравнение велось с детьми из группы сравнения ( $n=50$ ), также получивших АСИТ. Ежегодно лечение начиналось в январе и заканчивалось после окончания цветения берёзы (в июне). Дети осматривались перед АСИТ, во время и после АСИТ, т.е. не менее 4 раз в год на протяжении 3-х лет.

- динамическое наблюдение пациентов с системными реакциями на пищу ( $n=76$ ) проходило в течение 3-х лет. Пациентов вели на индивидуальной элиминационной диете с заменой причинно-значимых пищевых аллергенов на альтернативные продукты до достижения клинической ремиссии и десенсибилизации с учетом возрастных энергозатрат и потребности в белках, жирах и углеводах для каждого с последующим введением в рацион исключённых продуктов в соответствии с научными рекомендациями [Leonard S.A., 2015; Venter, C., 2016; ФКР по ПА, 2018; Worm M, 2021]. Проводился контроль клинических симптомов и лабораторных показателей (уровня sIgE к причинно-значимому (-ым) аллергену (-ам)). Задачей данного этапа было – повышение порога чувствительности к аллергенной пище (десенсибилизация ребёнка) и попытка восстановления полноценного рациона питания, характерного для данного возраста. Дети осматривались не менее 4-х раз в год (в среднем каждые 3 месяца) для контроля клинических симптомов, оценке физического развития и коррекции рациона. Плановое общеклиническое и аллергологическое обследования проводились не реже чем 1 раз в 6 месяцев, а по показаниям – чаще.

По окончании АСИТ и трёхлетнего динамического наблюдения подводились индивидуальные и групповые итоги по формированию десенсибилизации и вторичной толерантности к причинно-значимой пище в группах исследования.

При создании первичных баз данных применяли редактор Excel 2010 (Microsoft, США). Для описания выборочного распределения количественных признаков использовали показатели медиана (Me), верхний (Q1) и нижний квартили (Q3) (интерквартильный размах), среднее значение (M) и среднеквадратическое отклонение ( $\sigma$ ). Качественные признаки выражались через проценты с расчетом 95% доверительного интервала. Сравнение групп по качественному бинарному признаку проводили путем анализа таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона или критерия Z с поправкой Йейтса. Двухвыборочный критерий Уилкоксона (критерий Манна-Уитни) применялся для оценки различий между двумя выборками по признаку, измеренному в количественной или порядковой шкале. Малые величины рассчитывались критерием Фишера. Выявление линейной зависимости между изучаемыми явлениями проводили методом корреляционного анализа, высчитывая коэффициент корреляции Спирмена. Сравнение исследуемых факторов в группах проводилось расчетом показателя «отношения шансов» (ОШ) с расчетом 95% доверительного интервала (95% ДИ). Линейные уравнения регрессии «Y» прогноза были рассчитаны методом пошаговой линейной регрессии с пошаговым исключением незначимых переменных с помощью пакета «анализ данных» Excel Windows 2010. Различия считали статистически значимыми при уровне вероятности  $p<0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с **первой** задачей исследования было проведено анкетирование в ДООУ г.Екатеринбурга (n=5000). Из пяти тысяч анкет вернулась 2461 анкета, 61 анкета была заполнена некорректно и выбыла из дальнейшего анализа. В результате обработки 2400 анкет (рис.3) были получены данные по распространённости пищевой гиперчувствительности и ПАН у детей г. Екатеринбурга.

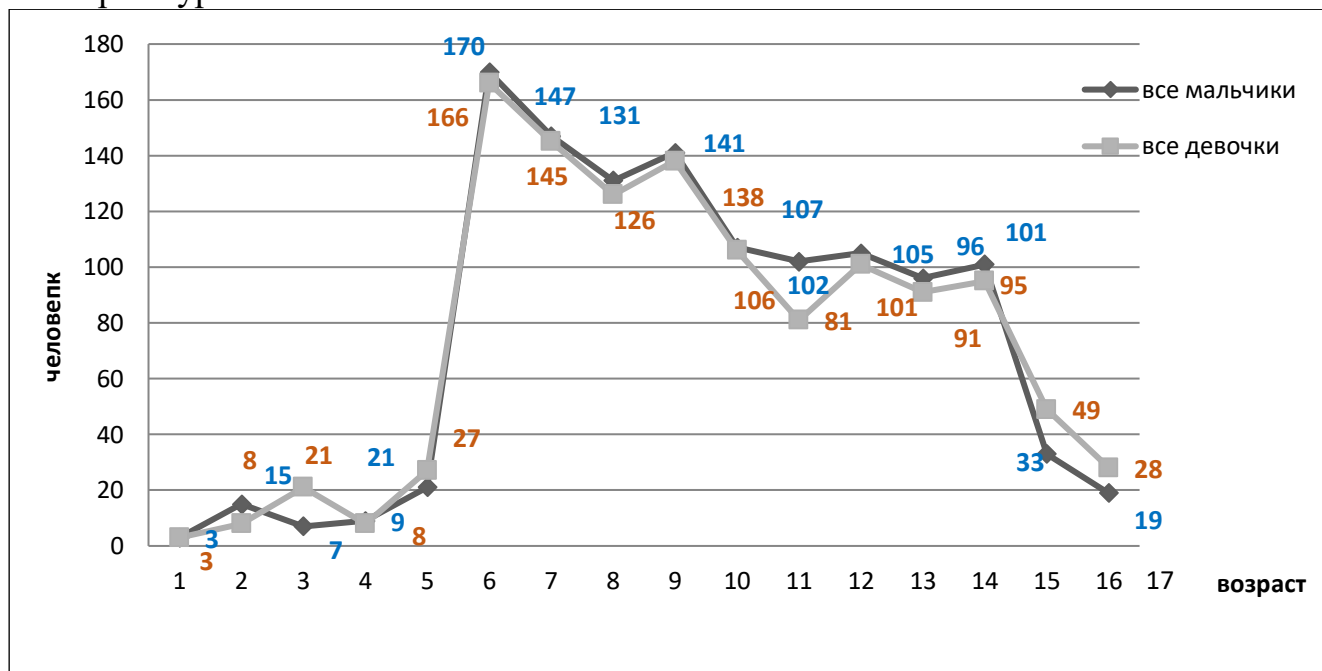


Рис.3 – Общее количество детей, о которых были получены сведения при анкетировании их родителей (n=2400)

По данным официальной статистики (МЗ СО) на 1 января 2020 года число детского населения города Екатеринбурга составляло 317 тысяч человек, т.е. нами были получены анамнестические данные по 0,76% (n=2400) детей популяции города. Различную гиперчувствительность к пище у своих детей отметили 21,79% респондентов, в то время как анафилактические реакции на продукты прослеживались у 0,96 % детей, т.е. экстраполируя данные на детскую популяцию всего города, можно прогнозировать высокую вероятность развития тяжёлых системных реакций на продукты ~ у 3043 детей.

По данным, полученным из анкет, у 82,61% детей с ПАН установлены аллергические заболевания: БА у 52,17%, аллергическая крапивница - у 65,22%, АР - у 69,57%, АтД – у 26,09%, многие имели два и более атопических заболевания. Тяжесть системных реакций была обусловлена наличием, в первую очередь, БА. Из детей, переносивших ПАН, единичный эпизод имел место у 21,73% детей, остальные пациенты переносили по два (13,04%), три (4,31%), четыре (8,70%), пять (13,4%) и более (38,82%) эпизодов анафилаксии на причинно-значимую пищу. Вызов СМП осуществлялся в 89% случаев острой аллергической реакции (в среднем 1,6 раз в год/чел.). Анафилактические реакции на отдельные продукты зафиксированы: на коровье молоко – у 0,3% детей и, вероятно, могут быть ~ у 951 детей города; на куриное яйцо – у 0,12% (~ у 380

детей); на косточковые фрукты – у 0,12% (~ у 380 детей); на рыбу – у 0,08% (~ у 254 детей); на пшеницу – у 0,08% (~ у 254 детей); на орехи – у 0,08% (~ у 254 детей); на рис – у 0,04% (~ у 127 детей); на горох – у 0,04% (~ у 127 детей). Другие продукты, как триггеры ПАН, по данным анкет оказались менее значимы. Таким образом, была установлена распространённость пищевой гиперчувствительности и ПАН у детей г. Екатеринбурга

В соответствии с дизайном и **второй** задачей исследования, изучение клинико-патогенетических основ формирования локальных проявлений ПА проводилось при сравнении детей из группы с ОАС (n=134) с детьми из группы сравнения (n=50). У всех пациентов с **локальными** проявлениями были жалобы на ОАС (табл.3). Местные симптомы в полости рта возникали после употребления свежих овощей (морковь, помидоры, сельдерей), фруктов (яблоко, персик, вишня, черешня, груша и др.) или орехов (фундук) сразу или спустя 5-10 минут после контакта аллергена со слизистой оболочкой губ и ротовой полостью и, как правило, самостоятельно купировались. У 84,21% (n=64) пациентов отмечались эпизоды выраженной ангиоотека слизистой оболочки полости рта, требовавшие приёма не только антигистаминных препаратов, но и вызова бригады СМП и введения ГКС.

Таблица 3 – Наиболее частые симптомы орального аллергического синдрома (n=134)

Симптомы орального аллергического синдрома (ОАС)	Группа с ОАС	
	абс.	%
зуд слизистой оболочки полости рта	134	100,00
зуд в глотке	58	43,28
отёк губ, языка, мягкого нёба или глотки	46	34,33
ощущение «комка в горле»	30	22,39
гиперсаливация	17	12,69
зуд в ушах	14	10,45
дисфония	14	10,45
покалывающая боль слизистой оболочки полости рта	7	5,22

Локальные проявления ПА в виде ОАС, как правило, возникают у пациентов в результате первичной сенсибилизации к ингаляционным растительным аллергенам и усиливаются при росте степени пыльцевой сенсибилизации [Valenta R., 2018].

На основании сведений, полученных из «Истории развития ребенка» ф.112/у и от родителей, после установления достоверных различий с группой сравнения ( $p < 0,05$ ) был составлен клинический «портрет» пациента с локальными проявлениями перекрестной ПА. Так, дети с ОАС имеют ряд неблагоприятных факторов, способных программировать и формировать сезонную респираторную аллергию с сопутствующими локальными проявлениями ПА, это: отягощенный наследственный анамнез по атопии (90,30% против 78,00%,  $p = 0,050$ ); пищевую аллергию на белки коровьего молока (АБКМ) (52,99% против 34,00%,  $p = 0,033$ ),

высокую сенсibilизацию к  $\beta$ -лактоглобулину коровьего молока ( $p=0,049$ ), клиническую необходимость введения смесей высокого гидролиза (ВГС) (17,16% против 4,00%,  $p=0,038$ ), аллергию на свежие фрукты (50,74% против 24,00%,  $p=0,002$ ), аллергию на яблоки (35,07% против 14,00%,  $p=0,009$ ) и орехи (20,15% против 6,00%,  $p=0,024$ ) в раннем детском возрасте, недостаточную обеспеченность или дефицит витамина D (25(OH)D) (39,62% против 16,67%,  $p=0,033$ ), частые проявления круглогодичного аллергического ринита (61,94% против 42,00%,  $p=0,024$ ) по причине частого проживания вместе с животными (46,27% против 28,00%,  $p=0,038$ ). Было рассчитано отношение шансов (ОШ) формирования у пациента локальных проявлений ПА (исследовались дети обеих сравниваемых групп ( $n=184$ ), проверялось более 30 факторов). *Факторами риска явились: АБКМ (ОШ 2,2; 95%ДИ [1,11; 4,30],  $p<0,03$ ); аллергия к свежим фруктам (ОШ 3,3; 95% ДИ [1,57; 6,78],  $p<0,00$ ), аллергия к яблоку (ОШ 3,3; 95%ДИ [1,38; 7,95],  $p<0,01$ ), и аллергия к орехам (ОШ 3,9; 95%ДИ [1,14; 13,68],  $p<0,03$ ) в раннем детском возрасте; вскармливание ВГС по причине АБКМ (ОШ 4,9; 95%ДИ [1,13; 21,94],  $p<0,04$ ).* Другие анамнестические данные прямой статистически значимой связи на формирование локальных проявлений ПА не имели. По объективным показателям, физическому развитию детей и результатам общеклинических и инструментальных исследований также не было выявлено достоверных различий между детьми с ОАС и группой сравнения ( $p>0,05$ ). Дальнейший поиск клинических и патогенетических основ формирования симптомов перекрестной ПА определил важность проведения иммунологического и аллергологического исследований.

Было установлено, что при нормальных референсных значениях дети с ОАС имели базовый уровень триптазы достоверно выше, чем дети из группы сравнения ( $p=0,023$ ). Локальные симптомы у детей с ОАС формировались на фоне снижения в сыворотке крови детей относительного ( $p=0,001$ ) и абсолютного количества ( $p=0,016$ ) CD3+CD8+ лимфоцитов. Корреляционный анализ, проведённый при помощи рангового коэффициента Спирмена, у детей с ОАС выявил по шкале Чеддока высокие положительные связи между IL-4 и эозинофильным катионным белком ( $r=0,72$ ,  $p<0,05$ ) в сыворотке крови. Установленные взаимосвязи свидетельствуют, что у детей с локальными симптомами ПА снижение числа CD3+CD8+ лимфоцитов на фоне T2 воспаления способствует продолжительной активации иммунной системы и более быстрому формированию полисенсibilизации и полиаллергии.

В соответствии с **третьей** задачей проведённое аллергологическое обследование на мультиплексной панели подтвердило 100% сенсibilизацию детей с ОАС к мажорному аллергену березы (Bet v1) и наличие у пациентов сенсibilизации к PR-10 протеинам. Была установлена высокая частота сенсibilизации к пыльцевым молекулам деревьев из семейства Fagales, являющихся белками-гомологами Bet v1: у 65,00% к ольхе (Aln g1): 0,6 [0,00; 1,75] ISU-E и у 67,5% к орешнику (Cor a 1.0101): 0,8 [0,00; 3,25] ISU-E. Основными пищевыми аллергенами при ОАС стали фундук (Cor a1.0401) – у 87,5%, яблоко (Mal d1) – у 85,5%, персик (Pru p1) – у 70,0%, арахис (Ara h8) - у 67,5% (рис.4).

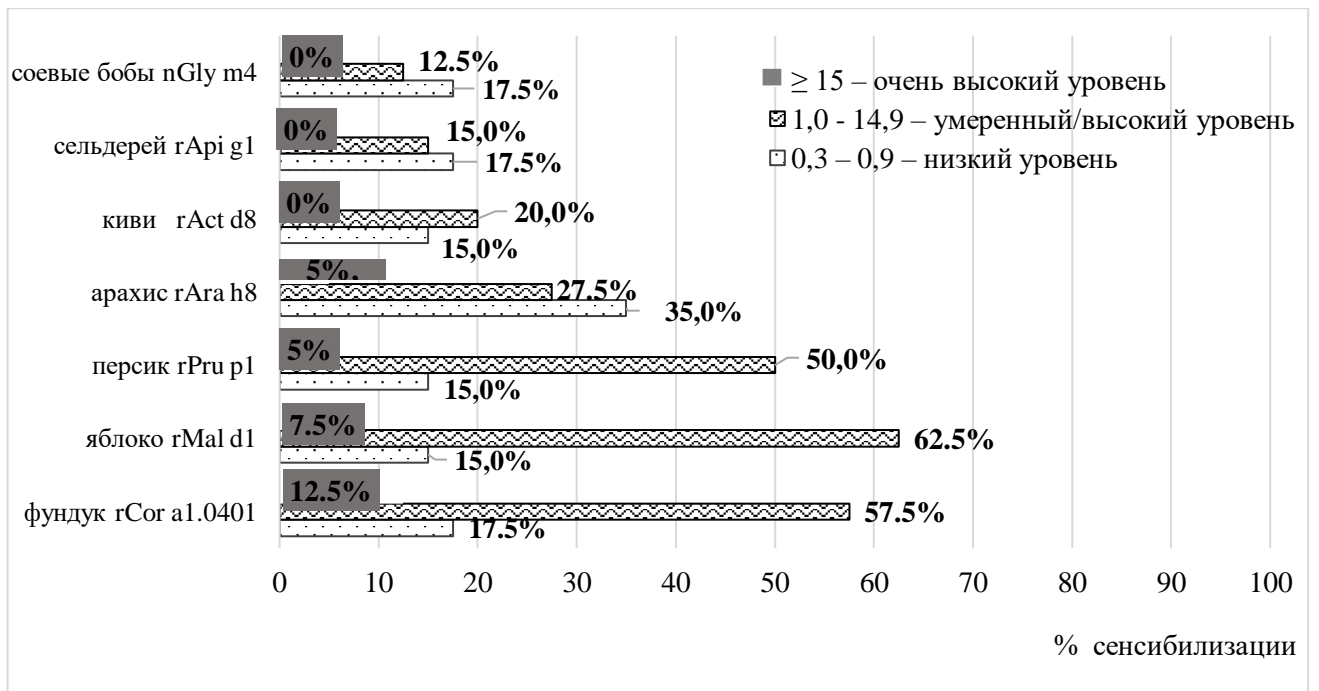


Рисунок 4 – Уровень и частота сенсibilизации к перекрестно-реагирующим компонентам овощей и фруктов (PR-10 протеинам) на мультиплексной панели аллергочип (ISAC-112) у пациентов с локальными проявлениями перекрестной пищевой аллергии в ISAC единицах (ISU-E): <0,3 – необнаруживаемый уровень; 0,3 – 0,9 – низкий; 1,0 - 14,9 – умеренный/высокий; ≥ 15 – очень высокий уровень.

Корреляционный анализ установил высокие положительные связи между PR-10 протеинами по наличию sIgE, выявляемых на мультиплексной панели ISAC-112 внутри группы детей с ОАС (рис.5), что полностью согласуется с ранее установленными взаимосвязями в этой группе белков [WAO-ARIA-GA2LEN, 2020].

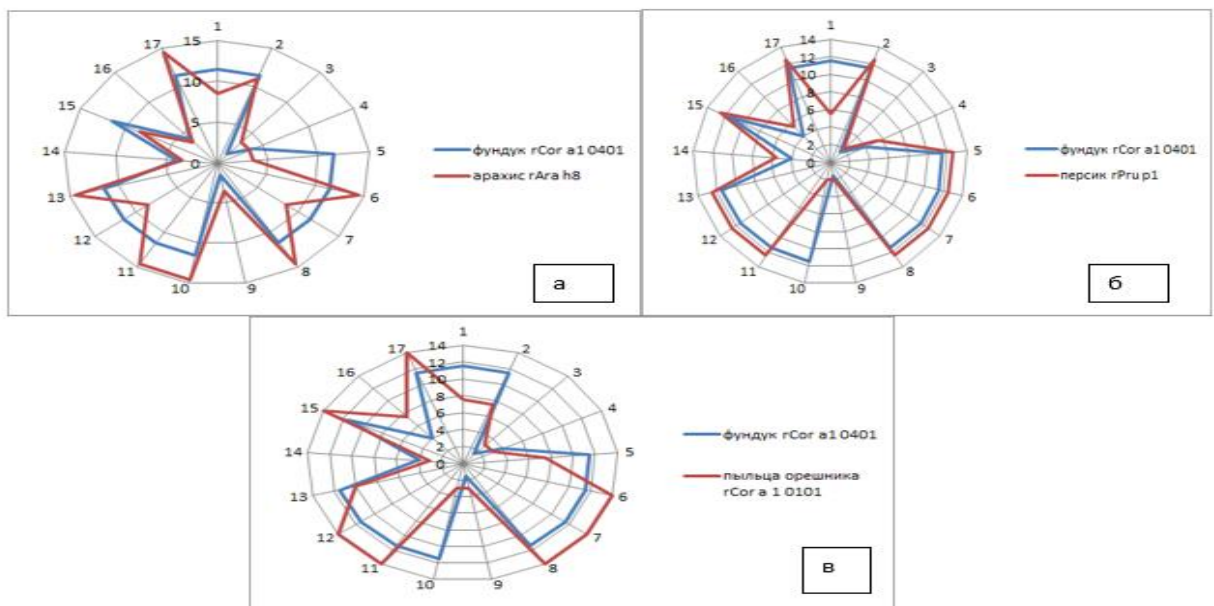


Рисунок 5 – Корреляционная связь, установленная при помощи рангового коэффициента Спирмена, внутри группы детей с локальными проявлениями пищевой аллергии: между sIgE к молекуле фундука (Cor a1.0401, ISU-E) и sIgE к молекуле арахиса (Ara h8, ISU-E),  $r=0,75$  ( $p<0,05$ ) (а); между sIgE к молекуле

фундука (Cor a1.0401, ISU-E) и sIgE к молекуле персика (Pru p1, ISU-E),  $r=0,76$  ( $p<0,05$ )(б); между sIgE к молекуле фундука (Cor a1.0401, ISU-E) и sIgE к молекуле пыльцы орешника (Cor a1.0101, ISU-E),  $r=0,71$  ( $p<0,05$ ) (в) на мультиплексной панели ISAC-112.

Отмечено, что 25,37% ( $n=34$ ) пациентов из группы с ОАС, имевших клинические симптомы с ангиоотёком ротовой полости и крапивницей, были сенсibilизированы не к PR-10 протеинам, а к другим молекулам растительных белков: к белкам хранения фундука (Cor a 9,  $n=2$ ), к белкам хранения грецкого ореха (Jug r1, Jug r2,  $n=11$ ), к белкам хранения арахиса (Ara h 1-3,6  $n=11$ ), к цистеинпротеазе и кивеллину киви ( $n=7$ ) или к белкам переносчикам липидов (LTP) (Jug r3,  $n=4$ ; Cor a8,  $n=2$ ). У детей с ОАС были обнаружены высокие корреляционные связи между sIgE к белкам хранения арахиса: между sIgE к Ara h1, ISU-E и sIgE к Ara h6, ISU-E,  $r=1,00$  ( $p < 0,05$ ); между sIgE к Ara h2, ISU-E и sIgE к Ara h6, ISU-E,  $r=0,73$ , ( $p<0,05$ ). Упоминание об одномоментной сенсibilизации пациентов к нескольким белкам хранения арахиса есть в согласительном документе по молекулярной диагностике аллергии [WAO-ARIA-GA2LEN, 2020].

По спектру сенсibilизации установлено, что дети с ОАС быстрее формировали поливалентную сенсibilизацию, чем дети из группы сравнения (68,00% против 19,00%,  $p=0,001$ ) и сопутствующую респираторную аллергию. В первую очередь за счёт повышения уровня sIgE к утероглобину кошки (Fel d1) у 65,0% ( $p=0,001$ ), Me [Q1; Q3]: 2,3 [0,0; 11,25] ISU-E, что полностью подтвердило жалобы и анамнез детей. Сенсibilизация к другим пищевым и ингаляционным молекулам у детей с ОАС была единичной и имела диагностическое и клиническое значение только для конкретного больного.

На основании представленных сведений с учетом данных и результатов исследований детей обеих сравниваемых групп ( $n=184$ ) было рассчитано линейное уравнение регрессии «Вероятности формирования орального аллергического синдрома» (1) с эффективностью математической модели прогноза 90,0%.

При решающем правиле  $Y<0,6$  у ребенка с высокой вероятностью можно прогнозировать развитие ОАС:

$$\mathbf{Y = 0,691 - 0,501 \times A1 - 0,198 \times A2 - 0,122 \times A3} \quad (1)$$

где A1 – гастроинтестинальные симптомы или высыпания на коже на яблоко (0 или 1);  
A2 – гастроинтестинальные симптомы или высыпания на коже на орехи (0 или 1);  
A3 – гастроинтестинальные симптомы или высыпания на коже на грушу (0 или 1).

*Таким образом, были установлены и проанализированы клико-патогенетические основы формирования острых локальных проявлений ПА и получена возможность их прогнозирования.*

Далее были изучены клико-патогенетические основы формирования системных проявлений ПА (решение четвертой задачи исследования). Группа пациентов с ПАН ( $n=76$ ) сравнивалась с пациентами с локальными проявлениями ПА ( $n=134$ ). В ходе углубленного изучения первичной документации «Истории развития ребенка» ф.112/у и её анализа, анкетирования и интервьюирования



родителей нами были установлены причины и триггеры, которые способствуют формированию ПАН у детей.

На момент включения в исследование у всех пациентов (100%, n=76) с ПАН в анамнезе были эпизоды анафилаксии на продукты питания, требовавшие вызова СМП и госпитализации в круглосуточный стационар. Некоторые дети нуждались в реанимации и госпитализировались в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Большинство пациентов перенесли по 2-3 и более эпизодов ПАН, и им было показано прецизионное медицинское обследование для установления всех причинно-значимых аллергенов и возможных триггеров, способствующих повторным системным реакциям на продукты питания. Замечено, что у некоторых детей в момент ПАН кожных симптомов не возникало совсем (22%), а анафилаксия проявлялась симптомами поражения нервной и пищеварительной систем, а также жизнеугрожающими нарушениями со стороны бронхов и сердца. На рисунке 6 представлены клинические симптомы, возникавшие в момент анафилаксии у детей (n=76).

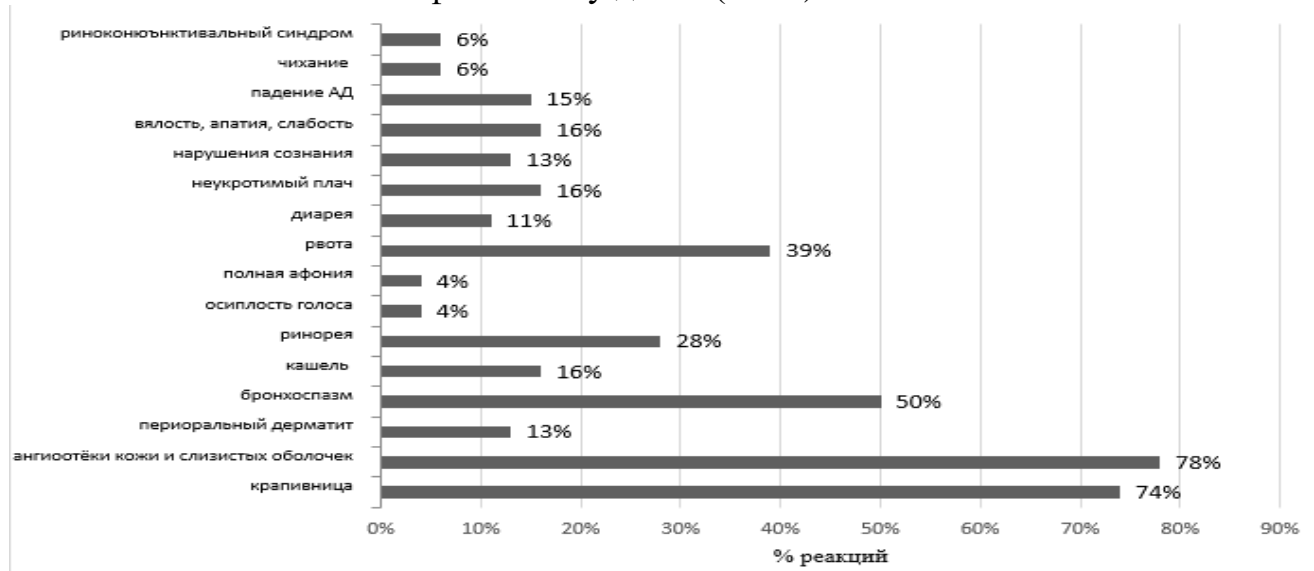


Рисунок 6 – Клинические симптомы пищевой анафилаксии у детей с системными проявлениями пищевой аллергии (n=76).

После анализа данных из «Истории развития ребенка» ф.112/у, информации от родителей, исследований, выписок из стационаров и результатов общеклинических, аллергологических и иммунологических обследований при достоверных различиях ( $p < 0,05$ ) с детьми из группы с локальными проявлениями ПА были установлены характерные особенности детей с ПАН: их сибсы реже были здоровы (10,53% против 33,58%,  $\chi^2 = 11,74$ ,  $p = 0,000$ ), матери на момент родов были старше по возрасту  $29,84 \pm 5,21$  лет ( $p = 0,010$ ), беременность матерей протекала в большом проценте случаев на фоне анемии (32,89% против 13,43%,  $\chi^2 = 12,64$ ,  $p = 0,001$ ), дети чаще были рождены оперативным путем (52,63% против 35,82%,  $\chi^2 = 4,80$ ,  $p = 0,026$ ) с тугим обвитием пуповины (14,47% против 0%,  $p = 0,010$ ) или с сочетанной гипоксией (7,89% против 0%,  $p = 0,010$ ) или с респираторным дистресс-синдромом (6,58% против 0%,  $p = 0,010$ ); значительно чаще формировали аллергию к БКМ (96,05% против 52,99%,  $p = 0,0001$ ) и развивали острые аллергические симптомы уже при первом докорме молочной смесью

(67,11% против 23,13%,  $\chi^2=40,92$ ,  $p=0,000$ ), в том числе в родильном доме (9,21% против 0%,  $p=0,002$ ) в виде рвоты и поперхивания (2,99% против 0%,  $p=0,016$ ), острой аллергической крапивницы (6,58% против 0%,  $p=0,011$ ) или ПАН (9,21% против 0%,  $p=0,002$ ); и в течение первого года жизни имели острые аллергические реакции на продукты (68,32% против 14,92%,  $\chi^2=6,24$ ,  $p=0,00001$ ), быстро формировали аллергию на куриное яйцо (52,63% против 23,68%,  $p=0,0001$ ), распространённый АтД со среднетяжёлым течением (23,68% против 11,19%,  $\chi^2=14,31$ ,  $p=0,028$ ), проявления ГПА (76,32% против 43,28%,  $p=0,0001$ ), что требовало введения не только ВГС сывороточных белков и казеина (11,84% против 1,49%,  $p=0,002$ ), но и аминокислотных формул (35,53% против 0,75%,  $p=0,00001$ ). В дальнейшем пациенты с системными проявлениями ПА достоверно чаще, чем дети с локальными проявлениями ПА имели более трёх аллергических заболеваний (100%,  $p=0,0000$ ), развивали рецидивирующую аллергическую крапивницу (78,95% против 28,36%  $p=0,0000$ ), рецидивирующие локальные ангиоотёки (75,00% против 47,76%,  $\chi^2=14,05$ ,  $p=0,0002$ ) и ПАН (100%,  $p=0,0000$ ).

Дети с системными проявлениями ПА имели гипогаммаглобулинемию раннего детского возраста (21,05% против 0,76%,  $p=0,0001$ ) и частые респираторные инфекции (23,68% против 10,45%,  $p=0,004$ ), которые приводили к быстрому присоединению симптомов свистящего дыхания в возрасте  $13,12 \pm 1,70$  месяцев ( $p=0,0001$ ), формированию БА в  $14,51 \pm 2,62$  месяцев ( $p=0,005$ ), а также респираторных симптомов сезонной аллергии в  $20,72 \pm 2,67$  месяцев ( $p=0,0001$ ). У пациентов с системными проявлениями ПА достоверно чаще, чем у детей с локальными симптомами, выявлялась гипертрофия небных миндалин (15,79% против 5,22%,  $p=0,021$ ), гиперреактивность дыхательных путей (68,42% против 20,15%,  $p=0,0001$ ), острые бронхиты с бронхообструктивным синдромом, повторяющиеся эпизоды (63,16% против 20,15%,  $p=0,0001$ ) и перенесённая внебольничная пневмония (13,16% против 2,99%,  $p=0,008$ ). Данные заболевания свидетельствуют о снижении противоинфекционной защиты у детей с ПАН и склонности к развитию рекуррентных заболеваний, что влияет на формирование более тяжёлых форм респираторной и ПА.

Проведенное стандартное иммунологическое обследование показало, что у пациентов с системными проявлениями ПА достоверно повышено количество лимфоцитов с фенотипом CD3+CD4+, как в относительных ( $p=0,000$ ), так и в абсолютных значениях ( $p=0,010$ ) и абсолютное число ТНК-клеток (CD3+CD16+CD56+) ( $p=0,000$ ) при статистически значимом снижении уровня иммуноглобулинов всех классов: IgA ( $p=0,034$ ), IgM ( $p=0,000$ ), IgG ( $p=0,006$ ) по сравнению с детьми с локальными проявлениями ПА ( $p<0,05$ ). При нормальных референсных значениях показателей общего анализа крови дети с системными проявлениями ПА имели достоверно более высокое количество эозинофилов ( $p=0,0001$ ), лимфоцитов ( $p=0,0001$ ), моноцитов ( $p=0,0001$ ) и тромбоцитов ( $p=0,0001$ ) крови при достоверно более низких показателях количества эритроцитов ( $p=0,025$ ), гемоглобина ( $p=0,0001$ ), гематокрита ( $p=0,010$ ), чем дети с локальными проявлениями ПА. Выявленное обстоятельство свидетельствует о важной патогенетической роли клеточного звена иммунитета (система врождённого иммунитета) у больных с системными проявлениями ПА.

Безусловно, возникновению аллергических реакций предшествует активация лимфоцитов с фенотипом CD3+CD4+, которые по средством цитокинов, хемокинов и фактора активации тромбоцитов (platelet-activating factor) привлекают в кровь и ткани другие клетки (тучные клетки, моноциты, макрофаги, эозинофилы), а также тромбоциты, участвующие в системных реакциях [Valenta R. 2015; Есакова Н.В., 2017]. Обнаруженные в сыворотке крови высокие уровни эозинофильного катионного белка у детей с ПАН ( $p=0,000$ ) свидетельствуют об активации эозинофилов у детей изучаемой группы. Найденная высокая корреляционная связь между эотаксином эозинофилов в ротовой жидкости и триптазой сыворотки крови ( $r=0,77$ ,  $p<0,05$ ) у детей с системными проявлениями ПА доказывает иницирующую роль локальных иммунных реакций, происходящих в ротовой полости, в появлении последующих системных проявлениях. Высокая корреляционная связь между эозинофилами крови (мкл) с IgE в сыворотке крови ( $r=0,71$ ,  $p<0,05$ ) согласуется с имеющимися данными о T2 типе аллергического воспаления при ПАН у детей [Muraro A., 2021].

После изучения клиничко-анамнестических данных, проведения общеклинических и иммунологических исследований было рассчитано отношение шансов (ОШ) формирования тяжёлых проявлений ПА (исследовались все дети, включенные в исследование ( $n=260$ ), проверялось более 40 факторов). Факторами риска ПАН явились: кесарево сечение (ОШ 1,8; 95% ДИ [1,02; 3,01],  $p<0,05$ ), развитие аллергических реакций на пищу по немедленному типу (ОШ 3,3; 95%ДИ [1,47; 7,39],  $p<0,05$ ), анемия матери во время беременности (ОШ 3,5; 95%ДИ [1,83; 6,57],  $p<0,05$ ), аллергические заболевания у сибсов (ОШ 4,8; 95%ДИ [2,04; 11,18],  $p<0,05$ ), наличие АтД (ОШ 3,7; 95%ДИ [1,77; 7,68],  $p<0,05$ ), АБКМ (ОШ 7,8; 95%ДИ [4,31; 14,24],  $p<0,05$ ), клиническая необходимость введения аминокислотных смесей (ОШ 100,8; 95%ДИ [13,37; 760,67],  $p<0,05$ ). Лабораторные данные и такие факторы, как наследственность по атопии, гипоксия ребенка в родах, прикладывание к груди в родильном зале и другие, статистически значимой связи с формированием ПАН не показали (рис.7).

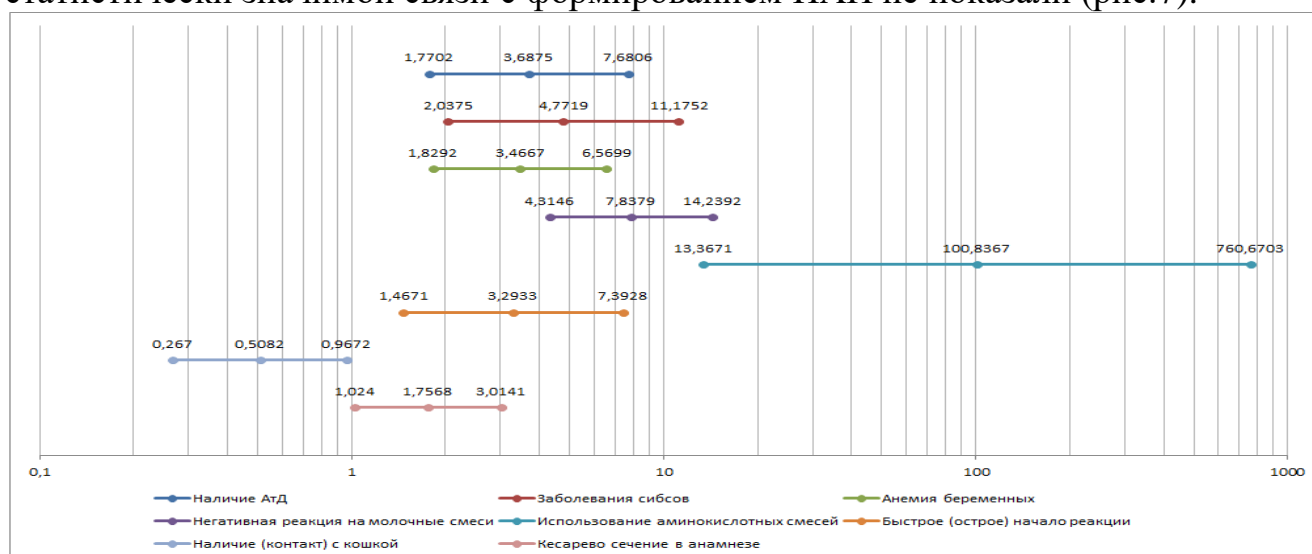


Рисунок 7 – Оценка отношения шансов с 95% доверительным интервалом для факторов, способных влиять на исход – формирование системных проявлений при пищевой аллергии.

Известно, что IgE-зависимые реакции не могут происходить без предшествующей сенсibilизации. В соответствии с пятой задачей было проведено молекулярное обследование детей с ПАН на мультиплексной панели (ISAC-112, ImmunoCap), которое в 100% случаев подтвердило IgE-опосредованную аллергию и установила сенсibilизацию к молекуле (-ам) пищевого (-ых) аллергена (-ов), вызвавшего (-их) системную аллергическую реакцию у детей (рис. 8).

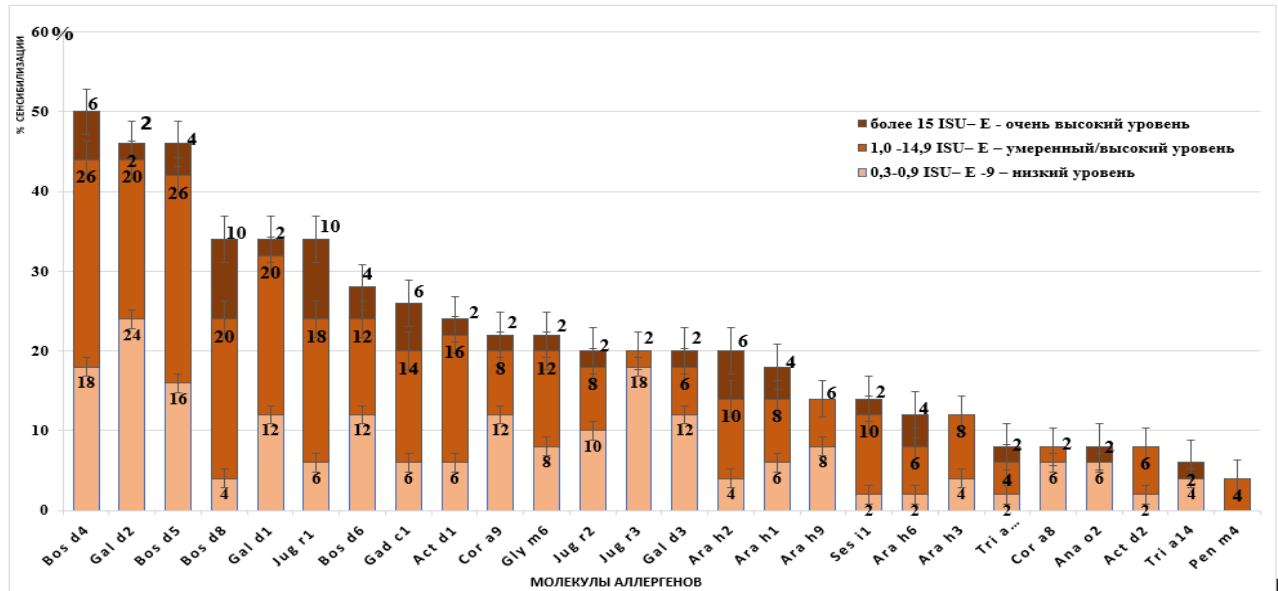


Рисунок 8 – Уровень sIgE антител к главным компонентам пищевых аллергенов на панели алергочип (ISAC-112) у пациентов, переносивших системную пищевую аллергию (n=60) в стандартизованных ISAC единицах (ISU-E): <0,3 – не обнаруживаемый уровень, 0,3 – 0,9 – низкий уровень; 1,0 - 14,9 – умеренный/высокий; ≥ 15 – очень высокий уровень.

В нашем исследовании самым частым триггером ПАН оказались БКМ. Клинические симптомы ПАН на БКМ переносили 40 детей (52,63%) из группы (n=76), сенсibilизация к БКМ была доказана у каждого из 40 человек. Заметим, что 88,16% (n=67) детей имели острые аллергические реакции на БКМ, подтверждённые повышенным уровнем sIgE к молочным протеинам. Анафилактические реакции вызывали сывороточные белки ( $\alpha$ -лактальбумин,  $\beta$ -лактоглобулин) или казеиновая фракция или их сочетание. У больных, переносивших ПАН на БКМ уровень sIgE (Bos d4, Bos d5, Bos d8, Bos d6) варьировал в большом диапазоне: Bos d4 (0,00 [0,00; 1,09] min – max: 0,00-38,00); Bos d5 (0,00 [0,00; 1,38], min – max: 0,00-27,00); Bos d8 (0,00 [0,00; 1,15], min – max: 0,00-27,00); Bos d6 (0,00 [0,00; 0,67], min – max: 0,00-28,00). В ранее опубликованном отечественном исследовании было показано, что при обследовании детей, перенёсших анафилаксию на БКМ, сенсibilизация к молочным протеинам выявляется у всех пациентов [Есакова Н.В., 2014], что полностью согласуется с нашими данными. Достоверные различия в сенсibilизации к БКМ были выявлены между группами, как к экстракту коровьего молока (p=0,018, ImmunoCap), так и к его отдельным молекулам - к  $\alpha$ -лактальбумину (p=0,041, ImmunoCap). При обследовании на мультиплексных



Исследования на панели «Milk Allergen Micro-Array (МАМА)» выявили детей с высокой и низкой вероятностью формирования вторичной толерантности к БКМ и прогностически определили риски возникновения повторных реакций на молочные протеины, в том числе и системных, у каждого обследованного пациента. Корреляционный анализ выявил высокие по шкале Чеддока положительные корреляционные связи между sIgE к молекуле казеина (Bos d8, ISU-E) и sIgE к молекуле  $\beta$ -лактоглобулина (Bos d5, ISU-E) ( $r=0,78$ ,  $p<0,05$ ). Наши данные подтверждаются экспертным мнением о наличии одномоментной сенсibilизации к нескольким БКМ [Hochwaliner H., 2014; Petersen T.H., 2018]. Были также установлены высокие положительные корреляционные связи между sIgE к молекуле сывороточного альбумина коровы (Bos d6) со sIgE к молекуле сывороточного альбумина кошки (Fel d2), ( $r=0,80$ ,  $p<0,05$ ) и со sIgE к молекуле сывороточного альбумина собаки (Can f3) ( $r=0,77$ ,  $p<0,05$ ), что объясняет быстрое формирование респираторной аллергии к аллергенам животных у наших пациентов, переносивших ПАН на БКМ и имеющих sIgE к Bos d6 (рис.9), и согласуется с исследованиями других учёных [Vicente-Serrano J., 2007].

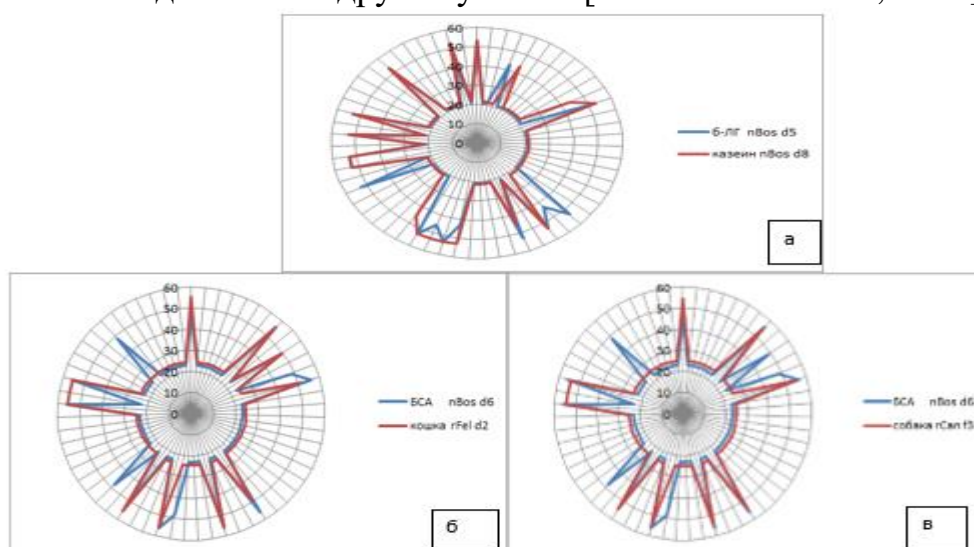


Рисунок 9 – Корреляционная связь, установленная при помощи рангового коэффициента Спирмена, внутри группы детей с системными проявлениями пищевой аллергии: между sIgE к молекуле казеина (Bos d8, ISU-E) и sIgE к молекуле  $\beta$ -лактоглобулина (Bos d5, ISU-E)  $r=0,78$  ( $p < 0,05$ ) (а); а также между sIgE к молекуле бычьего сывороточного альбумина (Bos d6, ISU-E) со sIgE к молекуле сывороточного альбумина кошки (Fel d2, ISU-E),  $r=0,80$  ( $p < 0,05$ ) (б); между sIgE к молекуле бычьего сывороточного альбумина (Bos d6, ISU-E) со sIgE к молекуле сывороточного альбумина собаки (Can f3, ISU-E):  $r=0,77$  ( $p < 0,05$ ) (в) (ISAC-112).

Вторым продуктом по частоте инициации острых реакций стало куриное яйцо (у 10 больных возникали симптомы ПАН и у 18 человек локальные ангиоотёки лица и конечностей) с доказанной клинически значимой сенсibilизацией к молекулам Gal d1 и/или Gal d2. Аллергическая системная реакция была обусловлена сенсibilизацией детей к овомукоиду (Gal d1) (Me [Q1; Q3], min - max): 0,00 [0,00; 1,00], min - max: 0,5 – 9,0 ISU-E и/или овальбумину

(Gal d2): 0,00 [0,00; 1,07], min - max: 0,50 – 9,60 ISU-E. По данным литературы, наличие sIgE к Gal d1 выше, чем 1,46 kUA/l свидетельствует о высоком риске развития ПАН на куриное яйцо [Petrosino M.I., 2018]. Сенсibilизация к различным молекулам куриного яйца была установлена у 55,26% (n=42) детей.

Системные реакции на рыбу случились у 15,79% (12 пациентов) с ПАН и были подтверждены повышением sIgE к молекуле трески (Gad c1): 0,00 [0,00; 0,63], min - max: 0,4 – 100,0 ISU-E. До настоящего времени точные данные по пороговым дозам к аллергену рыбы (Gad c1), способных вызвать ПАН, отсутствуют; однако известно, что проглатывание даже мельчайшего количества рыбы для гиперчувствительных к Gad c1 пациентов может закончиться фатальным исходом [Grabenhenrich L.B., 2016].

Сенсibilизация к различным белкам хранения грецкого ореха (min - max: 0,34 – 100,0 ISU-E) была установлена у 30,26% (n=23) пациентов. Грецкий орех был повинен в системных реакциях у 10,53% (8 пациентов) с сенсibilизацией к Jug r1, Jug r2, Jug r3. По-мнению WAO, повышенную чувствительность к Jug r1, Jug r2, Jug r3 следует рассматривать, как фактор риска развития анафилаксии [WAO-ARIA-GA2LEN, 2020]. Ранее Jug r1 уже был описан, как предиктор ПАН [Lee J., 2019]. Высокая положительная статистически значимая корреляционная связь была установлена между sIgE к белкам хранения грецкого ореха (Jug r1 и Jug r2) ( $r=0,94$ ,  $p<0,05$ ). Кроме того, sIgE к белку грецкого ореха (Jug r3), который является LTP-белком, показали высокие положительные корреляционные связи со sIgE к LTP персика (Pru p3), ( $r=0,87$ ,  $p<0,05$ ), со sIgE к молекуле LTP арахиса (Ara h9), ( $r=0,73$ ,  $p<0,05$ ), со sIgE молекуле LTP платана (Pla a3) ( $r=0,73$ ,  $p<0,05$ ) и со sIgE к молекуле полыни LTP (Art v3) ( $r=0,73$ ,  $p<0,05$ ), что полностью согласуется с проведенными ранее исследованиями и экспертным мнением [Asero R, 2006; WAO-ARIA-GA2LEN, 2020].

У детей, проживающих в г. Екатеринбурге, ПАН развивалась после употребления ядер арахиса или трансдермального контакта с ним у 9,21% (7 пациентов), а сенсibilизация к различным молекулам была установлена у 43,42% (33 детей). Оказалось, что все дети, имевшие симптомы ПАН, были сенсibilизированы к белкам хранения арахиса (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6) (min - max: 0,4 - 100,0 ISU-E). Была найдена высокая положительная корреляционная связь между sIgE: sIgE к Ara h2 и sIgE к Ara h6 ( $r=0,77$ ,  $p<0,05$ ), а также между sIgE к Ara h3 и sIgE к Ara h6 ( $r=0,84$ ,  $p<0,05$ ). Ранее было показано, что у детей с предшествующими реакциями на арахис, повышение sIgE к Ara h1 и Ara h2 были связаны с историей ПАН [Giovannini M, 2019]. Кроме того, повышенные sIgE к Ara h 2 и Ara h 6 являются предикторами тяжелых системных реакций, требующих лечения адреналином [Kukkonen A. K., 2015].

Компонентная диагностика на мультиплексной панели установила: у 4 больных сенсibilизацию к Ana o2 (кешью, белок хранения, 11S глобулин), min - max: 0,52 – 73,0 ISU-E; у 2 детей сенсibilизацию к Ver e1 (бразильский орех, белок хранения, 2S альбумин) min - max: 0,6 – 0,8 ISU-E; у 14 пациентов – к Cor a9 (молекула фундука, 11 S глобулин, белок хранения) и/или Cor a8 (молекула фундука, LTP), min - max: 0,6 – 42,0 ISU– E. Все эти пациенты переносили ПАН на орехи с госпитализацией и введением адреналина.

Двое детей имели умеренный/высокий уровень sIgE к Pru p3 персика (min - max: 1,0 – 2,7 ISU-E). Антитела класса E к молекуле Pru p3 продемонстрировали высокую положительную статистически значимую корреляционную связь с антителами класса E к Jug r3 грецкого ореха ( $r=0,87$ ,  $p<0,05$ ).

Системную реакцию на киви перенесли 7,89% (6 пациентов), ещё 3 больных испытывали на киви симптомы ангиоотёка губ и языка. Эти девять пациентов были сенсibilизированы к цистеинпротеазе киви (Act d1) (min - max: 0,7 - 17,0 ISU-E) и/или к кивеллину киви (Act d5) (min - max: 0,6 - 1,5 ISU-E).

Было выявлено 6 пациентов с сенсibilизацией к молекулам пшеницы (омега-5 глиадин - Tri a19.0101, альфа-амилаза /ингибитор трипсина Tri a aA\_T1, Tri a14), но ни один пациент на пшеницу ПАН не развивал, а аллергические реакции проявлялись в виде обострения АД.

После проведения обследования на мультиплексной панели установлено, что пациенты с системными проявлениями ПА достоверно чаще, чем пациенты с ОАС, были полисенсibilизированы – 92,11% против 68,00% ( $p=0,0001$ ) и развивали сезонную и круглогодичную респираторную аллергию (АР, БА).

Сенсibilизация к мажорной молекуле березы Bet v1 была установлена у 65,79% ( $n=50$ ) детей с системными проявлениями ПА: 3,90 [0,00; 18,00], min-max: 0,30 - 104,31 ISU-E. Клинически симптомы поллиноза сформировали 55,26% ( $n=42$ ) пациентов из группы детей с ПАН. Локальные перекрёстные реакции на сырые фрукты и овощи у детей с системной ПА были значительно слабее, чем у детей в группе с ОАС, хотя уровень сенсibilизации ко многим молекулам PR-10 белков был у них выше. Сенсibilизация к аллергену полыни (Art v1) (min - max: 0,6 – 100,0 ISU-E) была установлена у 13,16% ( $n=10$ ), а к аллергенам тимофеевки (Phl p1, Phl p4) – у 15,79% ( $n=12$ ) пациентов.

Истинная сенсibilизация к клещам домашней пыли и клинические симптомы были только у двух детей с ПАН: к *Dermatophagoides farinae* (D. f1) (3,85 и 42,0 ISU-E) и *Dermatophagoides pteronissinus* (D.pt1) (14,78 и 18,0 ISU-E).

Как было замечено выше, у детей с системными проявлениями ПА быстро формировалась эпидермальная аллергия. Сенсibilизация к различным аллергенам кошки была установлена у 68,42% ( $n=52$ ) пациентов. Статистически значимые различия в частоте сенсibilизации в сравнении с группой пациентов с ОАС у детей с ПАН были выявлены к сывороточному альбумину кошки (Fel d2) (18,42% и 2,5%, соответственно,  $p=0,000$ ). Сенсibilизация к аллергенам собаки (Can f1, Can f2, Can f3, Can f5) сформировалась у 31,58% ( $n=24$ ) больных с ПАН.

Описанные выше клиничко-лабораторные данные легли в основу линейного уравнения регрессии (2), позволяющего в 90% случаев прогнозировать формирование системных проявлений ПА. Исследовались все дети, включенные в исследование ( $n=260$ ), проверялось более 40 факторов.

При решающем правиле  $Y \geq 0,35$  у ребенка с высокой степенью вероятности можно прогнозировать формирование тяжелой ПА:

$$Y = 0,0518 + 0,2983 \times A1 + 0,2390 \times A2 + 0,4793 \times A3 - 0,0037 \times A4 + 0,0002 \times A5$$



где А1 - продукт первых проявлений – БКМ (0 или 1);  
 А2 - быстрое начало реакции (0 или 1);  
 А3 - употребление аминокислотной смеси (0 или 1) в анамнезе;  
 А4 - возраст свистящего дыхания (в месяцах);  
 А5 - эозинофилы (мкл).

Представленное выше линейное уравнение регрессии позволило разработать программу для ЭВМ «Оценка вероятности развития тяжёлой пищевой аллергии» (Свидетельство о государственной регистрации от 18 ноября 2022 года (№22022682134)).

*Таким образом, нами были установлены клиничко-патогенетические основы формирования системных проявлений ПА и получено уравнение прогноза тяжёлой ПА. Как следует из приведённых выше данных, у большинства детей аллергические реакции на молочные протеины, протекавшие по немедленному типу, становились основой для дальнейшего формирования АтД, ГПА, АР, БА, поливалентной сенсibilизации и множественной ПА с эпизодами ПАН.*

Для решения **шестой** задачи исследования в группе детей с локальными проявлениями ПА, т.е. с ОАС, (n=134) был инициирован трёхлетний курс АСИТ сублингвальным аллергеном «Staloral®» «Аллерген пыльцы берёзы». На этапе обследования было доказано, что главной причиной возникновения локальных проявлений ПА является сенсibilизация к мажорному аллергену берёзы (Bet v1), а ОАС возникает из-за перекрестной сенсibilизации к PR-10 протеинам фруктов, овощей и орехов.

Была показана высокая эффективность АСИТ сублингвальным аллергеном «Staloral®» «Аллерген пыльцы берёзы» на локальные симптомы перекрестной ПА у детей, сенсibilизированных к молекуле Bet v1 по окончании трёхлетнего курса. Установлено, что у 88,81% (n=119) пациентов удалось добиться формирования толерантности: полной у 34,32% (с 0% на начало, p=0,000) или частичной – у 54,49% (с 11,19% на начало, p=0,000) к свежим овощам и фруктам. Переносить яблоко стали 86,57% пациентов, грушу – 50,75%, персик – 45,52%, вишню/черешню – 44,03%, орехи – 42,54%, морковь – 38,81% детей из группы с ОАС. Отсутствие эффекта или неполный эффект от АСИТ наблюдался у 11,19% пациентов с клинически значимой сенсibilизацией к белкам хранения орехов или ЛТР-белкам орехов и фруктов. Это обстоятельство полностью объясняет причину, почему ПА к белкам хранения и ЛТР персистирует всю жизнь, и терапии на сегодняшнее время не поддаётся [Costa, J., 2016; Da Silva, D.M., 2016].

После АСИТ достоверно уменьшилась частота клинических симптомов сезонной респираторной аллергии, и достоверно снизилась потребность в медикаментозной терапии в сезон цветения. Так достоверно сократилось количество дней болезни в сезон цветения берёзы, как у детей в группе с ОАС, так и в группе детей без ОАС (группа сравнения): с  $30,87 \pm 12,15$  дней до  $7,72 \pm 6,17$  (p=0,000) и с  $28,94 \pm 12,82$  дней до  $7,70 \pm 7,09$  (p=0,000), соответственно. В группе детей с ОАС потребность в антигистаминных препаратах сократилась со 100,00% до 77,00% (p=0,000), в антилейкотриеновых препаратах – с 67,00% до 24,00% (p=0,000), в интраназальных ГКС – с 94,00% до 32,00% (p=0,000), в

ингаляционных ГКС – с 42,00% до 12,00% ( $p=0,000$ ), в  $\beta_2$ -агонистах – с 35,00% до 4,00% ( $p=0,000$ ). Статистически значимое на начало и окончание лечения внутри группы, но аналогичное в процентном выражении между группами, снижение потребности в фармакотерапии было установлено и в группе сравнения. Клиническая эффективность АСИТ составила  $80,10 \pm 11,94\%$  и  $86,42 \pm 10,37\%$ , в группах с ОАС и без ОАС, соответственно, где за 100% эффективность принималось полное избавление от клинических симптомов сезонной респираторной аллергии, а за 0% - отсутствие клинического улучшения.

Поскольку механизмы АСИТ в долгосрочной перспективе направлены на снижение уровня sIgE к Bet v1 и повышению уровня блокирующих sIgG к Bet v1, до начала и после окончания трёхлетнего курса АСИТ анализировались уровни данных антител. В группах с ОАС и без ОАС наблюдалась тенденция к снижению медианы sIgE к Bet v1: с 50,4 [18,9; 92,8] kU/l до 32 [7,65; 67,55] kU/l в группе с локальными проявлениями ПА и с 29,8 [8,17; 92,75] kU/l до 15,2 [3,98; 46,93] kU/l в группе сравнения ( $p>0,05$ ). Была установлена тенденция к росту медианы блокирующих антител sIgG к Bet v1: с 4,61 [2,60; 8,30] kU/l до 11,75 [6,99; 17,13] kU/l и с 6,43 [4,24; 7,04] kU/l до 12,6 [7,88; 18,58] kU/l в группах с ОАС и без ОАС, соответственно ( $p>0,05$ ).

*Таким образом, было показано, что у детей с локальными проявлениями ПА проведение аллерген-специфической иммунотерапии аллергеном, стандартизированным по мажорному пыльцевому аллергену, способствует формированию вторичной толерантности к перекрестной растительной пище.*

Для более быстрого формирования вторичной толерантности в соответствии с **седьмой** задачей исследования дети из группы с ПАН ( $n=76$ ) находились на трёхлетнем динамическом наблюдении с элиминацией причинно-значимого аллергена и его последующим введением под врачебным контролем. *На начало исследования 88,16% ( $n=67$ ) детей из группы с системными проявлениями ПА имели острые аллергические реакции на БКМ (ПАН, ангиоотёки, о. крапивницу, периоральный дерматит), подтверждённые у них повышенным уровнем sIgE к молочным протеинам.* Всем больным с АБКМ на первоначальном этапе назначалась строгая безмолочная диета на 12-18 месяцев с исключением всех молочных и кисломолочных продуктов, а также блюд и продуктов питания, где молочные протеины могли быть в составе продукта или в «скрытом» виде (выпечка, кондитерские и хлебобулочные изделия, соусы, майонезы, варёные колбасы и сосиски и др.).

Через 18 месяцев безмолочной диеты были проведены повторные исследования на sIgE к БКМ, как к отдельным молекулам (ImmunoCap), так и на панели «Milk Allergen Micro-Array (МАМА)». Было установлено снижение уровней sIgE к аллергенам и пептидам коровьего молока и выявлены дети, которым было можно начинать постепенное введение термически обработанных продуктов, содержащих БКМ. Пациентам, находящимся в стадии клинической ремиссии и не имевшим сенсibilизации к казеину и пептидам казеина, было начато введение молочных протеинов в составе выпечки (печенье, затем маффины, затем манники) по схемам, ранее предложенным для введения БКМ при других проявлениях АБКМ [Leonard S.A., 2015; Worm M, 2021]. Больным,

получавшим аминокислотные формулы (АКС) и находившихся в ремиссии, расширение рациона началось с перевода их на менее расщеплённый вариант лечебной смеси (с АКС на ВГС), а при клиническом успехе через 3-6 месяцев – с ВГС на термически сильно нагретые молочные протеины (в составе выпечки).

Диета каждого пациента подвергалась анализу и пересматривалась 1 раз в 3 месяца: оценивались клинические симптомы и переносимость введённых продуктов, соматическое состояние, физическое развитие ребенка. При хорошей переносимости добавлялись новые варианты того же продукта с меньшей термической обработкой вплоть до введения БКМ без термического и ферментативного расщепления. При возникновении симптомов непереносимости или аллергических реакций (обострение на коже, нарушения стула, ангиоотёки и крапивница) коррекция диеты проводилась незамедлительно, расширение рациона приостанавливалось, и схема введения БКМ видоизменялась. В течение последовательных трёх лет при постоянном врачебном наблюдении и индивидуальном подходе удалось сформировать частичную толерантность у 39,47% (n=30) пациентов (p=0,000), т.е. стало возможным употребление ими БКМ в выпечке, в виде творожных запеканок, некоторых термических кисломолочных продуктов (ряженка). А у 26,32% (n=20) была достигнута полная переносимость БКМ (p=0,039). Таким образом, у 65,79% (n=50) получилось выработать десенсибилизацию, т.е. снизить или полностью исключить риск новых эпизодов ПАН на БКМ и расширить рацион питания детей за счет введения им молочных и кисломолочных продуктов. У 22,37% (n=17) пациентов формирование вторичной толерантности к БКМ было невозможным по причине крайне высокой чувствительности как к сывороточной, так и к казеиновой фракциям молочных белков и продолжающихся персистирующих острых симптомах АБКМ при случайном попадании молочных пептидов и протеинов на кожу и слизистые оболочки ребенка. Нами был получен положительный опыт применения омализумаба для десенсибилизации одного пациента с ПАН к БКМ и БА. Эффективность анти-IgE терапии в лечении педиатрических пациентов была установлена при ПА ранее зарубежными исследователями [Nadeau K.C., 2011; Bégin, P. 2014; Logsdon S.L., 2015]. В настоящее время ещё несколько пациентов, не способных формировать вторичную толерантность к БКМ, планируются на анти-IgE терапию по достижении ими шестилетнего возраста.

При аналогичном введении других продуктов (куриное яйцо, пшеница, греча) по описанной выше схеме было достигнуто формирование вторичной толерантности через три года: к куриному яйцу у 25 человек из 40 реагиовавших ранее: частичная толерантность (n=22) и полная (n=3) (p=0,000); к пшенице у 9 человек из 13 реагиовавших (p=0,040). Также была сформирована толерантность к грече (n=1). Показано, что вторичная толерантность не возникает при истинной сенсibilизации к рыбе, кунжуту, орехам, арахису [Пампура А.Н., 2020, Valenta R., 2018].

Как правило, в процессе формирования толерантности не происходило ухудшения клинического состояния пациентов, которые находились под врачебным контролем и имели предварительную оценку рисков появления острых системных реакций. Напротив, потребность в медикаментозной терапии и

препаратах первой помощи у детей с ПАН достоверно снизилась. Необходимость в  $\beta$ 2-агонистах уменьшилась на 23,39% (с 53,95% до 30,56%,  $p=0,005$ ), в системных ГКС на 59,22% (со 100,00% до 40,00%,  $p=0,000$ ), в эпинефрине на 11,85% (с 17,11% до 5,26%,  $p=0,040$ ). Достоверно снизилась потребность в ингаляционных ГКС на 25,00% (с 59,21% до 34,21%,  $p=0,003$ ), инГКС на 14,47% (с 55,26% до 40,79%,  $p=0,035$ ). На начало исследования число системных реакций на всю группу детей с ПАН ( $n=76$ ) составило 191, вызовов СМП – 176 и госпитализаций – 136, в том числе в ОРИТ – 32. За 36 месяцев активного ведения пациентов с ПАН количество анафилактических реакций снизилось до 4 ( $p=0,000$ ), число вызовов СМП до 19 ( $p=0,000$ ), госпитализаций до 13 ( $p=0,000$ ), госпитализаций в ОРИТ до 3-х ( $p=0,000$ ).

*Представленные выше данные свидетельствуют о том, что активное формирование вторичной толерантности к продуктам питания у пациентов с ПАН возможно, и должно быть включено в программу диспансерного наблюдения за пациентом.*

В соответствии с **восьмой** задачей был разработан алгоритм обследования и ведения больных на амбулаторном этапе с острыми реакциями на пищу в анамнезе, позволяющий врачу-педиатру и врачу аллергологу-иммунологу заподозрить и выявить пациента с ПАН, своевременно направить его на обследование для установления виновного пищевого аллергена. Ведение пациента с ПАН без учёта всех ко-факторов и триггеров влечет за собой опасность новых анафилаксий на причинно-значимый аллерген [Clark S. 2014]. Индивидуальный подход к лечению пациента с пищевой аллергией – залог успеха.



## ВЫВОДЫ:

1. По данным анкетирования в общеобразовательных учреждениях г. Екатеринбурга распространенность пищевой гиперчувствительности у детей составляет 21,79%, а пищевой анафилаксии (ПАН) - 0,96%; выявлено формирование системных реакций на БКМ в 0,3% случаев, на куриное яйцо и на косточковые фрукты в 0,12%, на орехи деревьев – в 0,08% случаев; у 82,61% детей с ПАН имеются atopические заболевания; тяжесть анафилактических реакций в 52,17% случаев обусловлена наличием БА.

2. Значимыми факторами риска формирования локальных проявлений пищевой аллергии у детей, имеющих клинические симптомы респираторной аллергии на пыльцу берёзы, являются: АБКМ, необходимость вскармливания высоко гидролизованными смесями, аллергия к яблоку, свежим фруктам и орехам в раннем детском возрасте, недостаточная обеспеченность/дефицит витамина D (25(OH)D) при значимом снижении в крови детей лимфоцитов с фенотипом CD3+CD8+.

3. Молекулами, способными инициировать локальные проявления ПА у пациентов с клинически значимой сенсibilизацией к мажорной молекуле берёзы (Bet v1) являются PR-10 протеины овощей/фруктов и орехов, выявляемые компонентной диагностикой на мультиплексной панели: к фундуку (Cor a1.0401) у 87,5% пациентов, к яблоку (Mal d1) у 85,0%, к персику (Pru p1) у 70,0%, к арахису (Ara h8) у 67,5%, к киви (Act d8) у 35,0%, к сельдерею (Api g1) у 32,5%, к соевым бобам (Gly m4) у 30,0% пациентов. Установлено, что 25,37% пациентов с оральным аллергическим синдромом имеют ко-сенсibilизацию к белкам хранения орехов и арахиса (Jug r1, Jug r2, Cor a 9, Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6), к цистеинпротеазе (Act d1) и кивеллину киви (Act d5) или белкам переносчикам липидов (Pru p3, Cor a 8, Jug r3).

4. Значимыми факторами риска формирования тяжёлых системных реакций у детей являются: аллергические заболевания у сибсов, анемия матери во время беременности, кесарево сечение, АБКМ, немедленные аллергические реакции на пищу, наличие АД, клиническая необходимость введения аминокислотных смесей, значимое повышение в сыворотке крови пациентов субпопуляций CD3+CD4+ и CD3+CD16+CD56+ лимфоцитов, эозинофилов, эозинофильного катионного белка при достоверно сниженных уровнях IgA, IgM, IgG; установлена сильная прямая положительная корреляционная связь между эозинофилами крови (кл/мкл) и IL-4 ( $p < 0,05$ ) в сыворотке у детей с ПАН.

5. Компонентной алергодиагностикой на мультиплексной панели показано, что системные реакции на пищевые продукты возникают у детей при наличии у них сенсibilизации к молочным протеинам (Bos d4, Bos d5, Bos d8) в 51,67% случаев, к куриному яйцу (Gal d2, Gal d1) - в 16,67%; к грецкому ореху (Jug r1, Jug r2, Jug r3) - в 16,67%; к рыбе (Gad c1) - в 15,00%; к киви (Act d1) - в 11,67%; к арахису (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6) - в 11,67% и к различным видам орехов (Bet e1, Ana o2, Cora 9, Cora 8) – у 33% детей.

6. Формирование вторичной толерантности (полной или частичной) к свежим фруктам и овощам, содержащим PR-10 протеины, возможно у 88,81%

детей с локальными проявлениями пищевой аллергии после трёхлетнего курса АСИТ сублингвальным аллергеном пыльцы берёзы, стандартизированным по мажорному аллергену Bet v1. После курса АСИТ в сезон цветения берёзы отмечается значимое уменьшение выраженности клинических симптомов на  $80,10 \pm 11,94\%$ , продолжительности дней симптомов респираторной аллергии с  $30,87 \pm 12,15$  до  $7,72 \pm 6,17$ , потребности в антигистаминных средствах на  $23,0\%$ , в антилейкотриеновых препаратах на  $43,0\%$ , в интраназальных ГКС на  $62,0\%$ , в ингаляционных ГКС на  $30,0\%$ , в  $\beta$ 2-агонистах на  $31,0\%$  у детей с ОАС.

7. Персональная модель трёхлетнего динамического наблюдения за пациентами с ПАН, разработанная с учетом анамнестических, лабораторных и молекулярных особенностей ребенка, способствует улучшению клинического состояния, десенсибилизации и формированию частичной толерантности к БКМ у  $39,47\%$ , полной толерантности к БКМ у  $26,32\%$  пациентов, к куриному яйцу у  $28,95\%$  и  $3,95\%$ , соответственно, полной переносимости глютена у  $11,84\%$ ; установлено достоверное снижение числа острых реакций на пищу, частоты госпитализаций и потребности в лекарственных препаратах - в  $\beta$ 2-агонистах на  $23,39\%$ , системных ГКС на  $59,22\%$ , эпинефрина на  $11,84\%$ , интраназальных ГКС на  $14,47\%$ , ингаляционных ГКС на  $25,00\%$ .

8. Алгоритм ведения пациентов с проявлениями ПА, включающий расчет рисков и компонентную диагностику, позволяет прогнозировать течение и исходы болезни, назначать этиотропную элиминационную диету и терапию, снижающие число острых локальных и системных аллергических реакций у детей.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На амбулаторном этапе в педиатрической практике предлагается использовать «Алгоритм обследования и ведения детей с острыми реакциями на пищу в анамнезе».

2. Профилактика острых системных аллергических реакций на пищу должна начинаться антенатально (профилактика и лечение анемии у беременных, предпочтительное естественное родоразрешение).

3. При подозрении на АБКМ у ребенка врачу-педиатру и/или врачу аллергологу-иммунологу следует назначить строгую безмолочную диету матери при условии грудного вскармливания ребенка или перевести пациента на высоко гидролизованные смеси (ВГС) при искусственном вскармливании.

4. При отсутствии клинического эффекта у ребенка с АБКМ на ВГС в течение 2-4-х недель врачу-педиатру и/или врачу аллергологу-иммунологу следует перевести пациента на аминокислотную смесь.

5. При персистирующих симптомах АтД и АБКМ у ребенка врачу-педиатру и/или врачу аллергологу-иммунологу необходимо исключать вероятность формирования системных проявлений ПА с помощью решающего правила или используя компьютерную программу: [file:///C:/Users/Дом/Desktop/Regression\\_v1.html](file:///C:/Users/Дом/Desktop/Regression_v1.html)

6. При установлении врачом-педиатром высокой вероятности формирования у ребенка системных реакций на пищу рекомендуется направить пациента на

консультацию к врачу аллергологу-иммунологу для дальнейшего обследования на молекулы анафилаксии.

7. При выявлении врачом-педиатром симптомов гиперчувствительности к растительной пище и респираторной аллергии пациент должен быть проконсультирован врачом аллергологом – иммунологом для решения вопроса о возможности проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ).

8. Врачу аллергологу-иммунологу целесообразно выявлять виновный аллерген и проводить АСИТ в случае перекрестной ПА у детей и подростков с ОАС.

9. Врачу аллергологу-иммунологу у детей, перенесших системные реакции на пищу, следует исключать сенсибилизацию к Bos d4, Bos d5, Bos d8, Gal d1, Gal d2, Jug r1, Jug r2, Jug r3, Gad c1, Act d1, Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6, Ber e1, Ana o2, Cora 9, Cora 8.

10. Врачам-педиатрам и аллергологам-иммунологам следует знать о возможностях формирования вторичной толерантности к конкретным пищевым продуктам и при формировании десенсибилизации к причинно-значимой пище начинать вводить в рацион питания ребенка сильно нагретый (до 180-220 С) продукт для быстрого формирования вторичной толерантности.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Андропова, Е. В. Чувствительность к непыльцевым аллергенам, как причина симптомов поливалентной аллергии, у детей с поллинозом / Е. В. Андропова, Т. С. Лепешкова // **Аллергология и иммунология в педиатрии.** – 2019. – № 4(59). – С. 38–40.

2. Житниковская, А. Л. Пищевая аллергия и атопический дерматит у детей / А. Л. Житниковская, Т. С. Лепешкова, О. Ю. Ольшанг. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы IV Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, IV Форума медицинских и фармацевтических ВУЗов России «За качественное образование» : сборник статей, Екатеринбург, 10-12 апреля 2019 г. В 3 томах. Том 1 / ответственный редактор Н. А. Цап. – Екатеринбург, 2019. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – С. 889–892. – Загл. с титул. экрана.

3. Лепешкова, Т. С. Аллергия к белкам коровьего молока как триггер анафилаксии у детей / Т. С. Лепешкова, Е. К. Бельтюков, С. А. Царькова. – DOI 10.24411/2500-1175-2019-00020 // **Аллергология и иммунология в педиатрии.** – 2019. – № 4(59). – С. 26–37.

4. Лепешкова, Т. С. Выявление основных аллергенных триггеров методом молекулярной компонентной диагностики у детей с поллинозом / Т. С. Лепешкова // **Аллергология и иммунология в педиатрии.** – 2019. – № 4(59). – С. 41–42.

5. Лепешкова, Т. С. Пищевая анафилаксия у детей дошкольного возраста как фактор риска развития респираторной аллергии в будущем / Т. С.

Лепешкова, Е. К. Бельтюков, В. В. Наумова // **РМЖ**. – 2019. – Т. 27, № 3. – С. 19–21.

6. **Лепешкова, Т. С.** Сюрпризы пищевой анафилаксии: случай из практики / Т. С. Лепешкова, Е. К. Бельтюков. – DOI 10.36691/RAJ.2020.16.4.005 // **Российский аллергологический журнал**. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 42–47.

7. **Лепешкова, Т. С.** Пищевая анафилаксия у детей / Т. С. Лепешкова, Е. К. Бельтюков, С. А. Царькова. – DOI 10.24411/2500-1175-2020-10002 // **Аллергология и иммунология в педиатрии**. – 2020. – № 1(60). – С. 26–43.

8. Пампура, А. Н. Маркировка продуктов и пищевая анафилаксия у детей. Где точки пересечения? / А. Н. Пампура, **Т. С. Лепешкова**, Е. В. Андропова. – DOI 10.20953/1727-5784-2020-5-23-29 // **Вопросы детской диетологии**. – 2020. – Т. 18, № 5. – С. 23–29.

9. Царькова, С. А. Пыльцевая сенсibilизация, как фактор формирования орального аллергического синдрома у детей, проживающих на Урале / С. А. Царькова, **Т. С. Лепешкова** // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству, Санкт-Петербург, 06–08 февраля 2020 года. – Санкт-Петербург : StatusPraesens, 2020. – С. 98–99.

10. Food allergy to nuts and fruits in children with hay fever and oral allergic syndrome in the Middle Urals / E. Beltyukov, **T. Lepeshkova**, S. Tsakova, V. Naumova // **Allergy. European Journal of Allergy and Clinical Immunology**. – 2020. – Vol.75, iss. S109. – P. 515.

11. **Lepeshkova, T. S.** Polyvalent allergy in children with oral allergic syndrome living in the Ural region. Sensitization structure / T. S. Lepeshkova, E. K. Beltyukov, S. A. Tsarkova // **Российский аллергологический журнал**. – 2020. – Т. 17, S1. – С. 18.

12. **Lepeshkova, T. S.** Prevalence of food anaphylaxis in pediatric population of Yekaterinburg / T. S. Lepeshkova // **Российский аллергологический журнал**. – 2020. – Т. 17, S1. – С. 19.

13. Кошаева, А. Б. Оценка клинической эффективности трехлетней сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии у детей с клиническими симптомами поллиноза, вызванных пылью березы / А. Б. Кошаева, **Т. С. Лепешкова**. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы VI международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной году науки и технологий, Екатеринбург, 8-9 апреля 2021 г. В 3 томах. Т. 2 / ответственный редактор Н. А. Цап. – Екатеринбург, 2021. – С. 348–353. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/5424> (дата обращения: 21.06.2023).

14. **Лепешкова, Т. С.** Аллергены, имеющие наибольшее значение для детей с острыми аллергическими реакциями на пищу в анамнезе / Т. С. Лепешкова // Тезисы международного Конгресса по молекулярной иммунологии и аллергологии (2-3 декабря) 2021. – С. 27.

15. **Лепешкова, Т. С.** Анализ распространённости пищевой гиперчувствительности и пищевой анафилаксии в детской популяции г.



Екатеринбурга / Т. С. Лепешкова. – DOI 10.36691/RJA1427 // **Российский аллергологический журнал**. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 46–54.

16. **Лепешкова, Т. С.** Компонентная диагностика и аллерген-специфическая иммунотерапия: обследование и лечение на благо пациента / Т. С. Лепешкова // **Российский аллергологический журнал**. – 2021. – Т. 18, S1. – С. 25.

17. **Лепешкова, Т. С.** Очевидные и неочевидные пути сенсибилизации при пищевой аллергии и атопическом дерматите у детей / Т. С. Лепешкова, Е. В. Андропова, Л. Р. Закирова. – DOI 10.24412/2500-1175-2021-2-25-30 // **Аллергология и иммунология в педиатрии**. – 2021. – № 2(65). – С. 25–30.

18. **Лепешкова, Т. С.** Пищевая аллергия и острые аллергические реакции: возможности диагностики / Т. С. Лепешкова, Е. В. Андропова. – DOI 10.52420/2071-5943-2021-20-5-63-67 // **Уральский медицинский журнал**. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 63–67.

19. **Либухова, А. Ю.** Полноценное и безопасное питание ребенка с пищевой анафилаксией / А. Ю. Либухова, **Т. С. Лепешкова**. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы VI международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной году науки и технологий, Екатеринбург, 8-9 апреля 2021 г. В 3 томах. Т. 2 / ответственный редактор Н. А. Цап. – Екатеринбург, 2021. – С. 358–362. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/5443> (дата обращения: 21.06.2023).

20. **Митюшкина, Г. А.** Особенности иммунной системы у детей с пищевой анафилаксией / Г. А. Митюшкина, **Т. С. Лепешкова**. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы VI международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной году науки и технологий, Екатеринбург, 8-9 апреля 2021 г. В 3 томах. Т. 2 / ответственный редактор Н. А. Цап. – Екатеринбург, 2021. – С. 363–365. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/5445> (дата обращения: 21.06.2023).

21. Оральный аллергический синдром и ангиоотеки в ротовой полости у пациентов с сенсибилизацией к березе: есть ли повышенные риски? / **Т. С. Лепешкова**, Е. К. Бельтюков, С. А. Царькова, В. В. Наумова. – DOI 10.32364/2587-6821-2021-5-1-21-24 // **РМЖ. Медицинское обозрение**. – 2021. – Т. 5, № 1. – С. 21–24.

22. Роль пищевой анафилаксии в раннем детском возрасте в формировании респираторной аллергии в будущем / **Т. С. Лепешкова**, Е. К. Бельтюков, В. В. Наумова, О. Г. Смоленская, С. А. Царькова // Актуальные вопросы заболеваний внутренних органов : материалы конференции, посвященной 85-летию кафедры факультетской, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Екатеринбург, 16 марта 2021 г. / под ред. О. Г. Смоленской [и др.]. – Екатеринбург, 2021. – С. 59–62.

23. Сыропятова, С. А. Современные подходы при проведении аллерген-специфической иммунотерапии / С. А. Сыропятова, **Т. С. Лепешкова**. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и

здравоохранения : материалы VI международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной году науки и технологий, Екатеринбург, 8-9 апреля 2021 г. В 3 томах. Т. 2 / ответственный редактор Н. А. Цап. – Екатеринбург, 2021. – С. 408–412. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/5436> (дата обращения: 21.06.2023).

24. Food anaphylaxis in pediatric population of Ekaterinburg / E. Beltyukov, **T. Lepeshkova**, V. Naumova, L. Starygina // **Allergy. European Journal of Allergy and Clinical Immunology**. – 2021. – Vol. 76, iss. S110. – Pp. 346–347.

25. Андропова, Е. В. Компонентная диагностика в реальной практике педиатра и аллерголога: возможности диагностики / Е. В. Андропова, **Т. С. Лепешкова**. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сборник статей VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Екатеринбург, 17-18 мая 2022 г. / ответственный редактор Я. Г. Божко. – Екатеринбург, 2022. – С. 2209–2213. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/9475> (дата обращения: 21.06.2023).

26. **Лепешкова, Т. С.** Аллергологическая и иммунологическая характеристики детей, страдающих оральной аллергической синдромом / Т. С. Лепешкова // Современная медицина: традиции и инновации : материалы юбилейной (70-ой) научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», Душанбе, 25 ноября 2022 года. Том 2 / Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино». – Душанбе, 2022. – С. 395–396.

27. **Лепешкова, Т. С.** Синдром оральной аллергии у детей: пути решения / Т. С. Лепешкова // Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. – 2022. – № S2. – С. 54–56.

28. **Лепешкова, Т. С.** Стойкая пищевая аллергия на белки коровьего молока. Как сформировать толерантность? / Т. С. Лепешкова. – DOI 10.53529/2500-1175-2022-2-41-43 // **Аллергология и иммунология в педиатрии**. – 2022. – № 2(69). – С. 41–43.

29. Либухова, А. Ю. Непереносимость лекарств у детей. Всегда ли это лекарственная аллергия? Разбор двух клинических случаев / А. Ю. Либухова, **Т. С. Лепешкова**. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сборник статей VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Екатеринбург, 17-18 мая 2022 г. / ответственный редактор Я. Г. Божко. – Екатеринбург, 2022. – С. 2307–2311. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/10012> (дата обращения: 21.06.2023).

30. Митюшкина, Г. А. Особенности иммунного статуса детей с пищевой анафилаксией / Г. А. Митюшкина, **Т. С. Лепешкова** // Третий Всероссийский педиатрический форум студентов и молодых учёных с международным участием : сборник тезисов : научно-практическая конференция (Москва, 18–19 мая 2022 г.) / ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – С. 42–43.

31. Митюшкина, Г. А. Особенности реагирования иммунной системы у пациентов с пищевой анафилаксией без и в сочетании с транзиторной гипогаммаглобулинемией / Г. А. Митюшкина, **Т. С. Лепешкова**. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сборник статей VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Екатеринбург, 17-18 мая 2022 г. / ответственный редактор Я. Г. Божко. – Екатеринбург, 2022. – С. 2327–2331. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/10006> (дата обращения: 21.06.2023).

32. Ребенок с пищевой анафилаксией. Как обеспечить полноценное питание? / **Т. С. Лепешкова**, С. А. Царькова, М. А. Устюжанина, А. Ю. Либухова. – DOI 10.20953/1817-7646-2022-4-134-140 // **Вопросы практической педиатрии**. – 2022. – Т. 17, № 4. – С. 134–140.

33. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022682134**. Оценка вероятности развития тяжёлой пищевой аллергии / **Лепешкова Т. С.**, Бельтюков Е. К., Лившиц А. А., Царькова С. А., Аргучинская О. Н. – Текст : электронный // Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем : официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности. – 2022. – № 11. – URL: <https://www1.fips.ru/ofpstorage/BULLETIN/PrEVM/2022/11/20/INDEX.HTM>. – Дата публикации: 18.11.2022.

34. Сыропятова, С. А. Пищевая анафилаксия и бронхиальная астма: провокаторы и анафилактогены / С. А. Сыропятова, Я. А. Парыгина, **Т. С. Лепешкова**. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сборник статей VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Екатеринбург, 17-18 мая 2022 г. / ответственный редактор Я. Г. Божко. – Екатеринбург, 2022. – С. 2370–2375. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/10022> (дата обращения: 21.06.2023).

35. Шакирова, Я. Р. Аллергия на арахис и орехи: у кого, почему и как долго? / Я. Р. Шакирова, Н. С. Журавлёва, **Т. С. Лепешкова**. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сборник статей VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Екатеринбург, 17-18 мая 2022 г. / ответственный редактор Я. Г. Божко. – Екатеринбург, 2022. – С. 2390–2395. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/10026> (дата обращения: 21.06.2023).

36. Гизатулина, К. В. Эффективность персонифицированной элиминационной диеты у детей с пищевой анафилаксией. / К. В. Гизатулина, **Т. С. Лепешкова**. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сборник статей VIII Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, Екатеринбург, 19-20 апреля 2023 г. / ответственный редактор Я. Г. Божко. – Екатеринбург, 2023 – С. 2353–2358. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/14284> (дата обращения: 21.06.2023).

37. **Лепешкова, Т. С.** Причинно-значимые аллергены и спектр сенсibilизации детей, перенёсших пищевую анафилаксию. / Т. С. Лепешкова // **РМЖ. Медицинское обозрение.** – 2023. – Т. 7, № 2. – С. 75–80.

38. Тяжёлая пищевая аллергия на белки коровьего молока / А. П. Корчагина, Н. А. Лохнева., Т. Э. Филатова, **Т. С. Лепешкова.** – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сборник статей VIII Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, Екатеринбург, 19-20 апреля 2023 г. / ответственный редактор Я. Г. Божко. – Екатеринбург, 2023 – С. 2403–2407. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/14285> (дата обращения: 21.06.2023).

39. Milk Allergen Micro-Array (MAMA) for refined detection of cow's -milk-specific IgE sensitization. / V. Garib, D. Trifonova, R. Freidl, B. Linhart, T. Schlederer, N. Douladiris, A. Pampura, D. Dolotova, **T. Lepeshkova**, V. Gotua, E. Varlamov, E. Beltykov, V. Naumova, S. Taka, A. Kiyamova, S. Katsamaki, A. Karaulov, R. Valenta. – DOI 10.3390/nu15102401. – Text : electronic // **Nutrients.** – 2023. – Vol. 15, iss. 10. – URL: <https://doi.org/10.3390/nu15102401>. – Date of publication: 21.05.2023.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

IgE – иммуноглобулин класса E  
IgE общий – общий иммуноглобулин класса E  
IgG – иммуноглобулин класса G  
IgA – иммуноглобулин класса A  
IgM – иммуноглобулин класса M  
IL – интерлейкин  
LTP (Lipid Transfer Protein) – белки переносчики липидов  
PAF – фактор активации тромбоцитов  
PR-10 proteins (Pathogenesis-Related-10 proteins) – патогенез-ассоциированные белки 10 класса  
sIgE – специфический иммуноглобулин класса E  
sIgG – специфический иммуноглобулин класса G  
TH2 – клетки - Т-лимфоциты с фенотипом CD3+CD4+ (Т-хелперы)  
TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа  
ВАО – Всемирная аллергологическая организация  
АБКМ – аллергия на белки коровьего молока  
АКС – аминокислотная смесь  
АР – аллергический ринит  
АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия  
АтД – атопический дерматит  
БА – бронхиальная астма  
БКМ – белки коровьего молока  
ВГС – высоко гидролизованная смесь  
ГАУЗ СО – государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области  
ГПА – гастроинтестинальная пищевая аллергия  
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс  
ДОУ – детское общеобразовательное учреждение  
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды  
ИМТ – индекс массы тела  
ИнГКС – интраназальные глюкокортикостероиды  
КАР – круглогодичный аллергический ринит  
КМ – коровье молоко  
МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации  
МЗ СО – Министерство здравоохранения Свердловской области  
ОАС – оральная аллергический синдром  
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии  
ПА – пищевая аллергия  
ПАН – пищевая анафилаксия  
САК – сезонный аллергический конъюнктивит  
САР – сезонный аллергический ринит  
СМП – скорая медицинская помощь  
ФКР – федеральные клинические рекомендации  
ФНК – функциональные нарушения кишечника  
ФГБОУ ВО УГМУ – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет»  
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы  
ЦНИЛ – центральная научно-исследовательская лаборатория  
ЭКБ – эозинофильный катионный белок/протеин