

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ

ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Заслуженный работник здравоохранения РФ

Царькова С.А.

доктор медицинских наук, профессор,

член-корр. РАН, Заслуженный врач РФ

Бельтюков Е.К.

Екатеринбург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 Общие сведения о пищевой аллергии.....	16
1.2 Механизмы развития и клиника острой пищевой аллергии	17
1.3 Ведущие аллергены при острых проявлениях пищевой аллергии	24
1.4 Лечебные подходы и возможные пути формирования толерантности и десенсибилизации на современном этапе	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1 Дизайн исследования (этапы) и группы больных	43
2.2 Методы клинико-лабораторного обследования	51
2.3 Методы аллергологического обследования.....	52
2.4 Методы иммунологического обследования	55
2.5 Пути активного формирования толерантности и десенсибилизации к причинно-значимому аллергену	58
2.5.1 Проведение аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) сублингвальным аллергеном для формирования толерантности к перекрестным растительным аллергенам у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии	58
2.5.2 Диетические подходы, направленные на формирование толерантности к животным аллергенам, у детей с системными проявлениями пищевой аллергии	59
2.5.3 Терапевтические подходы, направленные на десенсибилизацию, пациентов с системными проявлениями пищевой аллергии (применение препаратов таргетной терапии).....	60
2.6 Статистический анализ.....	61
ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПИЩЕВОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И ПИЩЕВОЙ АНАФИЛАКСИИ В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ г. ЕКАТЕРИНБУРГА	63
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ ИЗ ГРУППЫ С ЛОКАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ.....	72
4.1 Анамнез жизни и развития заболевания в группе детей с локальными проявлениями пищевой аллергии	73
4.1.1 Анамнез жизни и развитие заболевания у детей в период младенчества	78
4.1.2 Анамнез жизни и динамика заболевания у детей в период раннего детского возраста	84
4.2 Клинико-лабораторная характеристика детей из группы с локальными проявлениями пищевой аллергии	89
4.3 Аллергологическая характеристика детей из группы с локальными проявлениями пищевой аллергии	103
4.4 Иммунологическая характеристика детей из группы с локальными проявлениями пищевой аллергии	123
4.5 Линейное уравнение регрессии вероятности формирования локальных проявлений пищевой аллергии	128

ГЛАВА 5. КЛИНИКО-АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ ИЗ ГРУППЫ С СИСТЕМНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ.....	131
5.1 Анамнез жизни и развития заболевания в группе детей с системными проявлениями пищевой аллергии	132
5.1.1 Анамнез жизни и развития заболевания у детей в период младенчества	137
5.1.2 Анамнез жизни и динамика развития заболевания у детей в период раннего детского возраста.....	149
5.2 Клинико-лабораторная характеристика детей из группы с системными проявлениями пищевой аллергии	153
5.3 Аллергологическая характеристика детей из группы с системными проявлениями пищевой аллергии.....	171
5.4 Иммунологическая характеристика детей из группы с системными проявлениями пищевой аллергии.....	194
5.5 Линейное уравнение регрессии вероятности формирования тяжёлой пищевой аллергии ..	201
ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ФОРМИРОВАНИЮ ТОЛЕРАНТНОСТИ И ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИИ	208
6.1 Терапевтические подходы, направленные на формирование вторичной толерантности у пациентов с локальными проявлениями пищевой аллергии	208
6.1.1 Влияние трёхлетнего курса АСИТ аллергеном пыльцы березы на локальные симптомы перекрестной пищевой аллергии у детей с ОАС	209
6.1.2 Влияние трёхлетнего курса АСИТ аллергеном пыльцы березы на симптомы респираторной аллергии	212
6.1.3 Динамика лабораторных показателей после трёхлетнего курса АСИТ аллергеном пыльцы березы	218
6.2 Терапевтические подходы, направленные на формирование вторичной толерантности и десенсибилизации у пациентов с системными проявлениями пищевой аллергии.....	229
6.2.1 Эффективность элиминационных мероприятий и диетических стратегий, направленных на формирование вторичной толерантности к белкам коровьего молока.....	230
6.2.2 Лечебные подходы, направленные на десенсибилизацию к БКМ.....	238
6.2.3 Эффективность диетических подходов, направленных на формирование вторичной толерантности к другим пищевым продуктам у детей с системными проявлениями пищевой аллергии.....	257
6.2.4 Динамика лабораторных показателей в период формирования десенсибилизации и вторичной толерантности у детей с системными проявлениями пищевой аллергии.....	266
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	274
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	296
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	298
ПРИЛОЖЕНИЕ А	335
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	337
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	338

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы исследования

Пищевая аллергия (ПА) в настоящее время является актуальной медико-социальной проблемой во всём мире [229]. Именно пищевые аллергены наряду с лекарствами и укусами насекомых чаще всего становятся триггерами острых локальных, а в некоторых случаях и тяжёлых системных аллергических реакций у детей и взрослых [182; 324].

ПА – это не нозологическая форма заболевания. Она является патогенетическим механизмом формирования ряда аллергических заболеваний и/или симптомокомплексов, и имеет высокую этиологическую и клиническую значимость в инициации, персистировании и прогрессировании как хронических аллергических заболеваний (атопический дерматит и атопическая бронхиальная астма), так и острых эпизодов аллергии [12; 50; 193; 210; 230; 236].

Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о неуклонном росте числа больных с немедленными реакциями на пищевые продукты [216; 218; 277; 324] и утяжелении клинических проявлений ПА [91; 229; 288]. Пероральный или трансдермальный контакт с причинно-значимыми аллергенными продуктами – не редкость, и, в связи с этим, многие пациенты переносят внезапные эпизоды на продукты неоднократно с нарастанием тяжести симптомов [72; 112].

ПА может протекать по разным типам иммунных реакций: IgE-опосредованные реакции, не-IgE-опосредованные реакции или их сочетание [105; 109; 169; 182]. Поскольку в основе немедленных аллергических проявлений лежит IgE-опосредованный механизм [84; 249; 303], именно он становится причиной острых проявлений ПА, таких как: оральная аллергическая реакция (ОАР), аллергическая крапивница, аллергический ангиоотёк, пищевая анафилаксия [193; 210].

Пищевая анафилаксия (ПАН) – тяжёлая, опасная для жизни генерализованная или системная реакция гиперчувствительности [303], которая характеризуется быстрым началом, жизнеугрожающими проблемами со стороны дыхательных путей и/или кровообращения с потенциально возможным фатальным исходом [377].

Для изучения распространенности и характера ПАН в педиатрической популяции западных стран были инициированы многочисленные исследования [72; 125; 157; 158; 170]. Но поскольку при ПАН проведение проспективных исследований невозможно [216], в этой связи ретроспективный анализ произошедшего, тщательный сбор аллергологического анамнеза после эпизода острой реакции и проведение аллергологического обследования после наступления ремиссии рассматриваются, как единственная реальная возможность заподозрить и выявить причинно-значимые пищевые аллергены [98; 302], а также изучить ко-факторы инициации системных реакций [171]. Исследования были начаты в отделениях неотложной терапии, в

профильных клиниках и многоцентровых учреждениях [170], проведены несколько популяционных исследований [72; 125; 157; 158; 172], проведён анализ медицинской документация и данных крупных баз клиник [71; 99; 325]. В зависимости от дизайна исследования, изучаемой когорты, возраста, пола, этнических характеристик, критериев постановки диагноза и места проживания были получены данные, которые зачастую отличались друг от друга [41]. По мнению Mugaro A. с соавт., оценить риск развития ПАН в детской популяции всех стран на сегодняшний день достаточно сложно из-за отсутствия достаточного числа одинаковых по дизайну исследований [157; 158], однако проведение такого рода исследований на местах позволяет сократить число острых жизнеугрожающих реакций у детей в конкретном населённом пункте. Известно, что подобных работ в нашей стране практически не проводится.

Дополнительная проблема связана с различиями в клинических подходах в диагностике ПА и ПАН и используемых с этой целью методах лабораторных исследований [133]. Стоит заметить, что в мировом масштабе не принята также общая система кодирования клинических проявлений при ПАН, что исключает возможность вести статистический учёт таких пациентов [125; 324].

Поскольку, современная классификация проявлений ПА основана на клинко-иммунологическом принципе, зарубежные и российские исследователи при ПА изучают особенности генотипа пациентов [117; 187; 299], механизмы аллергических реакций [137; 268], типы воспаления [249], которые могут способствовать запуску механизмов ПАН. Кроме того у больных исследуются популяции и субпопуляции клеток [204; 270; 320; 338; 355], иммуноглобулины [14; 73], цитокиновый профиль и медиаторы воспаления [276; 282; 366], функции барьеров (слизистые оболочки и кожа), при нарушении которых может возникать пищевая сенсибилизация [58; 113; 196]. Также продолжается изучение структуры и свойств пищевых аллергенов [74; 249], идёт поиск биомаркеров, способных предсказать тяжесть аллергических реакций на пищу [73; 367] или стать предикторами формирования толерантности [56; 57; 248; 322].

Изучение молекулярных основ аллергенов, повинных в острых проявлениях ПА, показало, что для разных территорий, расположенных в различных климатических зонах даже одной страны, пищевые аллергены будут различаться [95; 250]. Аллергенность растительного пищевого продукта зависит от климата и географической зоны произрастания [271], а также от способа его кулинарной обработки [350]. Изучение пищевых аллергенов, значимых для конкретной местности с прицельным анализом пищевого рациона людей, способов приготовления пищи и национальных привычек, обусловлено необходимостью разработки профилактических мероприятий, направленных на снижение числа жизнеугрожающих

эпизодов ПА в отдельно взятом городе, субъекте федерации или стране [229; 336]. Участие в этой работе отечественных учёных приобретает национальное значение.

Показано, что эффективная прецизионная медицина в контексте ПА, связанной с IgE-опосредованными реакциями, в настоящее время не представляется возможной без компонентной диагностики ПА [74; 79; 134; 136; 298; 332]. Сенсибилизация пациента с симптомами ПА к истинным пищевым аллергенам, относящимся к казеинам, овомукоиду, тропомиозинам, парвальбуминам или белкам хранения и белкам переносчикам липидов растений, дает основание опасаться у пациента тяжёлых реакций [74; 249; 232]. Отсутствие же подобной чувствительности даёт оптимистичный прогноз на формирование толерантности к причинно-значимому аллергену в будущем и позволяет более смело вводить в рацион пищевой продукт, подвергая последний воздействию высоких температур и пищеварительных ферментов желудочно-кишечного тракта или иным разрушающим его воздействиям [246]. Включение компонентной алергодиагностики в обязательное обследование каждого больного, перенесшего хотя бы один эпизод ПАН, позволяет разрабатывать лечебные мероприятия с позиций индивидуального подхода к конкретному пациенту [25; 143; 353; 363].

В настоящее время терапевтическими мероприятиями по ведению пациентов с острыми реакциями на пищу остаются: длительная элиминация причинно-значимого аллергена до формирования пациентом толерантности [1; 21; 40; 46] и купирование острых проявлений ПА при случайном контакте с аллергеном [125; 325]. При возникновении тяжёлых реакций у пациентов с ПА требуется оказание больным неотложной и экстренной квалифицированной медицинской помощи [191; 324; 361]. Боязнь повторных эпизодов ПАН, у переносивших её людей, становится тяжёлым психо-эмоциональным бременем для ребенка и семьи пациента, оказывает негативное влияние на качество детской жизни, формирует ряд серьезных социально-экономических проблем как у пациента, так и у его родных [229; 345; 352].

Последние работы по персистирующей ПА свидетельствуют о необходимости активного участия врача в формировании вторичной толерантности к пище [1; 21; 46; 334]. Длительная элиминация причинно-значимого пищевого аллергена может нести не меньшие риски [77] и оправдывает себя только у тех пациентов, у которых в анамнезе были проявления системных жизнеугрожающих реакций на причинно-значимый пищевой аллерген. Но и для этих больных сейчас разрабатываются научные подходы для ускорения формирования десенсибилизации с применением таргетной [70] и аллерген-специфической иммунотерапии [108; 209; 316; 326; 342].

Активные действия врача по формированию частичной или полной переносимости пищевого аллергена у пациента улучшают качество жизни ребенка и всей его семьи [345], способствуют интеграции пациента в общество, снимают многие психологические барьеры,

связанные со страхом повторных внезапных реакций [197]. Однако все терапевтические подходы должны быть чётко выверены и базироваться на последних научных данных и доказательной медицине [229].

Степень разработки темы исследования

В период младенчества и раннего детского возраста формируется здоровье человека на всю его жизнь и важно не допустить формирования персистирующих форм аллергических заболеваний в этот период [4; 5; 47]. В работах отечественных учёных в по ПА последних лет [1; 9; 21; 23; 41; 46; 61], и в исследованиях с применением компонентной диагностики [20; 22; 25; 35; 37; 41], проведенных на территории России, были представлены данные по молекулярному спектру при пищевой сенсibilизации и отдельным видам анафилактогенных молекул у детей, проживающих в центральных регионах нашей страны. Однако, нам не встретились работы касающиеся распространённости ПА и ПАН на других российских территориях. Пока не получены данные о том, отличается ли спектр анафилактогенов в различных субъектах Федерации, и если есть различия, то в чём они проявляются. Неизвестно, как быстро с какой эффективностью и безопасностью можно сформировать вторичную толерантность у детей с локальными и системными реакциями на продукты питания при известном молекулярном профиле сенсibilизации.

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 распространённость 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 клиничко-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 аллергодиагностики на мультиплексной панели.

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

5. Определить при помощи компонентной аллергодиагностики на мультиплексной панели наличие сенсибилизации к молекулам пищевых продуктов, способных быть триггерами тяжёлых системных проявлений ПА у детей, перенёвших 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 десенсибилизации 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 sibсов (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 сенсибилизация 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 сенсибилизации к IgE - Bet v1.

Найдена ко-сенсibilизация у каждого четвёртого (25,37%) пациента с ОАС к белкам хранения и 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» 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, у детей с ОАС (при проведении АСИТ) 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 β_2 -агонистах на 23,39% ($p=0,005$), в системных ГКС на 59,22% ($p=0,000$), в ингаляционных ГКС на 25,00% ($p=0,003$), 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

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 и 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 значимыми 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 детей с истинной сенсibilизацией и клиническими симптомами респираторной аллергии к берёзе.

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

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» СамГМУ (18-19 ноября 2022, г. Самарканд, Узбекистан), Международной научно-практической юбилейной конференции ТГМУ 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), юбилейной научно-практической конференции для врачей аллергологов - иммунологов Свердловской области с международным участием «50 лет аллергологии на Урале – движение вперед, к новым достижениям» (24 апреля 2021г., г.Екатеринбург), ежегодном 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), Всероссийской конференции Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (23 мая 2020 г., г. Москва), III научно-практической конференции «Аллергология и Иммунология: от инновации к практике» РААКИ (06 февраля 2021г., г. Москва), V межрегиональной научно-практической конференции АДАИР «Секреты аллергологии-иммунологии. Детская аллергология в клинических примерах» (04-05 апреля 2019г., г.Екатеринбург), II, IV Южно-Российском междисциплинарном форуме Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России с международным участием в гибридном формате «Актуальные вопросы аллергологии и клинической иммунологии – междисциплинарные аспекты» (01-02 ноября 2019, 19-20 ноября 2021, г. Ростов-на-Дону), межрегиональной конференции АДАИР «Аллергология и педиатрия: движение навстречу в интересах маленьких пациентов (25-26.09.2020г, г.Екатеринбург), X региональной научно-практической конференции Ассоциации Детских Аллергологов и Иммунологов России «Аллергология и педиатрия: движение навстречу в интересах маленьких пациентов» (09-10 апреля 2021г., г.Екатеринбург), региональной научно-практической конференции аллергологов-иммунологов Свердловской области «Аллергия и псевдоаллергия – интрига выбора терапии» (17.12.2021 г., г.Екатеринбург), III окружной научно-практической конференции «Педиатрия Югры: решенные проблемы, новые возможности» (13 ноября 2021), окружном семинаре «Ключевые вопросы в практике врача педиатра, аллерголога-иммунолога, дерматолога» (18 ноября 2021г., г. Курган), IV научно-практической конференции аллергологов-иммунологов Уральского федерального округа «Аллергология и иммунология: новые рубежи диагностики и лечения» (26 октября 2019г., г. Екатеринбург), окружной научно-практической конференции «Приоритетные направления профилактической медицины в педиатрии» (25 октября 2019г., г. Екатеринбург), Новосибирской конференции Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (16-17 апреля 2021г., г. Новосибирск), краевой научно-практической конференции «Аллергология и клиническая иммунология для практикующих врачей. Настоящее и будущее» (13 октября 2021г., г. Пермь), областной научно-практической конференции для врачей аллергологов-иммунологов «Аллергические заболевания дыхательных путей: своевременная диагностика и современная терапия» (30 сентября 2021г., г.Екатеринбург).

Внедрение результатов в практику

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 тяжелой ПА у пациентов с эффективностью математической модели 90,0% file:///C:/Users/Дом/Desktop/Regression_v1.html

Снят и включен в учебно-образовательный процесс кафедры поликлинической педиатрии УГМУ видеofilm 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/bezmolokamozno>.

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 и 16 – статей в научных журналах, которые включены ВАК Минобрнауки России в перечень рецензируемых периодических научных изданий, рекомендованных для опубликования основных научных результатов докторских и кандидатских диссертаций («Nutrients», «Allergy. European Journal of Allergy and Clinical Immunology Abstracts. EAACI 2021», «Allergy. European Journal of Allergy and Clinical Immunology. Abstracts. EAACI 2020»,

«Russian Journal of Allergy», «Вопросы практической педиатрии», «Вопросы детской диетологии (Детское Питание)», «Российский аллергологический журнал», «Российский медицинский журнал. Аллергология и иммунология», «Уральский медицинский журнал», «Аллергология и иммунология в педиатрии»), 1 учебное пособие, 1 монография, 1 согласительный документ Всероссийской медицинской некоммерческой организации, 13 публикаций в материалах научных форумов и конференций.

Получено Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Оценка вероятности развития тяжёлой пищевой аллергии» №2022682134 от 18 ноября 2022 (в соавт. Бельтюков Е.К., Лившиц А.А., Царькова С.А., Аргучинская О.Н.).

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, динамическому наблюдению в течение трёхлетнего периода. Автор проводил аллергологическое обследование детей *in vivo*, анализировал и интерпретировал результаты клинических и лабораторных исследований, инструментальных данных. Исполнителем исследования 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 Международной сети Университетов и Факультетов последипломного медицинского образования по Молекулярной Аллергологии и Иммунологии (INUNIMAI) по клиническому случаю по пищевой анафилаксии (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.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 338 страницах печатного текста, содержит 74 рисунка и 132 таблицы, проиллюстрирована фотографиями. Диссертация включает следующие разделы: список сокращений, введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследований, главы с описанием результатов исследований, их обсуждение, выводы, алгоритм обследования и ведения пациентов с ПАН, список литературы и 3 приложения. Библиографический указатель содержит 377 источников, из которых 64 отечественных и 313 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общие сведения о пищевой аллергии

Как известно, неблагоприятные реакции, связанные с употреблением продуктов, возникают у детей и взрослых достаточно часто. Основные определения неблагоприятных реакций на пищу, разработанные экспертами проблемной комиссии по номенклатуре World Allergy Organization (WAO) включают:

- 1) *пищевую гиперчувствительность* – любую извращенную реакцию на пищу;
- 2) *пищевую непереносимость* – любую извращенную реакцию на пищу, связанную с неиммунно-опосредованными механизмами (метаболические, фармакологические, токсические и неопределенные механизмы);
- 3) *пищевую аллергию (ПА)* – реакции гиперчувствительности к пище, обусловленные иммунологическими механизмами [193; 303].

ПА – это неблагоприятное воздействие на здоровье человека, возникающее в результате специфического иммунного ответа, который воспроизводимо возникает при воздействии определенной пищи [193].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сведения о встречаемости ПА в мире сильно разнятся. В недавних согласительных документах по ПА и пищевой анафилаксии (ПАН) указывается, что в среднем ПА в популяции встречается у 2-5% населения [157; 158], при этом ПА и ПАН чаще регистрируются у детей и лиц молодого возраста [41; 216; 306], и чем младше ребенок, тем выше у него вероятность развития ПАН, при имеющейся готовности развивать IgE – зависимую аллергию [17; 18].

ПА может развиваться по разным механизмам. Часть этих реакций вызывается иммуноглобулином E (IgE-опосредованные/атопические реакции, немедленные реакции), другие являются - не-IgE-опосредованными (клеточные, отсроченные), а третьи - их комбинацией (смешанный тип, IgE-опосредованные и не-IgE-опосредованные реакции вместе), что отмечено в международных и отечественных публикациях [1; 21; 32; 38; 46; 203]. IgE – опосредованные реакции возникают при атопических заболеваниях (аллергическая крапивница, аллергический ринит и бронхиальная астма и др.). Не-IgE-опосредованные реакции обычно имеют место при гастроинтестинальных проявлениях ПА (при энтеропатии, индуцированной пищевым белком, и синдроме энтероколита, вызванным пищевым белком и др.). Иммунологические реакции смешанного типа встречаются при атопическом дерматите и эозинофильных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (например, при эозинофильном эзофагите). Диагноз ПА всегда основывается на признаках и симптомах, воспроизводимых при воздействии причинно-значимой пищи, и устранении их при специфической элиминации этих

продуктов [182; 203]. Типы иммунологических реакций с вовлечением клеточных реакций (не-IgE-опосредованная ПА и сочетанная ПА) в настоящем исследовании не изучались.

1.2 Механизмы развития и клиника острой пищевой аллергии

IgE – опосредованные реакции широко распространены и возникают в 90% случаев всех аллергических реакций на продукты. Именно IgE – опосредованные реакции происходят внезапно и становятся причиной острых симптомов ПА, которые в ряде случаев проявляются, как тяжёлые системные реакции [157; 158; 182]

IgE-опосредованная ПА – это тип иммунологической реакции, при котором повышенная выработка иммуноглобулинов класса IgE приводит к запуску аллергических реакций с вовлечением в патологический процесс сенсibilизированных тучных клеток и базофилов [182; 249]. Поскольку данный тип реакции изначально предполагает возникновение сенсibilизации к конкретному пищевому аллергену с выработкой специфических иммуноглобулинов класса IgE (sIgE), то подтверждением данного типа реакций у пациента будет: 1) возникновение немедленных клинических симптомов аллергии под воздействием причинно-значимого продукта; 2) наличие в сыворотке крови повышенного уровня sIgE к подозреваемому аллергену. Отсутствие клинических симптомов на пищу, при наличии антител к определенному пищевому провокатору, свидетельствует о латентной аллергической сенсibilизации, которая ПА не является [193].

Механизмы IgE-опосредованной ПА

В случае IgE-опосредованной ПА первым шагом в развитии аллергического заболевания является аллергическая сенсibilизация, в ходе которой аллерген-специфические Т-и В-клетки активируются, происходит их клональная экспансия и дифференцировка. Аллергическая сенсibilизация может происходить по различным путям воздействия пищевых аллергенов. Пероральное воздействие пищи по обыкновению вызывает формирование естественной толерантности, однако в ряде случаев может приводить к пищевой сенсibilизации у склонных к атопии людей по причине функциональной незрелости их слизистой оболочки кишечника, недостаточности собственной микробиоты, вследствие имеющихся ферментопатий, но особенно после воздействия повреждающих инфекционных факторов (н-р, под воздействием стафилококкового энтеротоксина В, рота- и норовирусных инфекций, глистно-паразитарных инвазий) [156]. Воздействие пищевых аллергенов через кожу и дыхательные пути также может приводить к сенсibilизации человека. Связь между ПА и нарушением кожного и респираторного барьеров хорошо иллюстрируется высокой распространенностью ПА среди больных атопическим дерматитом, особенно с тяжелыми формами [12], а также при формировании бронхиальной обструкции [230; 236].

Пищевые белки могут проходить через кишечный эпителиальный барьер посредством трансцитоза, парацеллюлярной диффузии или эндоцитоза через микроскладчатые клетки (М-клетки) [241; 243]. Известно, что кишечные эпителиальные клетки могут экспрессировать основные молекулы комплекса гистосовместимости (МНС)-II и, таким образом, непосредственно представлять пептиды, полученные из аллергенов, Т-лимфоцитам (CD3+CD4+) в кишечнике. Пищевые белки также могут быть захвачены через транслюминальные процессы антиген-презентирующими клеткам CX3CR1+ (APCs). Эти антиген-презентирующие клетки инертны и не мигрируют, то есть не способны активировать наивные Т-лимфоциты, а остаются в кишечном эпителии и могут представлять антигены мигрирующим дендритным клеткам, которые присутствуют в слизистой оболочке кишечника [223].

Здоровый иммунный ответ на пищевые антигены характеризуется иммунной толерантностью, которая обусловлена дендритными клетками -опосредованной презентацией антигена в кишечнике. Клетки с фенотипом CD11c+CD103+ DCs находятся в пейеровых бляшках кишечника. При поглощении антигена эти дендритные клетки могут мигрировать в местные лимфатические узлы, где они выполняют классические функции дендритных клеток и управляют адаптивными реакциями на пищевые антигены [223].

Центральную роль в индукции толерантности к пище играют дермальные CD11b+ дендритные клетки, также как и клетки Лангерганса в коже человека [270]. В результате повреждения тканей или инфекционного воспаления эпителиальные клетки продуцируют TH2-индуцирующие цитокины, такие как IL-25, IL-33 и тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP). Эти цитокины действуют на различные клетки, участвующие в TH2-реакциях, включая дендритные клетки, тучные клетки, базофилы и врожденные лимфоидные клетки [196]. Когда дендритные клетки захватывают аллерген и мигрируют в лимфатические узлы, они взаимодействуют с наивными TH0- лимфоцитами, что приводит к клональной экспансии и дифференцировке в TH2-клеток, которые являются важными эффекторными клетками, стимулирующими и поддерживающими аллергические реакции. TH2 - клетки способны к выработке определенного набора цитокинов, включая IL-4, IL-13, IL-5 и IL-9 [368]. IL-9 способствует аллергическому воспалению через секрецию слизи и высвобождение хемокинов эпителиальными клетками и пролиферацию тучных клеток [338]. Цитокины IL-4 и IL-13 являются структурно и функционально родственными, они играют центральную роль в аллергическом воспалении путем индукции IgE, сокращения гладкомышечных клеток, гиперплазии бокаловидных клеток и выработки слизи [220]. IL-5 играет центральную роль в аллергическом воспалении через рекрутирование эозинофилов [179]. Эозинофилия и увеличение эозинофильного катионного протеина в периферической крови у пациентов

свидетельствуют об их безусловной роли при АтД [319]. Эозинофильный катионный протеин и эотаксин – основные гранулярные белки эозинофилов, повышение которых коррелирует с тяжестью АтД [175]. В то время, как IL-5-опосредованное эозинофильное воспаление было четко продемонстрировано в некоторых фенотипах астмы и АтД [169; 175; 319], при IgE-опосредованной ПА роль IL-5 и эозинофильное воспаление, по-мнению некоторых авторов, менее очевидно, что требует дальнейших исследований [169].

В последние годы стало очевидным, что продукция IgE В-лимфоцитами требует взаимодействия между В-лимфоцитами и фолликулярными Т-хелперами (TFH), а не TH2-клетками, которые являются эффекторными. Недавнее исследование показало, что продукция высокоаффинных анафилактогенных антител IgE зависит от подмножества клеток TFH, называемых клетками TFH13, которые продуцируют IL-13 в дополнение к IL-4 и IL-21 [204]. Через секрецию медиаторов, таких как IL-21, IL-4 и IL-13, TFH-клетки инициируют индукцию В-лимфоцитов и их дифференцировку в плазматические клетки, производящие аллерген-специфические IgE-антитела, которые могут связываться с поверхностью FcεR1s на тучных клетках и базофилах. После повторного контакта с аллергеном в результате дегрануляции тучных клеток и базофилов при IgE-опосредованной аллергической реакции возникают клинические проявления ПА [210].

Таким образом, проведение дальнейших исследований по изучению роли цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13, IL-9, IL-31 и др), эозинофилов и их медиаторов при локальном и системном иммунном ответе ПА при IgE-опосредованной ПА откроет новые данные, которые в дальнейшем могут быть использованы для разработки терапевтических подходов для лечения острых проявлений ПА.

Клинические проявления IgE-опосредованной ПА

В результате описанных выше механизмов IgE-опосредованная ПА немедленного типа может вызывать различные острые клинические симптомы и состояния у человека, которые включают в себя:

- 1) Оральный аллергический синдром (ОАС) (синдром оральной аллергии; синдром «пыльца-пища»; синдром ПА, связанный с пылью) – локальная форма IgE-опосредованной ПА, обычно возникает на сырые фрукты или овощи. Истинная сенсibilизация в данном случае возникает к пыльце, а пищевой аллерген, имея сходство в аминокислотной последовательности с исходным аэроаллергеном, может вызывать на слизистой оболочке ротовой полости аллергическую реакцию аналогичную той, которая вызывается пыльцевым аллергеном [74]. Основными проявлениями ОАС, как правило, являются симптомы зуда и жжения слизистой оболочки полости рта, обусловленные ангиоотечком губ, языка, мягкого неба, глотки, зачастую сопровождаемые чувством зуда и покалывания в ушах [261; 371]. Данные симптомы у

основного числа детей возникают в течение первых нескольких минут после употребления причинно-значимого аллергена и обычно кратковременные [371]. Самостоятельное разрешение симптомов отмечают большинство пациентов спустя 10–30 минут после воздействия аллергена. Данные перекрестные пищевые аллергены, как правило, являются термо- и хемолабильными, то есть разрушаются высокими температурами и ферментами желудочно - кишечного тракта, и редко вызывают тяжёлые системные проявления ПА, однако единичные случаи ПАН были зафиксированы [182]. Распространенность и спектр причинных аллергенов, вызывающих, ОАС зависит от вида пыльцевой сенсibilизации [182; 261]. Поскольку, на Урале наиболее часто встречается сенсibilизация к пыльце деревьев семейства Букоцветные (Fagales), основным представителем которых является береза бородавчатая (*Betula verrucosa*), то проявления ОАС у уральских детей чаще всего возникают вследствие сенсibilизации детей к пыльце берёзы.

Мажорный аллерген березы - Bet v1, относящийся к суперсемейству белков – PR-10 протеины (Pathogenesis-Related-10 proteins, патогенез-ассоциированные белки класса 10), имеет гомологию с молекулами овощей (морковь - Dau c1, сельдерей – Api g 1.01, картофель – Sol t1), фундука (Cor a 1.0401), арахиса (Ara h8), зелёных бобов (Vig r1), клубники (Fra a1), киви (Act d8), а также фруктов семейства Rosaceae: яблок – Mal d1, персиков – Pru p 1, черешни – Pru av1, груш – Rug c1, абрикосов – Pru ar1 и других [74]. Почему одни пациенты, сенсibilизированные к пыльце берёзы, формируют ОАС, а другие нет – пока не ясно. Так же не ясно к каким фруктам из семейства Rosaceae у детей, проживающих в средней полосе России, чаще всего формируется сенсibilизация, как быстро и какие клинические симптомы являются превалирующими.

2) Немедленная IgE-опосредованная гиперчувствительность желудочно-кишечного тракта – это клинические симптомы ПА в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (однократная или повторная рвота после употребления продукта), которые могут проявляться в течение первых нескольких минут после воздействия пищевого аллергена (не позднее 2 часов), или клинические проявления со стороны нижних отделов пищеварительной системы (профузная диарея или сильные колики после еды), которые могут возникать немедленно или с некоторой задержкой (до нескольких часов). Наиболее частой реакцией является острая немедленная рвота, которая лучше всего задокументирована, как иммунологическая и IgE-опосредованная реакция на пищевой аллерген [193]. Немедленная рвота нередко является проявлением ПАН [118; 157; 158; 193; 361].

3) Острая IgE-опосредованная аллергическая крапивница – быстро развивающаяся аллергическая реакция на коже в виде зудящих полиморфных, округлых или неправильной формы уртикарных элементов от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в

диаметре после приема причинно-значимой пищи. Данные симптомы, как правило, быстро купируются антигистаминными препаратами, но могут быть и симптомом ПАН [193; 361].

4) IgE-опосредованный ангиоотёк (ангионевротический отёк) нередко возникает в сочетании с крапивницей и характеризуется четко выраженным отеком тканей, затрагивающих подкожную жировую клетчатку лица, рук, ягодиц, половых органов или слизистую оболочку верхних дыхательных путей и/или органов брюшной полости. При поражении верхних дыхательных путей ангиоотёк гортани является ситуацией, которая требует экстренной медицинской помощи. Ангиоотёк также быстро купируется антигистаминными и глюкокортикостероидными (ГКС) препаратами, однако вместе с острой крапивницей ангиоотёк может быть симптомом ПАН [157; 158; 193; 361].

5) Контактная крапивница вызывается IgE-опосредованной реакцией при непосредственном попадании пищевого продукта на кожу. Данные проявления быстро купируются при смывании аллергена или после дачи/введения антигистаминного препарата ребенку. Важно, что контактная крапивница может быть первым симптомом острой аллергической крапивницы ПАН [157; 158; 193; 361].

6) IgE-опосредованные респираторные проявления (аллергический ринит, аллергический риноконъюнктивит, стридор, бронхообструкция, спастический кашель) зачастую возникают во время системных аллергических реакций и являются важным показателем тяжёлой ПАН. Редко ПА является причиной изолированных респираторных симптомов, а именно симптомов АР и БА у пациентов с ПА [182; 361].

7) Анафилаксия - тяжелая системная реакция гиперчувствительности, которая характеризуется быстрым началом и жизнеугрожающими проблемами со стороны дыхательных путей и кровообращения, и обычно, но не всегда, ассоциирована с изменениями на коже и слизистых [157; 158]. Проявления ПАН у детей так же, как и у взрослых, возникают внезапно и могут стать причиной фатального исхода [65; 221; 324; 325; 375; 376; 377]. Показатели летальности зависят от возраста, сопутствующих заболеваний и триггерных факторов [100; 170; 177; 216; 218; 229; 367].

В последние годы опубликованы несколько международных согласительных документов и отечественных рекомендаций по ведению пациентов с анафилаксией: World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis (2011, Update 2012, 2013, 2015, 2020, 2021), Федеральные клинические рекомендации по анафилактическому шоку (2020), которые призваны устранить спорные моменты в определении, диагностических критериях и методах лечения острых жизнеугрожающих реакций. Диагноз анафилаксии основывается на клинических симптомах: быстрота наступления реакции, клинические симптомы со стороны дыхательных путей и/или гемодинамики, которые обычно,

сопровожаются изменениями со стороны кожи и слизистых оболочек, с потенциально возможным летальным исходом. Наличие гипотензии и шока не является обязательным, а отражает крайне тяжелую степень анафилаксии [157; 158].

ПАН чаще регистрируется у детей и лиц молодого возраста [91; 216; 306; 361]. Точная распространенность ПАН у детей неизвестна [41; 157; 158]. Но есть данные, что ПА является причиной возникновения тяжелых реакций у детей приблизительно в 5% случаев в педиатрической популяции в западных странах [98; 171; 321]. По некоторым данным, частота анафилаксии в детском и подростковом возрасте находится в диапазоне от 10,5 до 75,1 на 100 000 человек в год [171; 344]. 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 [238].

Известно, что в педиатрической практике случаи ПАН регистрируются во всех возрастных группах [202], однако на детей раннего детского возраста приходится до 70 - 90% случаев [347]. Фатальные реакции могут наблюдаться даже у младенцев [17; 18; 189; 238, 375]. Назначение адреналина является косвенным признаком числа детей с ПАН и числа перенесенных анафилактических реакций [325]. Имеются данные касающиеся провинции Манитоба (Канада), где было показано, что подобные врачебные рекомендации делаются в 0,95% случаев, при этом наибольшее число рекомендаций приходится на мальчиков в возрасте 12-17 месяцев (5,3 % от детей всех возрастов) [325]. Несомненно, важен тот факт, что большинство исследований показывают, что летальный исход возникает редко, и риск фатального исхода у детей составляет менее 1% (~ 1 человек на 1 000 000) [171; 172]. В российских исследованиях проблеме ПАН посвящены единичные научные работы последних лет [17; 18; 37; 40; 41; 43; 44]. На сегодняшний день мы не располагаем отечественными данными относительно распространенности ПАН в субъектах РФ и по стране в целом, но имеющиеся отечественные работы помогают понять всю сложность и драматичность ситуации, возникающую во время эпизода анафилаксии у детей, проживающих в нашей стране [10; 17; 18; 19; 20; 22; 40].

Патогенез анафилаксии достаточно сложен и до конца не изучен. В настоящее время большинство работ выполнено за рубежом на экспериментальных моделях животных в момент и после эпизода анафилаксии, что крайне затрудняет использование полученных результатов в клинической практике. Известно, что ключевую роль в развитии ПАН играют тучные клетки и базофилы [132]. При их дегрануляции выделяются различные медиаторы (гистамин, гепарин, триптаза, химаза, карбокси-пептидаза А3, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), фактор активации тромбоцитов (PAF), простагландин D2, лейкотриен С4, интерлейкины (IL-4, IL -5, IL -6, IL -8, IL -13), хемокины (MIP-1, MIP-1b, MCP-1) и другие, которые приводят к спазму

гладких мышц в респираторном и желудочно-кишечном тракте, вазодилатации, увеличению сосудистой проницаемости и стимуляции чувствительных нервных окончаний [355]. Активация гистамина через H_1 – H_4 -рецепторы ведет к коронарной вазоконстрикции и сердечной недостаточности через H_1 -рецепторы, системной вазодилатации и тахикардии через H_2 -рецепторы, торможению высвобождения норадреналина через H_3 -рецепторы, и хемотаксису и высвобождению медиаторов воспаления через H_4 -рецепторы. Гепарин и, возможно, триптаза способствуют активации брадикинина, процессов фибринолиза и системы комплемента [183].

Повышение концентрации в крови гистамина приводит к известным аллергическим симптомам, именно с РАФ связана тяжесть анафилаксии, что было показано в исследованиях и на мышах, и у людей [137; 276]. Ключевая роль РАФ и ацетилгидролазы в патогенезе анафилаксии и доказана, поскольку их концентрация коррелирует с тяжестью анафилактических реакций [366]. РАФ снижает коронарный кровоток и сократительную способность миокарда, усиливает активацию нейтрофилов и эозинофилов, вызывает локальную и системную агрегацию тромбоцитов, а также периферическую вазодилатацию и тяжелую гипотензию, возможно, через индукцию NO [366]. РАФ выделяется не только тучными клетками и базофилами, но также другими типами клеток (макрофаги или нейтрофилы), которые вносят существенный вклад в альтернативные пути индукции анафилаксии. В дополнение к активации миелоидных клеток обнаружено взаимодействие базофилов с тромбоцитами после стимуляции арахисом у пациентов с аллергией на арахис, но не у здоровых людей [240]. Таким образом, выявленная перекрестная связь между базофилами и тромбоцитами может быть еще одним новым механизмом, с помощью которого РАФ может способствовать тяжести анафилаксии.

Существенную роль в патогенезе ПА в последние годы отводят регуляторной субстанции Т-клеток [214], маркерным цитокином которой является трансформирующий фактор роста β [337]. На сегодняшний день есть небольшое количество работ, посвященных изучению роли ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ) в развитии симптомов и тяжести анафилаксии. Известно, что во время анафилаксии активируются компенсаторные механизмы, в частности ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Вследствие развития анафилаксии повышается секреция нейроэпинефрина из локальных симпатических нервных окончаний, что может привести к аритмии и другим сердечно-сосудистым катастрофам [157; 158].

Вероятно, вскоре практическую значимость и актуальность приобретут новые исследования по изучению глубоких механизмов патогенеза анафилаксии (роли Т-клеток, TLR, различных посредников: интерлейкинов, нейропептидов, гормонов в патологическом процессе), на результатах, которых в последствии будут строиться и разрабатываться новые терапевтические подходы по ведению пациентов с ПА [272].

Все указанные выше события вызывают развитие основных классических симптомов ПАН: острой аллергической крапивницы, ангиотека, бронхоспазма, отека гортани, абдоминальной боли, кишечных спазмов, тошноты, рвоты и диареи, чувства жара и страха смерти. Сопутствующие им симптомы включают ринорею, дисфорию, металлический привкус во рту, головокружение, головную боль и др. Снижение объема внутрисосудистой жидкости, вазодилатация и миокардиальная дисфункция могут приводить к развитию гипотензии, аритмии сердца и потере сознания. Приведенные выше клинические симптомы и состояния указывают на то, что только ОАС может рассматриваться, как локальные острые проявления ПА, а все остальные IgE-зависимые проявления ПА в той или иной мере могут являться симптомами ПАН и считаться локальными не могут [361].

В последние годы ведется поиск биомаркеров перенесенной среднетяжелой/тяжелой ПАН и предикторов возникновения повторных тяжелых анафилактических реакций у детей. Было показано, что вне анафилактической реакции снижение или отсутствие экспрессии у ребенка гена PLA2G7 (ген фактора активации тромбоцитов–ацетилгидролазы) и гена ACE (ген ангиотензинпревращающего фермента) являются прогностически неблагоприятными с точки зрения повторных ПАН [17; 18]. Уже известно, что нарушения экспрессии в генах PLA2G7, ACE и TGFB1 (ген трансформирующего ростового фактора $\beta 1$) позволяют устанавливать детей группы риска по ПАН [17; 18; 117; 187]. Однако, в обычной клинической практике эти научные данные не могут быть применимы в силу своей высокой стоимости и сложности проведения генетических исследований. Требуется дальнейший поиск более простых методов исследования и клинических симптомов, коррелирующих между собой, и способных предсказать риск возникновения ПАН и тяжесть аллергических реакций при ПА.

1.3 Ведущие аллергены при острых проявлениях пищевой аллергии

Провоцирующим фактором ПА может стать практически любой пищевой продукт. По мнению ведущих экспертов наиболее распространёнными IgE-опосредованными пищевыми аллергенами в мире в настоящее время являются коровье молоко, пшеница, яйцо, арахис, соя, рыба, морепродукты, орехи [65; 157; 158; 324; 361]. По данным ведущих экспертов именно на коровье молоко, арахис и орехи деревьев приходится основное число случаев ПАН у детей, требующих введения адреналина [216; 325; 362; 375].

Пищевые аллергены – это специфичные компоненты пищи или её ингредиенты, которые распознаются специфичными для аллергенов антителами или клетками и вызывают специфические иммунологические реакции, приводящие к характерным симптомам [193]. Как правило, пищевые аллергены – это гликопротеины или липопротеины (редко - гаптены) с молекулярной массой 10–70 kDa, которые имеют трехмерную структуру, хорошо растворимы в

воде, устойчивы к воздействию протеолитических ферментов и имеют в своем составе термостабильные молекулы [361]. Аллергенность пищевых белков зависит от эпитопов, а также от пространственной конфигурации молекул. [247]. Известно, что дети, сенсibilизированные к последовательным (линейным) эпитопам аллергенов с меньшей степенью вероятности сформируют толерантность, чем дети, страдающие аллергией на конформационные эпитопы [74; 247; 249]

Открытие иммуноглобулинов класса E (конец 1960-х годов) дало возможность диагностировать IgE-опосредованные аллергические заболевания, вызванные аллергенами. Традиционные тесты на специфические антитела IgE (*in vitro* и *in vivo*) были основаны на экстрактах аллергенов, полученных из природного (нативного) аллергенного источника. В конце 1980 годов с применением ДНК технологии были охарактеризованы аллергенные молекулы [332].

Данные о пространственной конфигурации пищевых молекул, о их структурных и функциональных свойствах, о сходстве аминокислотных последовательностей у ряда пищевых аллергенов с другими аллергенами (например, с пыльцевыми) в последнее десятилетие активно дополняются и используются в научных и клинических исследованиях [78]. Составленная номенклатура аллергенов [373], клонирование многих пищевых аллергенов [247], статьи по молекулярной аллергологии [182; 249], а также принятые консенсусные документы по молекулярной диагностике аллергии [74] позволили начать клиницистам применять новые знания.

Молекулярная диагностика оказалась крайне важна в педиатрической практике для диагностики ПА и реакций, связанных с ПАН [369]. Использование мультиплексных платформ, которые в очень маленьком объеме сыворотки (40 мкл) позволили проводить тестирование ребенка на более чем 100 аллергенных молекул одновременно, дают возможность избежать риска проведения тестов *in vivo* у детей, перенесших системные реакции на пищевые аллергены; обойти проблемы, связанные с исключением из рациона у пациента разных пищевых продуктов и возможной клинической провокацией при диагностическом введении продукта; получить точный профиль аллергологической сенсibilизации в кратчайший срок без необходимости повторных заборов крови; проводить исследование даже тех детей, которые находятся далеко от лабораторий, поскольку для исследования достаточно пятна засохшей крови, которое легко транспортировать [148].

IgE – опосредованные аллергические реакции описаны в отношении более 170 пищевых аллергенов, а более 130 аллергенных молекул доступны для диагностики IgE – опосредованной аллергии [74; 373]. С открытием молекул улучшилось понимание, как пищевые аллергены вызывают сенсibilизацию тучных клеток и запускают аллергическое воспаление, а также

появились знания о том, какие патологические механизмы, участвующие в этом процессе, будут зависеть от структурных, биологических и экологических характеристик самих аллергенных молекул [249]. Стало известно, что аллергены в дополнение к продукции IgE могут способствовать воспалению тканей из-за своих ферментативных или других (пока неизвестных) биологических свойств [249]. Обнаруженные врождённые лимфоидные клетки (ILC), имеющие несколько популяций, также зависят от типа аллергена.

В настоящее время выделяют несколько классов пищевых аллергенов. Один из классов включает в себя продукты «большой восьмерки»: арахис, орехи (кешью, бразильский орех, фундук, грецкий орех), рыбу, моллюски, коровье молоко, куриные яйца, пшеницу, сою. Эти продукты являются первичными сенсibilизаторами, т.е. вызывают сенсibilизацию через желудочно-кишечный тракт [361]. На них могут развиваться тяжёлые и даже фатальные аллергические реакции даже при минимальном «следовом» количестве аллергена у высокочувствительного к ним человека, например при вдыхании запаха [151], или даже при поступлении аллергена с грудным молоком [139]. Знание того, к каким аллергенным молекулам сенсibilизирован пациент, помогает понять вероятность развития локальных или системных реакций и предсказать продолжительность чувствительности к аллергену в будущем [84]. Кроме того, можно предположить силу развития аллергической реакции, зная является ли сенсibilизация первичной и клинически значимой или обусловлена клинически несущественной перекрестной сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам [151]. В этой связи компонентная диагностика оказывается особенно полезной при идиопатической анафилаксии [116]

Наличие сенсibilизации к протеинам, устойчивым к воздействиям температур и пищеварительных ферментов таких как, белки переносчики липидов (LTP – Lipid Transfer Protein), белки хранения, глиадины, тропомиозины, парвальбумины, казеины и овомукоид, как правило, связано с более высоким риском системных и тяжёлых реакций [182; 249]. Высокая устойчивость перечисленных выше белков к термической обработке и протеолитическому расщеплению при пищеварении позволяет им проникать в кишечный тракт почти в неизменной форме, с чем и связана способность этих аллергенов вызывать тяжёлые симптомы у сенсibilизированных пациентов [267]. Было установлено, что некоторые тяжёлые аллергические реакции в ряде случаев вызываются липофильными молекулами, но пока описаны только единичные молекулы, такие как олеозины арахиса (Ara h10, Ara h11), кунжута (Ses i4, Ses i5) и фундука (Cor a12, Cor a13) [225].

Напротив, сенсibilизация к термолабильным белкам таким как: профилины, PR-10 – белки (Pathogenesis-Related-10 proteins, являющиеся гомологами Bet v1), тауматины, овальбумин, лактальбумин, разрушающиеся ферментными системами, почти всегда,

коррелирует с более низким риском тяжёлых аллергических проявлений [279]. Исключение составляет молекула сои (Gly m4), член семейства PR-10 – протеинов, которая является потенциальным маркёром тяжёлых реакций у пациентов, сенсibilизированных к мажорному аллергену березы Bet v1 и употребляющих большое количество соевых напитков (соевое молоко, например) [79].

В зависимости от строения молекулы пищевого аллергена, вызывающей образование sIgE, среди **аллергенов животного происхождения** можно выделить ряд семейств, к которым относятся наиболее значимые пищевые аллергены: казеины, сывороточные альбумины, тропомиозины, липокалины, EF hand domains.

Обычно **коровье молоко** (КМ) является первым чужеродным белком, который попадает в организм ребенка, и молочные белки являются одной из наиболее частых причин ПА и ПАН у детей во всем мире [91; 157; 158]. В одном из исследований КМ было названо причиной фатальных реакций в половине случаев [238]. По результатам многочисленных работ на КМ приходится 6% – 49,3% от всех случаев ПАН [69; 91; 94; 157; 158]. КМ занимает третье место среди всех пищевых продуктов, способных вызывать тяжелые жизнеугрожающие/летальные реакции (8% – 15% случаев из всех жизнеугрожающих) [112; 295]. По данным НИКИ педиатрии ПАН индуцировалась молочными протеинами у 42% пациентов, перенесших острые системные реакции [17; 18]. Установлено, что среди детей раннего детского возраста КМ, как триггер ПАН, более значим, чем для детей дошкольного и школьного периодов [98; 101]. Российские данные свидетельствуют о том, что у 65% детей с ПАН на молочные протеины, первый эпизод системной реакции развился в возрасте до 1 года [17; 18].

Молочные протеины, поступающие в организм ребенка с грудным молоком, способны вызывать сенсibilизацию [139]. В этой связи становится понятным возникновение анафилаксии у детей при введении молочных продуктов [17; 18]. Адаптированные детские молочные смеси также содержат БКМ, поэтому у младенцев симптомы ПА могут инициировать инстантные молочные смеси, а у высокосенсibilизированных детей – детские смеси частичного и высокого гидролиза БКМ [12], однако, фатальные случаи на детские смеси в доступной литературе не упоминались.

В настоящее время известно более 200 протеинов КМ [139; 373]. Различные белки КМ (α -лактальбумин, β -лактоглобулин, казеин, бычий сывороточный альбумин, лактоферрин, иммуноглобулины и др.) и их пептиды могут становиться причиной развития аллергических и анафилактических реакций у детей [139]. Причиной развития ПАН могут быть как сывороточные, так и казеиновые протеины. При аллергологическом обследовании детей с ПАН к КМ сенсibilизация к молочным протеинам выявляется у всех пациентов при уровне sIgE - 41 kU/L (Me 41 kU/L [Q1-18,3; Q3-100]) [17; 18].

Следует заметить, что сывороточные белки, составляющие 20% от всех БКМ (концентрация около 5г/л): Bos d4 (α -лактальбумин), Bos d5 (β -лактоглобулин), Bos d6 (бычий сывороточный альбумин) термолабильны. Поэтому нагревание КМ или его заквашивание, имеет тенденцию к снижению аллергенности [245].

Казеиновая фракция молочных белков (Bos d8, Bos d9, Bos d10, Bos d11, Bos d12) составляет 80% от всех белков КМ (концентрация около 30г/л), термостабильна, состоит из линейных эпитопов, устойчива к гидролизной и ферментативной обработкам, поэтому даже длительное тепловое воздействие на белки коровьего молока (БКМ) полностью не устраняет аллергенные свойства данных протеинов [246]. Дети с аллергией на БКМ, которые имеют чувствительность к казеину, не переносят сырое и топленое молоко, любую кисломолочную продукцию [162; 254], и чаще имеют более тяжелые проявления ПА. Известно, что дети с высоким уровнем sIgE к казеину или с гиперпродукцией sIgE и к казеину, и к сывороточным белкам вместе, имеют меньше шансов сформировать толерантность к БКМ в раннем и дошкольном возрасте и более склонны к длительной персистирующей аллергии [142; 143]. В настоящее время казеин (Bos d8) является диагностическим маркером аллергии на КМ [74].

Куриное яйцо, наряду с КМ, – наиболее частый аллерген, провоцирующий симптомы ПАН у детей первых лет жизни [211]. Куриное яйцо является триггером анафилактических реакции у детей в 7% – 12% случаев [333]. Так, среди детей (0-4 лет) обратившихся в отделение неотложной помощи в США, частота развития реакции на куриное яйцо составила 33,8% у детей в возрасте до года; 8,6% – у пациентов с года до двух лет; 5,3% случаев – у больных 2-4 лет [286]. Фатальные реакции при употреблении куриного яйца у детей описаны, но, к счастью, они встречаются достаточно редко [238; 295].

Показано, что употребление сырого или недостаточно термически обработанного куриного яйца в большей степени предрасполагает к развитию серьезных системных реакций у пациентов с аллергией на яйцо, по сравнению с употреблением термически интенсивно обработанного продукта [166]. Однако термическая обработка данного продукта полностью не исключает возможность развития ПАН [286]. Развитие аллергических реакций к куриному яйцу, как правило, связано с сенсибилизацией к его основным белкам: овальбумину (Gal d1) и овомукоиду (Gal d2), где последний является доминирующим.

Сегодня описаны уже более 20 протеинов куриного яйца. Наиболее значимы: овомукоид (Gal d1), овальбумин (Gal d2), овотрансферрин/кональбумин (Gal d3), лизоцим (Gal d 4), сывороточный альбумин/альфа-ливетин (Gal d 5), имеющие молекулярную массу от 25 до 76 кДа [224; 363]. Овомукоид (Gal d1) составляет 10% от всех протеинов куриного яйца, стабилен к термической и ферментативной обработкам и ответственен за большинство тяжелых реакций [224]. Сенсибилизация к линейным эпитопам овомукоида возникает при

употреблении куриного яйца в пищу, вдыхании или попадании аллергена на кожу. Предполагается возможность возникновения сенсибилизации из-за наличия овомукоида в составе домашней пыли, а также его способности проникать в грудное молоко человека [259].

Описано, что дети с высоким уровнем sIgE к Gal d1 (выше, чем 1,46kUA/l) имеют риск развития ПАН к яйцам и продуктам, их содержащим, в 11 раз выше, чем дети с отсутствием антител к овомукоиду [363]. Однако по мнению других исследователей значение sIgE к Gal d1, приводящее к ПАН, может значительно варьировать [124]. Наличие сенсибилизации к овомукоиду куриного яйца предсказывает длительную персистенцию пищевой аллергии [365]. Заметим, что в овомукоид (Gal d1) является диагностическим маркером аллергии на куриное яйцо [74].

Считается, что аллергия на **рыбу** является третьей по распространенности ПА после КМ и куриного яйца в большинстве стран континентальной Европы, и второй (после морепродуктов) - в Азии – 6,2% [168]. Распространенность аллергии на рыбу широко варьирует и составляет в общей популяции приблизительно 0,2% [252]. По результатам опроса в Европейской популяции (данные получены с использованием мета-анализа) выявлено, что 2,2% опрошенных людей предъявляли жалобы на развитие реакций, связанных с употреблением рыбы, тогда как аллергические симптомы на рыбу, подтвержденные провокационными тестами, выявлялись только у 0,1% [291].

По данным ретроспективных исследований, проведенных в США, Австралии и Гонконге, частота ПАН среди детей, сенсибилизированных к рыбе, составила 12,5% – 26,0% [94; 317; 336]. Данные Европейского Регистра Анафилаксии, свидетельствуют, что среди 1970 детей с ПАН к рыбе, наиболее часто отмечались реакции у детей до 6 лет [97].

Основным аллергеном рыбы является парвальбумин (саркоплазматический белок). Кроме последнего, значимыми аллергенами рыбы представляются: тропомиозин, коллаген, альдолаза, енолаза, вителлогенин, кальцитонин [74; 373]. Парвальбумины рыб и земноводных являются мажорными пищевыми аллергенами и относятся к суперсемейству EF-HAND. Они обнаружены в быстро сокращающихся мышечных волокнах позвоночных и связывают ионы кальция во время расслабления мышц. К наиболее актуальным парвальбуминам относятся: парвальбумин атлантической трески (Gad c1), парвальбумин карпа (Cyp c1) и парвальбумин атлантического лосося (Sal s1) [182].

Парвальбумин трески (Gad c1) – мажорный аллерген рыбы с молекулярной массой 12,3 кДа, очень стабильный, и его аллергенная активность зависит не от конформационных эпитопов, а от аминокислотной последовательности, обладающей высокой перекрестной реактивностью между различными видами рыбы и вызывающей IgE ответ у большинства пациентов [303]. Из-за высокой степени перекрестной реактивности между парвальбуминами из

разных видов рыб в настоящее время обнаружение повышения антител к парвальбумину трески (*Gad c1*) рекомендовано в целях диагностики пациентов с аллергией на рыбу [303].

Парвальбумин способен вызывать аллергические симптомы, включая оральный аллергический синдром, генерализованную крапивницу, ангионевротический отёк и анафилаксию, как при приеме внутрь, так и при вдыхании паров во время её приготовления [74]. Следует отметить, что IgE-опосредованная сенсibilизация и аллергические реакции на рыбу могут иметь место у детей, ранее никогда не употреблявших этот продукт в пищу [317]. Точные данные по пороговым дозам продукта, способные вызвать ПАН, до настоящего времени отсутствуют. Косвенные свидетельства позволяют предположить, что для индукции анафилаксии достаточно нескольких миллиграмм рыбы. В этой связи проглатывание даже мельчайшего количества рыбы для гиперчувствительных пациентов может закончиться фатально [178].

Морепродукты являются наиболее распространенным пищевым триггером в странах, где употребление рыбы и морепродуктов представляется обычным в пищевом рационе [118; 288; 317]. В США аллергия на морепродукты в педиатрической популяции США (6-17 лет) занимает третье среди пищевых аллергенов и составляет 1,3% [288]. У детей аллергические реакции значительно чаще возникают на ракообразных (1,2%, средний возраст пациентов – 5,0 лет), чем на моллюсков (0,5%, средний возраст больных – 7,7 лет) [288]. Среди американских детей с аллергией на данную пищу более половины (54,9%) переносили симптомы ПАН на морепродукты один и более раз [288].

Традиционно в Азии морепродукты также являются основными продуктами питания [69; 71]. Они становятся причиной обращения в отделение неотложной терапии в 67,5% случаев [168]. По данным Ganapathy S., морепродукты описаны как триггеры ПАН в 57,25% случаев, наблюдавшихся среди 485 детей Сингапура [99]. В возрасте от 3 месяцев до 88 лет (426 случаев анафилаксии) наиболее распространенной причиной были моллюски - 14% [118].

Аллергены ракообразных и моллюсков (морепродуктов) делятся на следующие группы: тропомиозин, аргинин киназа, легкая цепь миозина, саркоплазматический кальций связывающий белок, парамиозин [227; 339].

Тропомиозин — фибриллярный белок, состоящий из двух перевитых α -спиралей. Данный протеин связывается в единый комплекс с F-актином в области изгиба молекулы, обеспечивая его стабильность и участвует в регуляции взаимодействия актина с миозином. В качестве пищевых аллергенов животного происхождения тропомиозины были идентифицированы у ракообразных, моллюсков и паразитов рыб *Anisakis simplex*. Молекула тропомиозина беспозвоночных высококонсервативна, что и вызывает высокую перекрестную

реактивность и объясняет частую перекрестную сенсibilизацию между тропомиозинами морепродуктов.

Pen m2 (аргининкиназа) и Pen m4 (саркоплазматический кальций связывающий белок) являются мажорными аллергенами креветки. При оценке данных 79 пациентов, среди которых у 5 больных (6,3%) имела место ПАН, было показано, что уровень специфических IgE > 3.55 kUA/L к креветке обладает 100% чувствительностью [213]. По мнению, Goh SH., у детей грудного и раннего детского возраста с анафилаксией на морепродукты чаще регистрируются желудочно-кишечные симптомы, в то время как у школьников и подростков - респираторные нарушения [118].

Аллергия на **пшеницу** широко распространена во всем мире и составляет в среднем 3,6% [350]. Пшеница входит в число 8 важнейших пищевых аллергенов. К мажорным белкам пшеницы относятся глютен, состоящие из глиадинов (28-42%) и глютенинов (42-62.5%) [275]. Аллергены пшеницы часто ассоциированы с реакциями гиперчувствительности и способны вызывать тяжелые анафилактические реакции [301]. По данным японских ученых пшеница вызывала симптомы ПАН у 28,8% (из 319 пациентов, перенесших системные тяжелые реакции на продукты питания) разных возрастов [211]. Триггером ПАН среди детей (0-18 лет) пшеница была в 2,0% случаев [91]. Подавляющее большинство детей (90%) развивают свою первую реакцию после первого приема пшеницы и средний возраст составляет около 7 месяцев (с 3 до 96 месяцев) [127]. Показано, что молекула **пшеницы** Tr1 a19 (омега-5 глиадин) вызывает сенсibilизацию у приблизительно 66-92% пациентов с аллергией на пшеницу. Сообщается, что она является мажорным аллергеном у детей с IgE-опосредованными реакциями при употреблении пшеницы и связана с симптомами пшенице-зависимой анафилаксии/астмы, вызванной физической нагрузкой (WDEIA) [208]. Так ПАН, индуцированная физической нагрузкой, была описана у трехлетнего ребенка [346].

Из растительных пищевых аллергенов приблизительно 65% приходится на 4 белковых семейства: купины, проламины, Vet v1- подобные протеины и профилины [296, 313]. Купины и проламины относятся к семейству белков запаса семени (белки хранения). Белки запаса составляют не менее 5% всех белков клетки и являются преобладающими аллергенами в семенах, фруктовых косточках, зернах, а иногда в корнях и клубнях. Характерными свойствами белков запаса семени являются отсутствие ферментативной активности, они служат источником азота для прорастающих семян, обычно находятся в агрегированном состоянии, часто состоят из различных полипептидных цепей.

В суперсемейство купинов (от латинского "cupra," - маленькая бочка) включены глобулины белков запаса семени, которые являются главными компонентами рациона человека. На основании коэффициента седиментации глобулины разделяют на 7S вицилины и 11S

легумины. Легумины и вицилины преимущественно располагаются в семядоле семян. Среди легуминов (11S глобулины) особого внимания заслуживают аллергены сои, арахиса, фундука и кешью. Кроме того, 11S глобулины были идентифицированы в кокосе, грецком орехе. Среди клинически важных вицилинов, часто являющихся причиной, ПАН необходимо отметить вицилины грецкого ореха (Jug r2) и семян кунжута (Ses i3) [313].

Пациенты с гиперчувствительностью к белкам запаса семени (белкам хранения) часто страдают тяжелыми системными реакциями, связанными с высокой устойчивостью данных протеинов к термическому и пепсиновому воздействию. Так аллерген арахиса Ara h1 (вицилин), термостабильный мажорный аллерген с молекулярной массой 65кДа, к которому sensibilized до 63-80% пациентов с аллергией на арахис [242] ответственен за большинство случаев фатальных анафилаксий, вызванных арахисом [41]. Во время тепловой обработки аллергенность арахиса возрастает многократно: обжаренный в духовке арахис (при 177 ° С в течение 30 мин) выявляет уровень аллергена арахиса (Ara h 1) в 22 раза выше, чем сырой (820 против 37 мкг/мл) [155]. С учетом исключительно высокой активности Ara h1 следует учитывать возможность экспозиции Ara h1 через слюну, где его может содержаться до 1110 мкг/мл. В этой связи, при пользовании общей кухонной посудой и приборами случайный контакт со скрытыми аллергенами арахиса может приводить как локальным, так и системным реакциям у высокочувствительных пациентов [239].

Широкое распространение по всему миру азиатской кухни привело к возникновению sensibilization и аллергии к сое [157; 158]. Уже описаны аллергены сои Gly m5 и Gly m6, относящиеся к семейству белков хранения, как возможные триггеры ПАН у детей и взрослых [92]. Gly m 5 сои представляет собой вицилин с молекулярной массой 40-47кДа. Обычно sensibilization и клинические симптомы к Gly m5 развиваются при употреблении сои в пищу. Однако, в литературе была описана анафилаксия при ночном сне на подушке из соевой трухи [92].

ПАН к орехам деревьев, арахиса, кунжуту, семенам подсолнечника, горчице, у пациентов, не sensibilized к персику и/или другими розоцветным, подтверждается гиперчувствительностью к белкам запаса семени [313].

Суперсемейство проламинов характеризуются высоким содержанием пролина и глутамина. Наряду с проламинами зерновых к этому суперсемейству относятся: 2S альбумины (белки хранения семян), белки неспецифические переносчики липидов (LTP) и ингибитор α -амилазы и/или трипсина. Проламины зерновых, являющиеся белками запаса семени, в отличие от легуминов и вицилинов, располагаются преимущественно в эндосперме. Зерновые проламины являются запасными белками и обнаруживаются исключительно в зернах злаковых трав. Пшеница (*Triticum aestivum*) содержит несколько аллергенных проламинов: 1) Tri a19

является – ω -5-глиадином; 2) Trі a21 относится к α/β -глиадинам; 3) Trі a26 – это высокомолекулярный глютенин пшеницы [182; 249].

Для оценки риска анафилактических реакций необходимо исключать сенсibilизацию пациента к 2S-альбуминам белков хранения семян и орехов [298]. **2S альбумины** - небольшие гетеродимерные протеины, состоящие в большинстве случаев (искл. арахис, подсолнечник) из 2 субъединиц, соединенных дисульфидными мостиками. 2S-альбумины исключительно стабильны и являются главными аллергенами арахиса (Ara h2, Ara h6, Ara h7), горчицы (Sin a 1; Bra j 1), бразильского ореха (Ber e 1), грецкого ореха (Jug r 1), семян клещевины (Ric c 1; Ric c 3), семян кунжута (Ses i 1; Ses i 2), кешью (Ana o3), семян подсолнечника и мажорным аллергеном лесного ореха. Сенсibilизация к 2S альбуминам может развиваться как через желудочно-кишечный, так и респираторный тракты [182; 249] Такие молекулы, как Ara h2 и Ara h6 (арахис), Cor a14 (фундук), Ana O3 (кешью), Ber e1 (бразильский орех) и Jug r1 (грецкий орех) предсказывают возможные тяжёлые анафилактические реакции у сенсibilизированного пациента. Есть сообщения об ПАН у детей на семена кунжута, при сенсibilизации к молекуле Ses i1 [348; 354].

Ara h2, Ara h6, Ara h 7 (2S альбумины) - мажорная группа аллергенов арахиса (конглютины), относящихся к белкам запаса семени (белки хранения). В США и Северной Европе 76-96% пациентов с клиническими симптомами аллергии на арахис имеют sIgE к Ara h 2 и Ara h 6 [136]. Сенсibilизация к Ara h 2 в 87% случаев клинически значима. Концентрация sIgE к Ara h 2 выше 0,6 kU/l является прогностическим признаком тяжелых реакций [136]. Сочетание сенсibilизации к нескольким протеинам/конглютинам арахиса обычно приводит к утяжелению клинической картины аллергии [25]. Риск системных реакций повышается при наличии наряду с повышенным уровнем sIgE к Ara h 2 сенсibilизации к Ara h 1 и/или Ara h 3 [85]. Так, у детей с предшествующими реакциями на арахис, sIgE к Ara h1 и Ara h2 были связаны с историей ПАН [302].

При проведении провокационного тестирования (n=102) было показано, что повышенные sIgE к Ara h 2 и Ara h 6 являются лучшими предикторами тяжелых системных реакций на арахис, требующих лечения адреналином [102]. Выявление специфических IgE к Ara h 2 в настоящее время является наиболее значимым предиктором аллергии к арахису и развитию ПАН [302].

Белки переносчики липидов (LTP), входящие в суперсемейство проламинов, имеют широкую субстрат-связывающую специфичность, вовлечены в транспорт фосфолипидов и галактолипидов через мембраны, обладают антифунгальной и противомикробной активностью. Данные протеины известны как аллергены, вызывающие первичную сенсibilизацию, то есть не имеющие перекрестной реактивности с основными компонентами пыльцевых аллергенов

экстрактов, и ассоциированы с тяжёлыми аллергическими реакциями на орехи, фрукты и овощи в Азии [147] и в регионах Южной Европы и Средиземноморья [271].

ЛТР обычно аккумулируются в наружном эпидермальном слое плодов растений, что объясняет более сильную аллергенность кожицы в сравнении с мякотью. Данная группа протеинов, обнаруживаемая в семенах, орехах, фруктах, имеет молекулярную массу в диапазоне 9-10 кДа, стабильна и высоко устойчива к перевариванию и термической обработке, поэтому способна инициировать симптомы ПАН [271]. Отличительным структурным признаком ЛТР является наличие 4 дисульфидных мостиков, связывающих 4 полипептидные спирали, что проявляется в экстремальной резистентности белков к протеолизу, тепловой денатурации и изменению рН. ЛТР могут восстанавливать свою нативную структуру при охлаждении [271]. Представленные свойства ЛТР обуславливают возможность развития сенсибилизации и индукции системных симптомов при энтеральном введении аллергена. Общие структурные признаки являются основой клинически-значимой перекрестной аллергии между различными видами растений, содержащих ЛТР. ЛТР идентифицированы как главные аллергены персика (Pru p3), яблока (Mal d 3) и абрикоса (Pru ar 3) [271].

Персик был описан, как основная причина ПАН в ряде южных стран Европы [93], в то время, как в России, он чаще всего регистрируется как перекрестный аллерген. Среди пациентов с аллергией на персик, перенесших системные реакции, до 100% сенсибилизированы к ЛТР персика Pru p3 [300]. Совпадение аминокислотных последовательностей Pru p3 персика с аналогичными ЛТР-белками орехов, яблока, абрикоса, сливы, вишни, апельсина, клубники, винограда колеблется до 62-81% [269]. У российских детей со среднетяжелым-тяжелым течением аллергических заболеваний, имеющих сенсибилизацию к фруктам/овощам, у большинства больных выявляется косенсибилизация к Pru p3 и к Bet v1, а в 10% случаев изолированная сенсибилизация к Pru p3, а у больных с атопическим дерматитом, имеющих специфические IgE антитела к Pru p3, отмечено типично тяжелое персистирующее течение заболевания [27; 37]. Известно, что сенсибилизация и косенсибилизация к ЛТР также может быть повинна в WDEIA [372], которую могут провоцировать алкоголь или нестероидные противовоспалительные препараты.

Известно, что до 98% больных с поллинозом, обусловленным пылью березы, сенсибилизированы к главному аллергену березы (Bet v1) с молекулярной массой 18 кДа. Наличие у пациента респираторной пыльцевой аллергии к берёзе в некоторых случаях может привести к клинически значимой перекрестной реактивности к растительной пище, имеющей общий эпитоп, и значимому снижению качества жизни пациента [161]. Для возникновения перекрестной реактивности между белком пищевого протеина с пыльцевым аллергеном обычно достаточно 40-70% идентичности аминокислотной последовательности [182]. При

перекрестной реактивности после употребления пищи, содержащей кросс-реактивные аллергены, могут наблюдаться легкие местные симптомы (ОАС) [86; 261], а в единичных случаях – тяжелые системные реакции анафилаксии [89].

У пациентов с сенсибилизацией к Bet v1 появление ОАС чаще всего происходит во время употребления ими фруктов семейства Rosaceae: персиков, яблок, вишни, черешни, груш, абрикосов, и овощей [161; 261]. Данный синдром известен, как синдром «яблоко – береза» [261], и класс PR-10- протеинов отвечает за формирование данной перекрестной реактивности.

PR-10 протеины (Pathogenesis-Related-10 proteins, патогенез-ассоциированные белки класса 10) гомологичны главному аллергену березы (Bet v1) и широко распространены в растительном царстве, что и позволяет отнести их к пан-аллергенам [280]. В отличие от других белков аллергены фруктов семейства PR-10 экспрессируются постоянно (например, аллерген яблока Mal d1), поскольку их экспрессия в значительной мере индуцируется стрессом или патогенами. В этой связи, концентрация PR-10 белков фруктов может отличаться во много раз в зависимости от сорта, климатических и экологических условий произрастания. Функция PR-10 протеинов, вероятно, связана с переносом растительных стероидов, что может играть решающую роль в защите растений при патологических ситуациях, а также в процессе роста и развития [280].

PR-10 белки чувствительны к термической и кислотной обработке и разрушаются при нагревании [251]. Вместе с тем, на PR-10 протеины возможны и системные реакции, особенно при наличии дополнительных условий: например, у ребенка с сенсибилизацией к Mal d1 яблока и Bet v1 берёзы повышается вероятность ПАН при употреблении яблока во время пыления березы или при употреблении концентрированного яблочного сока сразу после интенсивной физической нагрузки. Заметим, что системные реакции на данные PR-10-протеины чаще исключение, нежели правило [89]

Распространенность ОАС составляет до 41,7% среди пациентов с сенсибилизацией к берёзе [342]. Яблоко и персик являются наиболее распространенными продуктами, связанными с ОАС, а береза –наиболее распространенный сенсибилизирующий аллерген у пациентов с ОАС. Связь между аллергией на персик и аллергией на пыльцу березы в России и Северной Европе объясняется обнаружением белка-гомолога Bet v 1 в персике (Pru p1). В Южной Европе и странах Средиземноморья перекрестная реактивность, связанная с персиком, более часто связана с LTP [233]. В последние годы в России становится все труднее дифференцировать орофарингеальные симптомы с системными проявлениями при перекрестной аллергии от ПАН на первичные пищевые сенсибилизаторы после употребления персика, который имеет в своём составе и PR-10-белки, и LTP-протеины.

Профилины—актин-связывающие белки. Впервые профилин был идентифицирован, как аллерген пыльцы березы (Bet v2), и сейчас определен как аллергенный белок во многих фруктах и овощах [68]. Профилины представляют собой цитозольные протеины массой 12-15 кДа, которые найдены во всех эукариотических клетках. Профилин-специфичные IgE (к Bet v 2) определяются у 20% пациентов с поллинозом [27].

Профилины чувствительны к тепловой и кислотной денатурации (разрушаются в желудке), поэтому обычно с ними связано только развитие ОАС. Вместе с тем, описано несколько случаев системных реакций к этим белкам [293].

Аминокислотные последовательности профилинов растений высококонсервативны и гомология между ними составляет 70-85%. [207]. Профилины пыльцы березы имеют высокую перекрестную реактивность к профилинам вишни (Pru av 4), груши (Pyr c 4), яблока (Mal d 4), бобов сои (Gly m 3), арахиса (Ara h 5), лесного ореха (Cor a 2), томатов (Lyc e 1) и стручкового перца (Cap a 1) [294]. У некоторых больных с моносенсибилизацией к профилинам при проведении провокационных тестов возможно развитие анафилаксии [293].

Надо сказать, что попытки сделать прогноз течения ПА не всегда сопровождаются успехом, поскольку возраст ребенка, его гормональный фон, активность ферментных систем, инфекции, физические упражнения, менструация у девочек могут ускорить поступление аллергена в организм, тем самым снизив порог аллергической реактивности и повысив вероятность системных реакций [376]. Попытки определить у детей предельные значения sIgE для стратификации риска реакций на пищу (КМ, куриное яйцо, пшеница, рыба и морепродукты, орехи деревьев и арахис, фрукты и овощи) предпринимаются [298], но пока проведенных работ оказалось недостаточно, и требуются новые крупномасштабные исследования, прежде чем эти значения отсечения могут быть официально признаны. Показано, что любой ребенок с ПА, а тем более перенесший эпизоды ПАН требует персонализированного подхода и наблюдения [361].

При наличии специфических IgE в сыворотке крови к пищевым аллергенам при отсутствии у ребенка значимого клинического анамнеза, требуется тщательное наблюдение на предмет возможных аллергических проявлений, в том числе и на перекрестно-реагирующие продукты. Ведущими экспертами не рекомендуется элиминация предполагаемого аллергена только из-за положительного результата sIgE, поскольку избегание продукта может привести к отсутствию формирования естественной толерантности [74]. Элиминационная диета в случаях, когда подозрение на пищевую аллергию связано с перекрестными реакциями, должна назначаться только при наличии четкого клинического анамнеза непереносимости продукта или положительном оральном провокационном тесте [74].

Таким образом, на сегодняшний день известно, что если пациент имеет симптомы ПА и он сенсibilизирован к любой из следующих молекул: к казеину (Bos d8, Bos d9, Bos d10, Bos d11, Bos d12), овомукоиду (Gal d1), парвальбумину (Gad c1), тропомиозином (Pen m2 и Pen m4), белкам хранения (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6, Ses i3, Jug r1, Jug r2, Ana o2, Cor a 9, Tri a19, Tri a aA_П и др.), белкам переносчикам липидов (Pru p3, Cor a 8, Jug r3, Tri a14, Ara h9 и др.), то он находится в группе высокого риска иметь персистирующую ПА в течение всей жизни и развитие тяжёлых системных реакций на причинно-значимый аллерген [74]. Как часто дети с ПАН, проживающие в России и на Среднем Урале, имеют сенсibilизацию к перечисленным выше молекулам, ранее не изучалось. Так же, как не изучалось, как часто дети при сенсibilизации к берёзе имеют симптомы оральной пищевой аллергии, связанной с PR-10-белками, и косенсibilизацию к белкам запаса и LTP-протеинам.

1.4 Лечебные подходы и возможные пути формирования толерантности и десенсibilизации на современном этапе

В последние годы в мире все чаще звучит мысль о персонифицированной медицине, которая предполагает идентификацию биомаркеров заболевания (определение так называемого «эндотипа»), включающих клинические симптомы и биологические характеристики пациента в режиме реального времени, что может повлиять на выбор терапевтического подхода [195]

Аллергия представляет собой удобную модель для персонифицированной медицины, поскольку во многих случаях можно хорошо охарактеризовать пациента с помощью доступных клинических характеристик, диагностических тестов и биомаркеров. В этой связи применение молекулярной аллергодиагностики представляет собой реальный прогресс в описании больного, имеющего IgE-опосредованные аллергические симптомы. Кроме того, изучение механизмов аллергических реакций приводит к появлению новых стратегий для успешного лечения ПА [259].

В настоящее время терапевтическая стратегия лечения аллергических заболеваний, основанная на применении стандартных препаратов таких, как антигистаминные средства, ингаляционные и системные глюкокортикостероиды (ГКС), бронходилататоры и другие, существенно не изменилась. В то же время точное определение профиля сенсibilизации, необходимое для аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ, АИТ=АИТ в англоязычной литературе), позволило назначать АСИТ более целенаправленно и достигать лучших результатов терапии, снижая затраты на лечение респираторных заболеваний. Так успешно применяются различные методы АСИТ для терапии АР, БА при ингаляционной сенсibilизации [15; 16; 26; 30; 33; 39; 52].

Безусловно, дети с высокой степенью сенсibilизации к пищевым аллергенам с системными реакциями в анамнезе испытывают большую потребность в снижении чувствительности к причинно-значимому аллергену. Хотя главным подходом к лечению ПА и ПАН до сих пор остается устранение пищевых аллергенов и применение адреналина в случае развития ПАН [157; 158; 193], однако в последние годы наблюдается рост интереса и исследований по АСИТ [42], при которой применяется воздействие лечебных аллергенов, как для терапии ПА, так и в качестве метода десенсибилизации [328; 329; 334].

АСИТ – это этиотропная терапия для пациентов с IgE – зависимыми заболеваниями, обладающая болезнью-модифицирующим эффектом [231]. АСИТ с пищевыми аллергенами в настоящее время исследуется и отработывается только в тех случаях, когда пациент переносил ПАН и непреднамеренный контакт с аллергеном трудно избежать, а сенсibilизация и клинические симптомы ПАН связаны с молекулами, которые являются предикторами персистирующей пищевой аллергии с потенциально возможными тяжёлыми реакциями: куриное яйцо (Gal d 1), арахис (Ara h 2 и Ara h 6), КМ (Bos 8), лесной орех (Cor a 9 и Cor a 14), креветки (Lit v1) или рыба (Gad c1) [328; 329; 334]. Основным ограничением АСИТ при ПА является трудность в получении эффективных и безопасных экстрактов пищевых аллергенов из природных источников. Поскольку, АСИТ пищевыми аллергенами несет в себе неотъемлемый риск ПАН, то для минимизации острых аллергических реакций при проведении АСИТ применяют высокоочищенные рекомбинантные лечебные аллергены, которые требуют наукоемких лабораторий.

При оценке клинического эффекта АСИТ при ПА важно отличать десенсибилизацию от стойкой невосприимчивости, ремиссии и пероральной толерантности [226]. Десенсибилизация – это способность пациента переносить большее количество пищевого белка, необходимого для индуцирования клинической реакции. Десенсибилизация относится к определенной степени защиты от ПАН, вызванной непреднамеренным употреблением пищевого аллергена. Десенсибилизация может быть потеряна. Стойкая невосприимчивость относится к отсутствию клинической реакции на пищевой аллерген после прекращения активной терапии в течение определенного периода времени, в то время как ремиссия относится к временному состоянию невосприимчивости после завершения активной АСИТ. Пероральная толерантность – это способность употреблять любое количество пищевого белка после прекращения лечения. Цель АСИТ при ПА состоит в том, чтобы достичь десенсибилизации, стойкой невосприимчивости или даже толерантности к пищевому аллергену [231].

Точный механизм, с помощью которого иммунотерапия может индуцировать пищевую толерантность, пока чётко не ясен. Однако, известно, что АСИТ вызывает раннее снижение тучных клеток и базофилов, изменяет реакцию Т-лимфоцитов на аллерген путем смещения

ТН2-ответа в сторону ТН1-ответа, индуцируя Т-регуляторные лимфоциты (Т-рег). Эти Т-рег могут быть естественными (производными тимуса) или индуцибельными (антиген-специфичными), и оба пула способны подавлять иммунные ответы, запуская секрецию IL-10 и трансформирующего фактора роста (TGF)- β [320], тем самым снижая симптомы ПА [123]. Было установлено, что происходит активация В-регуляторных клеток, и это приводит к снижению sIgE и повышению sIgG4 [253]. В настоящее время в понимании иммунных механизмов как происходит переход из десенсибилизации к устойчивой невосприимчивости, сохраняются пробелы.

В настоящее время отрабатывается АСИТ с пищевыми аллергенами: сублингвальная (СЛИТ), оральная (ОИТ), эпикутанная и подкожная. Она может проводиться с использованием нативных пищевых экстрактов аллергенов, с очищенными пищевыми экстрактами, с подвергшимися мутагенезу рекомбинантными белками или с чрезмерно нагретой пищей [226].

Первый опыт АСИТ был с подкожной терапией, где применялись водные экстракты арахиса: трое пролеченных субъекта показали снижение симптомов на 67-100%, а один пациент, получивший плацебо, скончался от ПАН после случайного введения ему арахиса [357]. Это событие показало риски и небезопасность подкожной АСИТ.

Первое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование СЛИТ при ПА у взрослых с жидким экстрактом фундука было опубликовано в 2005 году [328]. Другое многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное-слепое перекрестное с использованием арахисового порошка было обнародовано в 2013 [329]. СЛИТ с экстрактом арахиса несколько раньше была проведена у детей в возрастной группе с 1 до 11 лет [330]. По окончании терапии дети в группе лечения могли переносить 1710 мг арахисового белка, против 85 мг в группе плацебо [330]. Реакции, которые испытывали дети (отёк губ, зуд в горле, отёк пальцев, свистящее дыхание), купировались антигистаминными препаратами [330]. Эффективность СЛИТ оказалась слабой.

Анализ современных исследований показывает, что ОИТ является наиболее эффективной формой десенсибилизации у пациентов [335]. Было показано, что ОИТ снижает чувствительность детей к аллергенам куриного яйца [165; 219], к БКМ [200] и к арахису. Формирование десенсибилизации после ОИТ у детей с ПА была подтверждена в рандомизированных исследованиях, но способность поддерживать толерантность у этих пациентов все еще остается неопределенной [334]. Исследователи подчеркивают, что, хотя десенсибилизация необязательно приводит к толерантности, на фоне АСИТ может быть достигнута устойчивая невосприимчивость [264], что значительно снижает повторные риски ПАН на причинно-значимый аллерген при непреднамеренном контакте с триггером, однако сама ОИТ сопряжена с риском острых реакций, в том числе анафилактических.

В этой связи было предложено применение моноклональных антител (омализумаб), в сочетании с ОИТ для повышения безопасности терапии [95]. Омализумаб связывается с Fc-областью IgE-антител, блокируя связывание IgE с FcεRI и тем самым предотвращает опосредованную Fc-рецептором активацию и дегрануляцию тучных клеток и базофилов [234]. Омализумаб был протестирован в комбинации с ОИТ для лечения ПА на БКМ, на арахис и при одновременном лечении сразу несколькими аллергенами полисенсibilizированных пациентов [70; 273; 297]. Результаты проведенных исследований показывают, что ОИТ вместе с омализумабом помогают иммунной системе десенсibilizироваться к пищевым аллергенам быстрее и безопаснее, чем только на фоне ОИТ [234]. В настоящее время ведутся дополнительные клинические исследования для подтверждения эффективности омализумаба при лечении ПА, оптимизации поддерживающей дозы ОИТ и оценки устойчивости десенсibilизации или установления толерантности к различным аллергенам.

Эпикутанная терапия показала меньшую эффективность по сравнению с описанными выше методами АСИТ. Кроме того, формирование очага экзематизации в месте контакта кожи с аллергеном стало препятствием для дальнейшей АСИТ [326].

Важно ещё раз заметить, что АСИТ при ПА пока находится в стадии изучения, и однозначного решения о целесообразности проведения АСИТ при ПА в настоящее время не принято [316]. Некоторые исследователи придерживаются мнения ждать, пока дети сами не сформируют толерантность и не торопиться [159], другие предпочитают попробовать и лечить [200]. Несмотря на то, что в научном мире дискуссии ещё ведутся, в 2020 году Управление за продуктами питания и лекарствами в США (FDA) одобрило первый стандартизированный аллерген для оральной иммунотерапии (ОИТ) Palforzia™ для лечения ПА на арахис [340] и сообщило о программах лечения ПА к куриному яйцу и грецкому ореху.

Как стратегия терапии ПА, введение сильно нагретых пищевых продуктов в рацион питания изначально была предложена для лечения пациентов с не-IgE-опосредованными формами АБКМ [289]. Известно, что нарушение трёхмерной структуры приводит к снижению или потере связывающей способности аллергена, а значит и к уменьшению аллергенности продукта [106]. Ранее уже было высказано мнение, что этот подход может быть использован для введения сильно нагретых пищевых продуктов и у пациентов с сенсibilизацией к конформационным эпитопам при IgE-опосредованных формах ПА, но не у пациентов, сенсibilizированных к казеину и овомукоиду [361]. Необходимы новые исследования, чтобы говорить, что данная стратегия работает при IgE-опосредованной ПА.

Касаясь лечения ПА на фрукты, особенно связанной с аллергией на персик и яблоко, нужно отметить, что на сегодняшний день также нет единого мнения об эффективности ОИТ или СЛИТ пыльцевыми аллергенами на ОАС, поскольку были получены как хорошие, так и

мало обнадеживающие результаты терапии [80; 212]. Были удачные попытки использования для АСИТ рекомбинантных аллергенов яблока (Mal d1) и березы (Bet v1) [164; 342], но из-за высокой стоимости аллергенов АСИТ с рекомбинантными Bet v1 и Mal d1 оказалась недоступной для клинической практики.

ОИТ с аллергеном яблока демонстрировала надёжные клинические эффекты при сопряжённых с риском побочными эффектами. По мнению исследователей, наблюдение рецидива после отмены употребления яблок и отсутствие иммунологических изменений в периферической крови пациентов свидетельствовали о том, что индуцированная невосприимчивость после АСИТ является преходящей [138].

Метод АСИТ, воспроизводимый в повседневной жизни, основан на введении экстрактов пыльцы березы подкожным или подъязычным путем с целью индуцирования толерантности к аллергену березы (Bet v1) и гомологичному ему аллергену яблока (Mal d1) [80]. Результаты с разными аллергенами были противоречивы.

В одном из исследований было показано, что подкожная АСИТ снижает симптомы ОАС у 87% испытуемых к яблоку и/или фундуку на фоне достоверного снижения sIgE к Bet v1 [163]. Однако, по мнению авторов, несмотря на положительное влияние на симптомы ОАС, количество переносимого яблока/фундука было невелико [163]. По другим данным подкожная АСИТ значительно облегчала симптомы ОАС, связанные с употреблением фруктов и овощей, у 50% испытуемых, не повлияла на ОАС - у 44% и ухудшила симптомы у 6% [146].

СЛИТ, демонстрируя умеренную эффективность, благоприятный профиль безопасности и переменную переносимость на фоне орофарингеальных симптомов, возникающих на фоне АСИТ, была использована рядом учёных для лечения локальных проявлений ПА [316]. Проведённое двойное слепое плацебо-контролируемое сравнение СЛИТ и подкожной АСИТ с введением экстракта пыльцы березы у пациентов с ОАС показало, что несмотря на значительное влияние на сезонные симптомы респираторной аллергии, уменьшение потребности в медикаментозной терапии, а также снижение IgE-реактивности, АСИТ не сопровождалась достоверным снижением выраженности аллергии на яблоко по сравнению с плацебо [185]. Другое сравнительное рандомизированное исследование эффективности СЛИТ и подкожной АСИТ на локальные проявления ПА на яблоко установило, что после 1 года терапии у 25% пациентов на подкожной АСИТ и 14,2% пациентов на СЛИТ развилась полная толерантность к яблоку, а ещё у 37,5 % и 28,6% испытуемых на выбранной АСИТ, соответственно, была диагностирована частичная переносимость [111].

Таким образом, на сегодняшний день эффективность и безопасность АСИТ при ПА требует дальнейшего изучения. При отборе пациентов с ПА на АСИТ требуется учитывать весь молекулярный профиль сенсibilизации пациента, стандартизацию, способ введения, схемы

терапии и дозы лечебного аллергена. Но в том, что АСИТ уже вошла в ряд лечебных мероприятий при ПА и ПАН, сомневаться уже не приходится.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования (этапы) и группы больных

Работа была выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – академик РАН, проф., д.м.н. О. П. Ковтун). Набор клинического материала велся в период с 2017 по 2020 гг. на базе государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Детская городская поликлиника №13» г. Екатеринбурга (ГАУЗ СО «ДГП№13»), главный врач - к.м.н. С.С.Аверьянова.

Лабораторные исследования проводились в ГАУЗ СО «ДГП№13» (зав. лабораторией Е. Н. Сиражева), в центральной научно-исследовательской лаборатории в отделе общей патологии (главный научный сотрудник – д.м.н., проф. В. В. Базарный) ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, в государственном автономном учреждении здравоохранения Свердловской области «Клинико-диагностический центр город Екатеринбург» (главный врач – д.м.н., проф. Я. Б. Бейкин) Компонентная диагностика аллергии на «Молочном чипе» (Milk Allergen Micro-Array (МАМА), ISAC, ImmunoCAP) и мультиплексное обследование на аллергочипе (ISAC-112, ImmunoCAP, Thermo Fisher Scientific/Phadia Uppsala, Швеция)) были проведены в Центре патофизиологии, инфектологии и иммунологии, отделении иммунопатологии на кафедре патофизиологии и аллергических исследований Венского медицинского университета под руководством доктора медицинских наук, проф. Рудольф Валента (основание – «Соглашение между ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России с «Медицинским университетом г.Вены» от 12.02.2016).

Протокол и дизайн исследования были одобрены Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 15 декабря 2017. Все законные представители детей подписали информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Получено информированное согласие от родителей на размещение результатов обследований и фотографий пациентов без указания личных данных в клинических примерах.

В рамках проведения научной работы и в соответствии с задачами исследования были использованы сплошные и выборочные методы формирования статистической совокупности, а также комплекс методов исследований: библиографический, эпидемиологический, клинический, клинико-статистический, экспертный и сравнительные анализы, а также статистические методы, позволяющие всесторонне проанализировать изучаемую проблему.

Данное исследование включало в себя следующие этапы (рис.2.1):

Дизайн исследования:



Рисунок 2.1. Дизайн исследования.

I этап. Проведение анкетирования (опроса) родителей детей в детских образовательных учреждениях (дошкольные учреждения и школы/гимназии) г. Екатеринбурга с целью установления распространенности пищевой гиперчувствительности и ПАН в детской популяции города (n=2400).

Распространенность — это доля больных (в %) с исследуемой патологией в популяции [63].

II этап. Клинический отбор пациентов и формирование групп исследования включали следующие последовательные шаги:

1. Клинический осмотр и определение аллергологической характеристики больных (n=1115)

2. Проведение аллергологического обследования *in vivo* методом кожных проб (прик-теста) с различными лечебными диагностикумами (пищевые и респираторные) с целью определения спектра сенсibilизации у пациентов (n=709).

3. Проведение аллергологического обследования *in vitro* методом ImmunoCAP для подтверждения сенсibilизации к молекуле (-ам), ответственной (-ых) за возникновение острых аллергических реакций на пищу (n=318).

4. Формирование групп пациентов:

- группа детей с системными проявлениями пищевой аллергии, с подтвержденной сенсibilизацией к молекулам истинных пищевых аллергенов (n=76);

- группа детей, имеющие локальные проявления перекрестной пищевой аллергии на косточковые фрукты, содержащие PR-10 протеины, с подтвержденной сенсibilизацией к молекуле березы (Bet v1) (n=134);

- группа детей с симптомами респираторной сезонной аллергии с подтвержденной сенсibilизацией к молекуле березы (Bet v1) без проявлений перекрестной и истинной пищевой аллергии (n=50).

III этап. Изучение клиничко-патогенетических основ формирования острых проявлений пищевой аллергии в сформированных группах исследования (n=260).

IV этап. Трёхлетняя этиотропная терапия, активное сопровождение и ведение пациентов в группах с целью формирования вторичной толерантности к пище (n=210).

На I этапе исследования было проведено анкетирование родителей детей в возрасте от 2 до 17 лет обоих полов в детских образовательных учреждениях г. Екатеринбурга с целью установления распространенности пищевой гиперчувствительности и пищевой анафилаксии в детской популяции города (n=2400). В основу разработанной анкеты положен переведенный на русский язык опросник ISAAC (1999) [222], уже неоднократно использовавшийся в эпидемиологических исследованиях. Анкета содержала 17 вопросов, включавших вопросы по пищевой гиперчувствительности и ПА/ПАН, а также анамнестические сведения касающиеся симптоматики аллергических заболеваний у детей [Приложение А]. Анкета была утверждена главным внештатным специалистом аллергологом – иммунологом МЗ СО и МЗ РФ в Уральском федеральном округе, член-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук, профессором Бельтюковым Е.К. и предоставлена в отдел образования г. Екатеринбурга.

Детские образовательные учреждения (детские сады-школы, школы/ гимназии) выбирались методом случайной выборки и охватывали разные районы г. Екатеринбурга, а именно Октябрьский район: гимназия №94 (n=650), Чкаловский район: школа № 106 (n=486), школа № 87 (n=523), Ленинский район и Верх-Исетский район: детский-сад-школа «Радуга» (n=300), детский-сад-школа «Согласие» (n=26), Орджоникидзевский район: школа № 27 (n=415). Родители могли оставить свои контакты и контактные данные своих детей для возможности быть приглашёнными на консультацию аллерголога-иммунолога.

Анкетирование родителей проводилось анонимно на добровольной основе. В анкетах родители указывали только те симптомы, которые возникали у детей на фоне соматического здоровья при нормальной температуре тела. Не учитывались симптомы в период острых респираторных вирусных и бактериальных инфекций, при наличии катаральных явлений у ребенка, в момент инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта и кожи.

В результате обработки 2400 анкет были получены данные, которые представлены в главе 3 «Распространенность пищевой гиперчувствительности и пищевой анафилаксии в детской популяции г. Екатеринбурга».

На **II этапе** исследования проводился клинический отбор пациентов и формирование групп для исследования (рис. 2.2).



Рисунок 2.2 Клинический отбор пациентов и формирование групп.

На базе аллергологического кабинета в ГАУЗ СО «ДГП №13» было проконсультировано 1115 пациентов с различными аллергическими заболеваниями. Пациенты с маловероятными клиническими симптомами аллергии из исследования исключались. Целью клинического отбора стало выявление пациентов, имеющих симптомы острой пищевой аллергии (локальные или системные) для дальнейшего формирования групп исследования и проведения у них обследования. Отбор пациентов в группы осуществлялся в несколько этапов (шагов).

Шаг 1. Всем пациентам (n=1115) проводились: сбор общеклинического и аллергологического анамнезов, физикальный осмотр, интерпретация сделанных ранее и имеющихся в картах детей «История развития ребенка» ф.112/у лабораторных и функциональных исследований с целью выявления аллергических заболеваний у пациента и симптомов ПА, а также для решения вопроса о возможности проведения аллергологического обследования и определения спектра сенсибилизации методом кожных проб (прик-теста) с различными лечебными диагностикумами (пищевые и респираторные) (рис.2). Детям с ПАН, пациентам раннего детского возраста, а также тем больным, которые имели симптомы обострения аллергических заболеваний на момент осмотра, детям с неврологическими симптомами или признаками нарушения психики, кожные тесты не проводились. Пациенты, не

имевшие аллергических симптомов и аллергических заболеваний, из дальнейшего исследования выбывали.

Шаг 2. Кожное аллергологическое тестирование с различными диагностикумами было проведено у 709 пациентов. Кожный тест на аллерген определялся как «положительный» при наличии папулы более чем 3 мм в сравнении с «отрицательным» контролем (физиологическим раствором) при «положительной» реакции с 0,01% гистамином.

Были выявлены 327 человек, имевших клинические симптомы сезонной респираторной аллергии на березу с подтвержденной прик-тестом сенсibilизацией. Большая часть (n=222) этих больных имели проявления перекрестной пищевой аллергии на косточковые фрукты в виде локальных проявлений в полости рта (зуд и жжение слизистой оболочки полости рта, ангиоотек губ, языка, мягкого неба, глотки, зачастую чувством зуда и покалывания в ушах), а меньшая часть детей (n=105) симптомов ни перекрестной, ни истинной пищевой аллергии не имела.

Шаги 3, 4. Пациентам, которым аллергологическое обследование *in vivo* было противопоказано (n=406), но они имели в анамнезе историю развития острых системных реакций на продукты (n=96), а также пациенты с выявленной сенсibilизацией к березе (n=327), были направлены в клиническую лабораторию для проведения аллергологического лабораторного исследования методом ImmunoCAP, (Phadia AB, Uppsala, Швеция) для установления и подтверждения истинной/ перекрестной сенсibilизации к молекуле (-ам), ответственной (-ых) за возникновение острых аллергических реакций на пищевые аллергены.

Шаг 5. После проведения лабораторного аллергологического обследования истинная сенсibilизация к березе (повышенный уровень специфических IgE к мажорной молекуле березы Bet v1) была подтверждена в большинстве случаев (n=243), при этом вновь часть пациентов имели локальные проявления перекрестной пищевой аллергии на косточковые фрукты (n=170), а меньшая - не имели (n=73). У пациентов, имевших клиническую историю системной реакции на продукты питания (n=96), купировавшуюся эпинефрином или системными глюкокортикостероидами, и обследованных методом ImmunoCAP (Phadia AB, Uppsala, Швеция) наличие специфических IgE к причинно-значимому (-ым) пищевому (-ым) аллергену(-ам) было доказано у 76 пациентов (n=76), у 20 пациентов аллерген не выявлялся.

Шаг 6. Формирование групп исследования.

В исследование вошли дети, которые соответствовали **критериям включения**: дети всех возрастов, имеющие в анамнезе острые клинические проявления ПА (локальные или системные), с подтвержденной атопией и имеющие добровольное информированное согласие законного представителя на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Наличие в анамнезе острых аллергических реакций к пище, опосредованных IgE антителами, подтверждались, когда симптомы, включая, оральный аллергический синдром, периоральный дерматит, крапивницу, ангионевротический отек, хрипы, симптомы бронхообструкции, рвоту или спазмы в животе, артериальную гипотензию, возникали не позднее 2 часов после приема пищи.

Критериями невключения в исследование стали:

- возраст пациентов старше 18 лет;
- дети без подтверждённых 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 массами тела;
- дети, родившиеся с задержкой внутриутробного развития;
- дети с врожденными пороками развития органов и систем;
- дети с генетическими и хромосомными заболеваниями;
- дети с врождёнными ошибками иммунитета (первичными иммунодефицитами);
- дети, родители которых отказались от участия в исследовании.

Критериями исключения из исследования явились:

– отказ родителей от дальнейшего продолжения исследования в связи с возникновением у ребенка новых заболеваний, не связанных с проведением данного исследования (паралич нижних конечностей после перенесённой инфекции – 1 человек; онкологическое заболевание – 1 человек; укус собакой – 1 человек);

– отъезд детей в другие населенные пункты на постоянное место жительства (3 человека) в связи с чем 6 детей были исключены из исследования на разных этапах наблюдения.

В итоге пациенты считались приемлемыми для исследования, если у них был задокументированный анамнез аллергического (-их) заболевания (-ий) с подтвержденным IgE-опосредованным механизмом развития (положительные тесты *in vivo* и/или *in vitro* к причинно-значимому аллергену) и имелась клиническая история острых аллергических реакций на пищу, характеризующихся повторением и купирующихся антигистаминными и/или ГКС препаратами и/или эпинефрином.

Первую основную группу (**группа с оральным аллергическим синдромом = группа с ОАС**) составили дети (75 мальчиков и 59 девочек), имеющие локальные проявления ПА на косточковые фрукты ($n=134$) с подтвержденной сенсibilизацией к молекуле березы (Bet v1) в возрасте от 5 до 16 лет, средний возраст – $7,18 \pm 2,52$ ($M \pm \sigma$) лет. Респираторная аллергия к пыльце березы определялась как наличие респираторных симптомов (аллергический

риноконъюнктивит и/или симптомы затруднения дыхания и/или одышка, кашель) в сезон цветения березы (апрель-май), не менее чем в течение последних 2 лет до начала исследования, положительными кожными тестами на экстракт пыльцы березы и положительным специфическим IgE к мажорному аллергену пыльце березы (Bet v1), выявляемого методом ImmunoCAP (Phadia AB, Uppsala, Швеция).

Во вторую основную группу детей (**группа с пищевой анафилаксией = группа с ПАН**) вошли дети (55 мальчиков и 21 девочка) с системными проявлениями пищевой аллергии с подтвержденной сенсibilизацией к молекулам истинных пищевых аллергенов (n=76) в возрасте от 0,5 до 16 лет, средний возраст $-5,12 \pm 3,74$ (M $\pm\sigma$) лет.

Группу сравнения составили 50 детей (35 мальчиков и 15 девочек) с симптомами сезонной аллергии и с подтвержденной сенсibilизацией к молекуле березы (Bet v1) без проявлений перекрестной и истинной ПА в возрасте от 5 до 16 лет, средний возраст $-7,84 \pm 2,26$ (M $\pm\sigma$) лет. Респираторная аллергия к пыльце березы определялась по тем же принципам, что и в основной группе 1, а именно: наличие респираторных симптомов (аллергический риноконъюнктивит и/или симптомы затруднения дыхания и/или одышки, кашель) в сезон цветения березы (апрель-май), не менее, чем в течение последних 2 лет до начала исследования, положительными кожными тестами на экстракт пыльцы березы и положительным специфическим IgE к мажорному аллергену пыльце березы (Bet v1), выявляемого методом ImmunoCAP (Phadia AB, Uppsala, Швеция). Необходимость данной группы была обусловлена целью выполняемого исследования.

III этап исследования включал проведение у детей (n=260) в сформированных трёх группах общеклинических, аллергологических, иммунологических обследований, а также функциональных методов исследования для изучения клинико-патогенетических основ формирования острых проявлений ПА в двух основных группах в сопоставлении между собой и с группой сравнения.

На основании сведений, полученных от родителей, и данных из «Истории развития ребенка» ф.112/у была сформирована клиническая характеристика пациентов с локальными и системными немедленными реакциями на пищу. Изучались факторы наследственности (наличие у взрослых родственников и сибсов детей бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита, аллергической крапивницы и ангиоотёков, лекарственной и инсектной аллергии). Анализировались сведения о заболеваниях родителей на момент рождения ребенка, данные акушерско-гинекологического анамнеза, течение беременности и родов, в раннем развитии детей – антропометрические показатели при рождении и состоянии здоровья, на первом году жизни – начало и продолжительность грудного вскармливания, наличие симптомов АтД и ГПА, последовательность и сроки введения прикормов и их

переносимость, а также особенности питания, физического развития и состояния здоровья в дальнейшем. Изучались жалобы детей, наличие сопутствующей патологии. Отмечались (поминутно) все симптомы ПА и их тяжесть, возраст возникновения первых эпизодов ПА и ПАН, триггеры развития острых реакций, число повторных эпизодов ПА, вызовов СМП, госпитализаций. Учитывалась назначаемая терапия, её эффективность и необходимость применения эпинефрина. Для получения информации о семье (состав семьи) и возможных триггерах аллергических реакций (жилищные условия семьи, наличие домашних животных, привычки в семье) была разработана анкета – опросник.

Для уточнения спектра пищевой и респираторной сенсibilизации у детей (n=100), имеющих системные реакции на пищу или множественную перекрестную ПА и проживающих в средней полосе России, было проведено комплексное аллергологическое исследование с помощью панели аллергенов (аллергочип, ISAC-112) (ImmunoCAP, Thermo Fisher Scientific/Phadia Uppsala, Швеция). Детям, имеющим системные реакции на протеины коровьего молока, было проведено молекулярное обследование на молочные протеины (n=44) (ImmunoCAP).

IV этап. На основании тяжести клинических симптомов пищевой аллергии и результатов проведенных аллергологических обследований *in vivo* и *in vitro* (на экстракты пищевых аллергенов и отдельные молекулы) для каждого ребенка (n=210) была разработана индивидуальная элиминационная диета с заменой причинно-значимых пищевых аллергенов на альтернативные продукты с учетом возрастных энергозатрат и потребности в белках, жирах и углеводах конкретного ребенка. Дети осматривались на протяжении 3 лет не менее 4 раза в год (в среднем каждые 3 месяца) для оценки наличия и тяжести клинических симптомов ПА в динамике, симптомов коморбидных заболеваний, а также физического развития ребенка, находящегося на элиминационной диете. По окончании трёхлетнего наблюдения подводились индивидуальные и групповые итоги по формированию толерантности или десенсибилизации к причинно-значимой пище в группах исследования.

Данный этап предполагал 2 пути ведения пациентов:

1) Проведение аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) аллергеном Staloral «Аллерген пыльцы березы» в группе детей (n=134), имевших локальные реакции на растительную пищу в связи со сформировавшейся у них сенсibilизацией к берёзе, оценка эффективности АСИТ на респираторные симптомы заболевания до и после трёхлетнего курса АСИТ при сравнении их данных с детьми из группы сравнения (n=50) без проявлений ПА, также взятых на курс терапии аллергеном Staloral «Аллерген пыльцы березы».

2) Врачебное сопровождение пациентов (n=76) с системными реакциями на пищу в течение 3 лет с назначением им этиотропной терапии, заключавшейся в индивидуальной

элиминации причинно-значимых пищевых аллергенов, и последующим постепенным введением этих продуктов под контролем клинических симптомов и лабораторных показателей пациента (уровня sIgE к причинно – значимому (-ым) аллергену (-ам)) с целью более быстрого формирования толерантности к аллергенной пище и восстановления полноценного рациона питания ребенка, характерного для данного возраста.

2.2 Методы клинико-лабораторного обследования

Клинический анамнез, общеклинические и инструментальные методы обследования были проанализированы с целью определения клинико-патогенетических основ формирования острых проявлений ПА.

Анамнез жизни

В ходе углубленного анализа первичной документации «Истории развития ребенка» ф.112/у, анкетирования и интервьюирования родителей изучались наследственные факторы, анализировались сведения о родителях и их здоровье на момент рождения ребенка, данные акушерско-гинекологического анамнеза, течение беременности и родов у матерей, в раннем и позднем неонатальном периоде – антропометрические показатели при рождении и состоянии здоровья, на первом году жизни – характер вскармливания, последовательность и сроки введения прикормов и их переносимость, а также особенности питания, физического развития и состояния здоровья до включения в исследование. В процессе сбора информации изучались фоновые заболевания, учитывалась назначаемая терапия, её эффективность, число госпитализаций.

Физикальные данные

Клиническая оценка состояния здоровья ребенка складывалась из объективного статуса пациента с применением общепринятых методов физикального обследования и антропометрических измерений, осуществлявшихся по общепринятым методикам. С помощью программы ANTRO 3.2.2. для детей в возрасте до 60 месяцев рассчитывалась величина Z – score для показателей: масса тела относительно длины/роста, масса тела относительно возраста, длина/рост относительно возраста, индекс массы тела относительно возраста. Для детей в возрасте старше 60 месяцев использовалась программа ANTRO PLUS 1.0.4. с расчетом величины Z – score для показателей: рост относительно возраста, индекс массы тела относительно возраста. Показатели индекса Z – score роста считали нормальными в пределах ± 2 стандартных отклонений (SDS). Показатели индекса Z – score признаков, характеризующих массу тела, считали условно нормальными в пределах ± 2 SDS, но корректирующие мероприятия проводили при превышении ± 1 SDS.

Общеклинические лабораторные методы исследования

Общеклинические лабораторные методы исследования были выполнены в клинко-диагностической лаборатории ГАУЗ СО «ДГП№13» (заведующая лабораторией – Е.Н.Сиражева). Исследования выполнялись 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) хемиллюминесцентным 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 «Клинко-диагностический центр город Екатеринбург» (зав. лабораторией клинической иммунологии – д.б.н. Ю.Г.Лагерева, зав. лабораторией микробиологии – С.М.Розанова).

Инструментальные методы исследования и консультации специалистов

Инструментальные методы исследования включали: УЗИ органов брюшной полости, УЗИ желудка и пищевода, УЗИ почек, УЗИ щитовидной железы; ЭКГ, ЭхоКГ, ФВД с бронхолитической пробой, выполнялись по показаниям в отделении функциональной диагностики ГАУЗ СО «ДГП№13» (зав. отделением – к.м.н. О.В.Марфицына). По показаниям проводились консультации специалистов в консультативно-педиатрическом отделении (зав. отделением Е.М.Танкова) и в отделении восстановительного лечения (зав. отделением А.Н.Староверова) в ГАУЗ СО «ДГП№13»: педиатр, оториноларинголог, пульмонолог, дерматолог, эндокринолог, гастроэнтеролог, офтальмолог, стоматолог, ортопед и другие.

2.3 Методы аллергологического обследования

Аллергологическое обследование включало:

Сбор аллергологического анамнеза:

- анамнез пищевой аллергии;
- анамнез кожных проявлений атопии;
- анамнез респираторных аллергических заболеваний;
- семейный анамнез атопии.

Аллергологический анамнез собирали по общепринятой методике, разработанной в НИАЛ АМН СССР под руководством академика АМН СССР А.Д.Адо. Диагноз пищевой аллергии и пищевой анафилаксии устанавливались в соответствии с международными и

российскими согласительными документами [7; 51; 157; 158]. Для диагностики и оценки тяжести пищевой аллергии к белкам коровьего молока использовались оценочные таблицы CoMISS [278] [Приложение Б]. У каждого ребенка была изучена клиническая история аллергических заболеваний, включая БА, АР и аллергический конъюнктивит, а также специфические факторы риска, такие как АтД и семейный анамнез атопического заболевания. Диагнозы детей корректировались и уточнялись в соответствии с международными и российскими регламентирующими документами [2; 3; 8; 11; 28; 60; 81; 194; 374].

Оценка эффективности АСИТ проводилась согласно международным рекомендациям по определению среднего балла выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов (по 3-бальной шкале) и потребности в медикаментозной терапии для снятия симптомов (также по 3-бальной шкале) [192] [Приложение Б]. Кроме того, в сезон поллинозиса (=паллинозиса) березы пациенты, получавшие АСИТ, отвечали на вопросы специального опросника для оценки клинической эффективности АСИТ у больных с поллинозом, разработанного в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России [29]. В данном опроснике кроме оценки активности симптомов учитывалась также потребность в лекарственной терапии (бронхолитики, топические глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты, антигистаминные препараты) [Приложение В].

Кожные тесты

Кожные прик-тесты проводились со стандартными отечественными наборами бытовых (4 аллергена), эпидермальных (8 аллергенов), пылевых (21 аллерген) и пищевых (17 аллергенов) аллергенов (производство объединения «Биомед» им. И.И. Мечникова), содержащие 10000 единиц белкового азота (PNU) в 1 мл по общепринятой методике (по В.А. Фрадкину, 1983). Были использованы следующие серийные аллергены: пылевые аллергены, в том числе аллергены из пыли деревьев (ольха, береза, лещина, дуб и другие), аллергены из пыли злаковых и луговых трав (тимофеевка, ежа сборная, овсяница луговая, костер, мятлик, лисохвост, рожь посевная, плевел (райграс), кукуруза и другие), аллергены из пыли сложноцветных, маревых, сорных трав (полынь, обыкновенная, амброзия, одуванчик, мать-и-мачеха, подорожник, подсолнечник и другие); бытовые и эпидермальные аллергены (домашняя пыль, библиотечная пыль, клещ домашней пыли *Dermaphagoides pteronissinus*, пух-перо подушек, шерсть кошки, шерсть собаки, перхоть лошади, шерсть кролика, шерсть овцы, корм дафний) и пищевые аллергены (треска, хек, коровье молоко, белок куриного яйца, желток куриного яйца, пшеничная мука, ржаная мука, греча, овсяная мука, говядина, свинина, мясо куры, мясо утки).

Тесты проводили и оценивали согласно инструкциям по диагностическому использованию небактериальных аллергенов по общепринятой методике [5]. Для оценки

кожной реакции на аллерген параллельно проводились две контрольные пробы: проба с 0,01% гистамином, по выраженности которой судили о реактивности кожи, и проба с экстрагирующей тест-контрольной жидкостью (физиологический раствор), которая являлась показателем специфичности кожных тестов с аллергенами. Кожные тесты с аллергеном оценивали через 10-20 минут и результат считали положительным при возникновении гиперемии и волдыря в месте постановки пробы при положительной реакции на гистамин и отрицательной пробе на тест-контрольную жидкость. Оценка реакции в зависимости от площади гиперемии и диаметра папулы в месте постановки пробы выражалась в виде степеней: + 1 степень, ++ 2 степень, +++ 3 степень, ++++ 4 сенсibilизации к аллергену, согласно принятым классам по степеням реакции [60].

Количественное определение общего IgE в сыворотке крови

Общий IgE в сыворотке крови определяли методом иммунохемилюминесценции на анализаторе Immulite 2000 (Siemens, Germany) в ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр город Екатеринбург» (зав. лабораторией клинической иммунологии – д.б.н. Ю.Г.Лагерева). Определение общего IgE в ротовой жидкости выполняли иммунохимическим анализом методом твердофазного гетерогенного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «АлкорБИО IgE» в центральной научно-исследовательской лаборатории отдела общей патологии (главный научный сотрудник – д.м.н., проф. В.В.Базарный) 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.

Определение уровня специфических IgE к аллергенам

Определение специфических IgE (sIgE) к экстрактам и молекулам пищевых и респираторных аллергенов, а также специфических IgG к Bet v1 проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест - систем ImmunoCAP (Phadia AB, Uppsala, Швеция). Результат исследования считался положительным при значении $> 0,1 \text{ kU/L}$ ($> 0,1 \text{ кЕдА/л}$).

Комплексное молекулярное исследование

Комплексное определение специфических IgE к молекулам коровьего молока было проведено на мультиплексной системе – «Молочный чип» (Milk Allergen Micro-Array (MAMA), ISAC, ImmunoCAP) в Венском медицинском университете (под руководством проф. Рудольфа Валенты, отделение иммунопатологии, кафедра патофизиологии и аллергических исследований, Центр патофизиологии, инфектологии и иммунологии). Уровень sIgE к протеинам и пептидам коровьего молока на панели «Молочный чип» определялся как норма, при показателях $< 0,1$ (ISU-E, kUA/L).

Одновременное определение специфических IgE к 112 аллергенам было проведено на мультиплексной системе - алергочип ISAC-112 (ImmunoCAP, Thermo Fisher Scientific/Phadia (Uppsala, Швеция) в Венском медицинском университете (под руководством проф. Рудольфа Валенты, отделение иммунопатологии, кафедра патофизиологии и аллергических исследований, Центр патофизиологии, инфектологии и иммунологии). Результат исследования выражался в единицах ISAC: 1) менее 0,3 ISU-E – необнаруживаемый; 2) 0,3-0,9 ISU-E – низкий; 3) 1,0-14,9 ISU-E – умеренный/высокий; 4) >15,0 ISU-E – очень высокий.

2.4 Методы иммунологического обследования

Исследование проводилось по показаниям в лаборатории клинической иммунологии ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр город Екатеринбург» (зав. лабораторией – д.б.н. Ю.Г. Лагерева). 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).

Иммунологическое обследование включало:

Оценка клеточного звена иммунитета

- определение общего числа лейкоцитов и лимфоцитов;
- определение процентного и абсолютного числа Т-лимфоцитов (CD3+);
- определение субпопуляций Т-лимфоцитов: хелперов/индукторов (CD3+CD4+) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+);
- определение процентного и абсолютного количества В-лимфоцитов (CD19+) в периферической крови;
- определение процентного и абсолютного количества NK-клеток (CD3-CD16+CD56+) в периферической крови;
- определение процентного и абсолютного количества активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) в периферической крови.

Имунофенотипирование 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, NK-клеток и активированных Т-лимфоцитов (CD3⁺HLA-DR⁺) рассчитывался от всех лимфоцитов.

Оценка гуморального иммунитета

Определение уровня сывороточных иммуноглобулинов класса А, М, G проводили методом радиальной иммунодиффузии в агаре по Mancini et all. (1965). Метод основан на преципитации между иммуноглобулинами и моноспецифическими сыворотками. Специально приготовленные пластины насыщались антиглобулиновыми сыворотками, затем в геле формировались лунки, куда заливались исследуемые жидкости. Диффузия сыворотки в геле сопровождалась реакцией с антиглобулинами определенной специфичности. После изменения диаметров колец преципитации по калибровочным кривым вычисляли величину концентрации иммуноглобулинов в г/л белка.

Определение количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК): для оценки количества ЦИК использовали метод иммунопреципитации в 4% ПЭГ-6000 с последующей фотометрией на спектрофотометре СФ-2000.

Оценка фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов

Для оценки поглотительной активности нейтрофилов и моноцитов выделяли лейкоциты в 3% растворе желатина в PBS. В опытную лунку вносили 90 мкл убитых FITC-меченных бактерий (*St.aureus* Cowan I), 20 мкл аутосыворотки и 90 мкл лейкоцитов в концентрации 2 млн. в 1 мл. После 30 минутной инкубации при 37 °С, лейкоциты осаждали в течение 1 минуты при 200g, 2 раза отмывали PBS от непоглощенных бактерий, ресуспендировали в 200 мкл PBS и вносили 5 мкл CD14-PE (Ю Test, Immunotech, Франция) для оценки мембранной экспрессии на моноцитах. Инкубировали 15 минут при комнатной температуре, затем вносили 200 мкл раствора PBS. Данные анализировали с использованием FACS Diva Version 6.1.3, набирая не менее 30000 лейкоцитов в образце. Популяции гранулоцитов и моноцитов гейтировали с использованием параметров прямого (FSC) и бокового светорассеяния (SSC). Для гейтирования моноцитов использовали также флуоресцентный канал CD14-PE (FL2). Процентное содержание активных гранулоцитов и моноцитов (поглотивших FITC-меченные бактерии) оценивали с использованием соответствующих гистограмм.

Для оценки НАДФ-Н₂-оксидазной системы нейтрофилов использовали спонтанный и стимулированный НСТ-тесты. В основе НСТ-теста лежит бессубстратное восстановление нитросинего тетразолия (НСТ) активными формами кислорода (Н₂O₂, свободные радикалы) до диформаза, который в виде грубодисперсных гранул откладывается внутри или на поверхности активированных нейтрофилов.

Определение базового уровня триптазы и эозинофильного катионного белка (ЭКБ) в периферической крови

Измерение базового уровня триптазы (наиболее распространённый белок тучных клеток) проводилось с целью подтвердить активацию тучных клеток. ЭКБ - маркер системного

эозинофильного воспаления, который отражает уровень активированных эозинофильных клеток [Direction for use 52-5296-EN/03. ImmunoCAP, ECP]. Измерение эозинофильного катионного белка проводили твёрдофазным хемилюминесцентным иммуноферментным анализом при референсном значении нормы до 24нг/мл.

Определение уровней цитокинов в периферической крови и ротовой жидкости (IL-4, IL-13, эотаксина)

Исследование проводилось в центральной научно-исследовательской лаборатории в отделе общей патологии (главный научный сотрудник – д.м.н., проф. В.В.Базарный) ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. 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: ProcartaPlex Human Eotaxin Simplex, ProcartaPlex Human IL-4 Simplex, ProcartaPlex Human IL-13 Simplex; Invitrogen (eBioscience).

Обследования детей в ходе выполнения работы проходили в соответствии с поставленными в исследовании задачами и представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Объем и виды 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
Общеклинические лабораторные исследования		
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, ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости, УЗИ желудка и пищевода, УЗИ почек, УЗИ щитовидной железы, ФВД с бронхолитической пробой (по показаниям)	260	780
Аллергологические и иммунологические исследования		
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

2.5 Пути активного формирования толерантности и десенсибилизации к причинно-значимому аллергену

2.5.1 Проведение аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) сублингвальным аллергеном для формирования толерантности к перекрестным растительным аллергенам у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии

Опубликованные ранее многочисленные отечественные и зарубежные исследования, свидетельствовавшие о эффективности АСИТ пыльцевыми аллергенами на респираторные симптомы, обусловили необходимость применения данного метода терапии детям, имевшим клинические симптомы сезонной респираторной аллергии [16; 30; 33; 159; 266]. Положительные результаты об эффективности АСИТ пыльцевыми аллергенами на симптомы перекрестной ПА [80; 81] явились основанием для включения данного метода терапии в настоящее исследование для группы детей с локальными проявлениями перекрестной ПА. По прошествии времени рекомендации по проведению АСИТ пациентам с респираторной аллергией и с ОАС были закреплены в немецком согласительном документе по ведению пациентов с ПА [361].

В соответствии с задачами исследования пациентам основной группы 1, имеющим локальные проявления перекрестной пищевой аллергии на косточковые фрукты (n=134) с подтвержденной сенсibilизацией к березе, была проведена АСИТ сертифицированным сублингвальным аллергеном «Staloral®» «Аллерген пыльцы березы» (производитель Stallergenes, Франция). Препарат «Staloral®» «Аллерген пыльцы березы» (производитель Stallergenes, Франция) представляет собой иммунобиологический препарат, содержащий экстракт аллергена из пыльцы березы 10ИР/мл и 300 ИР/мл (ИР - Индекс Реактивности – биологическая единица стандартизации).

На фоне проведения АСИТ происходит: 1) торможение как ранней, так и поздней фаз немедленной аллергической реакции; 2) появление специфических антител (IgG), играющих роль «блокирующих» антител; 3) снижение специфических IgE в сыворотке крови; снижение реактивности клеток, участвующих в атопических реакциях; 4) повышение активности взаимодействия между Th2 и Th1 лимфоцитами, приводящее к положительному изменению уровня цитокинов (снижению уровня IL-4 и повышению γ -интерферона), регулирующих продукцию IgE [316].

Лечение проводили предсезонно-сезонно в течение трёх лет (2018, 2019, 2020). Ежегодно терапия инициировалась в январе и заканчивалась после сезона цветения березы (в июне). Лечение состояло из двух этапов: начальной (9-21 день) и поддерживающей терапии (5-6 месяцев). На начальном этапе пациенту ежедневно подъязычно вводился аллерген (в каплях)

в концентрации 10 ИР/мл с одного нажатия на дозатор с постепенным увеличением дозы до пятикратной. При хорошей переносимости переходили к концентрации 300 ИР/мл и продолжали терапию в ежедневном режиме с одного нажатия до четырехкратного увеличения. Поддерживающую (оптимально переносимую) дозу (подобранную для каждого пациента индивидуально на первоначальном этапе) продолжали вводить ежедневно подъязычно в течение 2-3 месяцев до сезона цветения и в сезон поллинииции (продолжительность всей терапии 5-6 месяцев). Лечение проводили в течение 3-х лет подряд.

Клиническая эффективность АСИТ на респираторные симптомы оценивалась по дневникам симптомов [Приложение В], которые пациенты заполняли ежедневно в сезон поллинииции. После трёхлетнего курса АСИТ эффективность терапии в 100% означала полное отсутствие симптомов поллиноза у пациента на третий год лечения, 50% эффективность - снижение выраженности и продолжительности симптомов в 2 раза, 0% - отсутствие клинического эффекта от АСИТ. Уменьшение клинических симптомов на 75-80% при АСИТ расценивали, как достижение хорошего клинического эффекта [159]. После завершения трёхлетнего курса АСИТ также была проведена оценка эффективности проведённой терапии на симптомы перекрестной пищевой аллергии по возможности употреблять косточковые фрукты.

2.5.2 Диетические подходы, направленные на формирование толерантности к животным аллергенам, у детей с системными проявлениями пищевой аллергии

В соответствии с целью и задачами исследования всем пациентам (n=210), имеющим острые проявления пищевой аллергии, устанавливалась индивидуальная лечебная элиминационная диета с учетом выявленной сенсibilизации и её уровня, клинических симптомов и их тяжести, возраста ребенка и его потребности в калориях, белках, жирах и углеводах. Исключённые продукты заменялись другими аналогичными по пищевой и энергетической ценности.

Строгая элиминационная диета была определена каждому пациенту (n=210) продолжительностью на 1 год [3; 51]. Через год пациентам проводились повторные исследования на sIgE к причинно-значимым аллергенам и решался вопрос о возможностях расширения диеты, связанной с исключённым ранее аллергеном. Данная задача была введена в исследование, поскольку есть достаточное количество публикаций о том, что чрезмерно продолжительная элиминационная диета не способствует формированию толерантности, а, напротив, может стать причиной формирования тяжёлых реакций [176; 186; 281; 361]. В качестве руководства по введению причинно-значимых аллергенов на этапе расширения диеты использовались рекомендации по введению коровьего молока и куриного яйца [106] и последние регламентирующие документы [361].

Детям, сенсibilизированным к сывороточным белкам коровьего молока и термолабильным белкам куриного яйца (овальбумину, кональбумину/овотрансферрину, лизоциму, ливетину/сывороточному альбумину), при снижении у них степени сенсibilизации к sIgE в сыворотке крови проводили накожную пробу. При отсутствии реакции при проведении кожного теста постепенно начинали введение. Изначально причинно-значимый аллерген запекался в составе другого продукта (например, выпечки или запеканок) при температуре 200 - 220С не менее 30 - 40 минут и давался ребенку 1 раз в 3 дня, начиная с нескольких грамм (крошек). При хорошей переносимости продукта происходило увеличение объема съедаемой выпечки или запеканки до объема одной порции и данное блюдо вводилось в рацион ребенка на постоянной основе. В дальнейшем аллерген запекался в качестве самостоятельного продукта (творожная или яичная запеканка) и также, начиная с нескольких грамм (1-3 грамма), вводился ребенку. Увеличение объема съедаемого продукта происходило под контролем клинических симптомов. При отсутствии клинических симптомов ПА объем продукта возрастал, а температурное воздействие на него уменьшалось вплоть до полного исключения температурной обработки.

При возникновении острых аллергических реакций симптомы купировались, и затем следовал период строго ограничения причинно-значимого аллергена. Повторная попытка ввести аллерген в запечённом виде повторялась не ранее чем через 1-3 месяца в зависимости от выраженности предыдущих реакций. Спустя время, как правило, удавалось пройти порог реакций. В результате активных попыток ввести причинно-значимый аллерген у детей, начавших формировать толерантность, успеха удалось добиться в большом проценте случаев (результаты представлены в соответствующей главе собственных исследований).

Расширение диеты не проводилось у детей с высокой степенью сенсibilизации к термоустойчивым животным белкам (казеину, овомукоиду), белкам запаса или LTP-протеинам, а также пациентам при наличии у них положительной накожной пробы на причинно-значимый аллерген в виде острой крапивницы и ангиоотека.

Введение причинно-значимого аллергена проводилось в обеих группах детей с ПА (и с системными, и с локальными проявлениями). Большинство детей с локальными проявлениями ПА термически обработанный продукт переносили хорошо, однако сырые фрукты переносили по-разному.

2.5.3 Терапевтические подходы, направленные на десенсibilизацию, пациентов с системными проявлениями пищевой аллергии (применение таргетной терапии)

Одному пациенту (11 лет) с тяжёлой неконтролируемой БА и персистирующей ПА на коровье молоко в виде анафилактических реакции III и IV степеней тяжести была начата анти-

IgE-терапия (омализумаб, торговое название «Ксолар®», производство Novartis Pharma, Швейцария). Лечение осуществляется в соответствии с инструкцией к препарату и на основании полученных ранее и опубликованных положительных результатов лечения у пациентов с БА и ПАН [70; 95; 273; 297]. Терапия была инициирована в марте 2019 и продолжается по настоящее время. Основанием для начала таргетной терапии стало отсутствие контроля БА и молниеносное развитие симптомов ПАН у ребенка при непреднамеренном контакте пациента с нанограммами молочных протеинов в кремах, лекарственных препаратах, зубной пасте.

Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом (IgG1-каппа антитело), полученным на основе рекомбинантной ДНК, которое селективно связывается с иммуноглобулином IgE и предотвращает его взаимодействие с высокоаффинным FcεRI – рецептором. Таким образом, происходит снижение количества свободного IgE, который является пусковым фактором для каскада аллергических реакций.

Препарат вводится подкожно. Доза препарата была подобрана с учётом исходной концентрации общего IgE (МЕ/мл) в сыворотке крови, измеренной до начала терапии и, в соответствии с массой ребенка (в кг), выбранной для терапии, и составила 300 мг на введение. Пациент получает препарат по 300 мг препарата в виде подкожных инъекций 1 раз в 2 недели в постоянном режиме в соответствии с инструкцией, переносимость терапии хорошая. Результаты будут представлены в соответствующей главе собственных исследований.

2.6 Статистический анализ

При создании первичных баз данных использовался редактор Excel 2010 (Microsoft, США). Различия считали статистически значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$. Для описания выборочного распределения количественных признаков использовали показатели медиана (Me), верхний (Q1) и нижний квартили (Q3) (интерквартильный размах), среднее значение (M), среднее геометрическое значение (m) и среднеквадратическое отклонение (σ). Качественные признаки выражались через проценты с расчетом 95% Доверительного интервала. Сравнение групп по качественному бинарному признаку проводилось путем анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^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. Критерий Уилкоксона для связанных выборок использовали для сравнения двух связанных (парных) выборок по уровню какого-либо количественного признака, измеренного в непрерывной или в порядковой шкале. Малые величины рассчитывались критерием Фишера. Выявление линейной зависимости между изучаемыми явлениями

проводили методом корреляционного анализа, высчитывая коэффициент корреляции Спирмена. Если коэффициент корреляции (r) был близок к 1.0, то говорили о сильной положительной корреляции, если близок к -1.0, то между переменными имелась сильная отрицательная корреляция. Была проведена оценка факторов риска развития локальных и системных проявлений ПА методом «случай-контроль» в исследуемых группах. Сравнение исследуемых факторов в группах проводилось расчетом показателя «отношения шансов» (ОШ). Показатель ОШ указывает во сколько раз риск развития ПА у пациента с данным фактором риска выше в сравнении с тем, у которого этого фактора нет. Если частота воздействия выше, то отношение преобладания $> 1,0$ и это указывает на высокий риск развития исхода (ПА). Следовательно, чем сильнее связь между фактором риска и наличием ПА, тем выше ОШ. Линейные уравнения регрессии «Y» прогноза были рассчитаны методом пошаговой линейной регрессии с пошаговым исключением незначимых переменных с помощью пакета «анализ данных» Excel Windows 2010.

При анализе результатов компонентной диагностики к 112 аллергенам (ISAC-112) был произведен переход к порядковым данным (уровням):

- 1) менее 0,3 ISU-E – не обнаруживаемый уровень;
- 2) 0,3-0,9 ISU-E – низкий уровень;
- 3) 1,0-14,9 ISU-E – умеренный/высокий уровень;
- 4) $>15,0$ ISU-E – очень высокий уровень.

ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПИЩЕВОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И ПИЩЕВОЙ АНАФИЛАКСИИ В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ г. ЕКАТЕРИНБУРГА

В соответствии с дизайном исследования для решения первой задачи было проведено анкетирование - опрос родителей детей в возрасте от 2 до 17 лет обоих полов. Анкетирование проводилось в 2019 году в детских общеобразовательных учреждениях (ДОУ) города (дошкольные и школьные учреждения) и было анонимным и добровольным. В анкетах - вопросниках родители указывали только те симптомы, которые возникали у детей на фоне соматического здоровья при нормальной температуре тела. Не учитывались симптомы в период острых респираторных вирусных и бактериальных инфекций, при наличии катаральных явлений у ребенка, в момент инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта и кожи.

Включение ДОУ в исследование определялось методом случайной выборки из каждого из восьми административных районов г. Екатеринбурга. Родителям детей предлагалось ответить на вопросы анкеты, где уточнялось имеются (-исъ) ли у детей симптомы поражения кожи, бронхообструкции, аллергического ринита и ПА. Поскольку, в настоящее время не существует валидизированных вопросников по ПА и ПАН, за основу разработанной нами анкеты был положен, переведенный на русский язык, опросник ISAAC (1999), который неоднократно применялся в эпидемиологических исследованиях [222]. Анкета была утверждена главным внештатным специалистом аллергологом – иммунологом МЗ СО и МЗ РФ в Уральском федеральном округе, член-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук, профессором Бельтюковым Е.К. и предоставлена в отдел образования г. Екатеринбурга [Приложение А].

Было распространено 5000 анкет, которые были собраны в январе 2020 года. По данным официальной статистики Минздрава Свердловской области на 1 января 2020 года число детского населения города Екатеринбурга составляло 317 тысяч человек. Из пяти тысяч анкет вернулась 2461 заполненная анкета, но часть анкет (n=61) была заполнена некорректно и выбыла из дальнейшего анализа.

В результате обработки 2400 анкет были получены представленные ниже данные. В число 2400 вошли 1196 (49,83%) анкет, заполненные родителями мальчиков и 1204 (50,17%) анкеты, заполненные родителями девочек в возрасте от 2 до 17 лет, средний возраст детей составил – $10,31 \pm 1,64$ лет (рис.3.1).

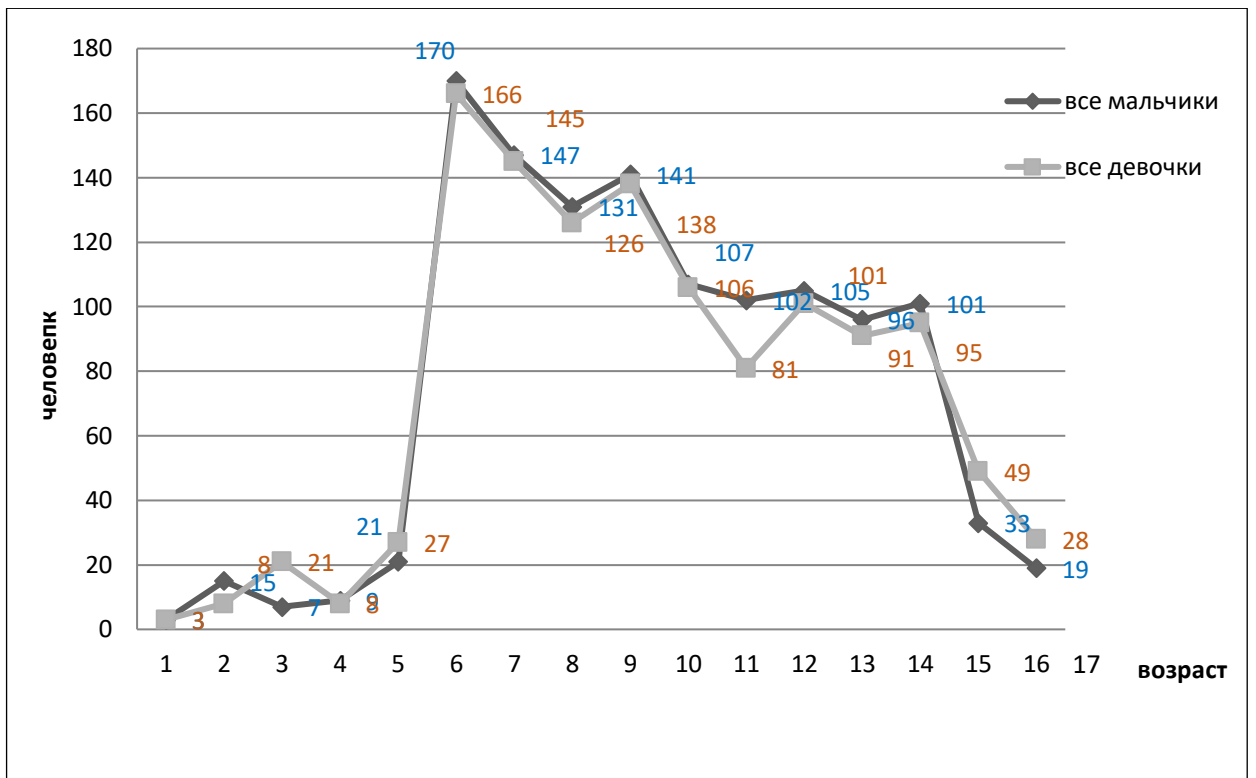


Рис.3.1 – Общее количество детей, о которых были получены сведения при анкетировании их родителей (n=2400)

Как видно из рисунка 3.1, основная часть информации была получена от родителей детей – школьников, обучающихся в начальном и среднем звеньях общеобразовательной школы.

При анализе анкет оказалось, что в 1112 (46,34%) анкетах на все вопросы родителями были даны отрицательные ответы по симптомам и заболеваниям, связанным с аллергическими болезнями, из которых было 592 мальчика и 520 девочек (рис.3.2).

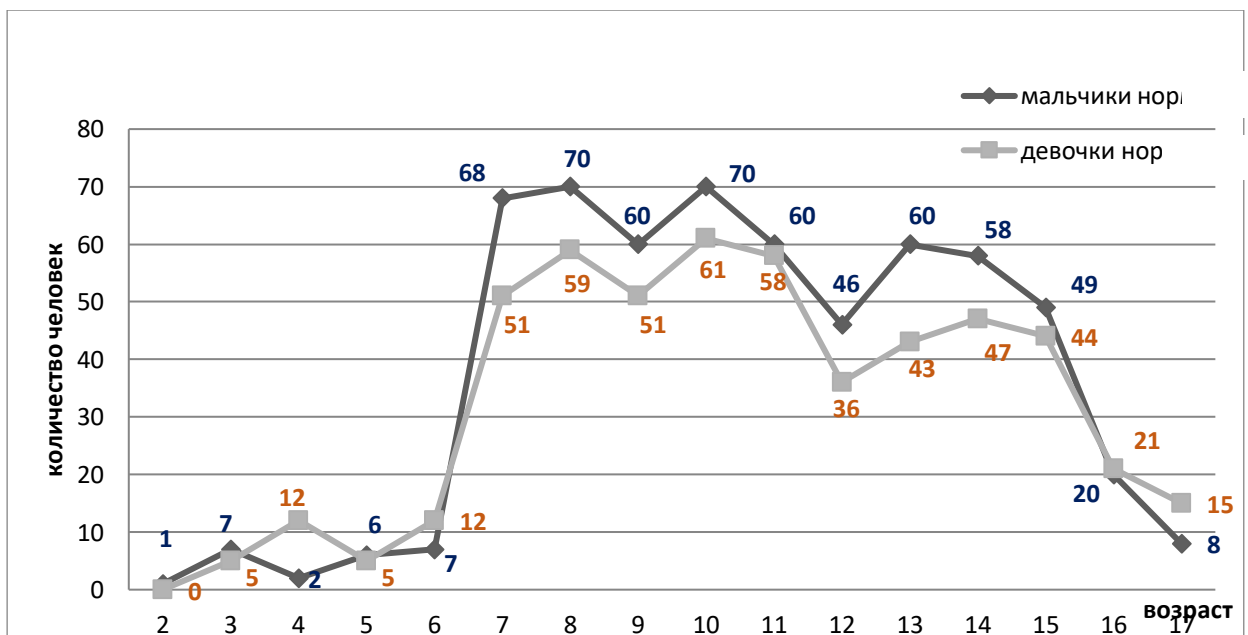


Рис.3.2 – Возраст и пол детей, родители которых отрицательно ответили на все вопросы анкеты - вопросника (n=1112).

В 1288 (53,66%) анкетах - вопросниках содержались утвердительные ответы, количество детей также было равнозначным – 604 мальчика и 684 девочки (рис.3.3).

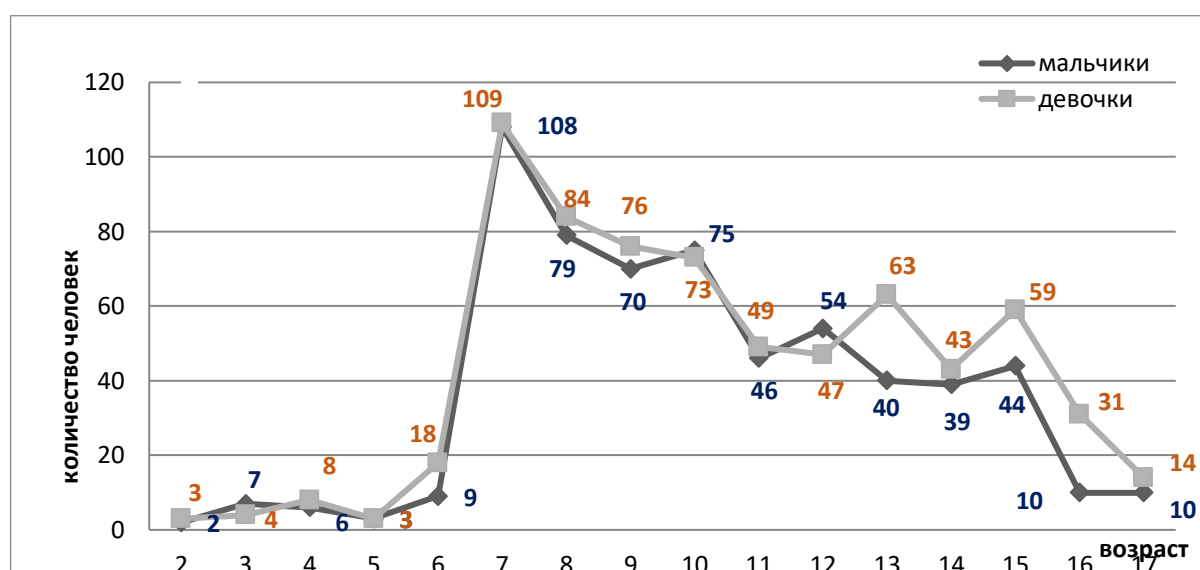


Рис.3.3 –Возраст и пол детей, родители которых утвердительно ответили на все вопросы анкеты - вопросника (n=1288)

Информация об этих детях (рис.3.3) была подвергнута самому тщательному анализу и осмыслению. В этих анкетах 548 родителей указали, что они считают своих детей – «аллергиками», что составило 22,83% от числа всех детей (n=2400), по которым была получена информация в анкетах. Гиперчувствительность к продуктам питания у своих детей отметили 21,79% респондентов.

По данным, полученным из вопросников, симптомы персистирующего ринита были установлены у 20,5% детей, рецидивирующие признаки бронхиальной обструкции без связи с простудными заболеваниями – у 10,2%, проявления рецидивирующей крапивницы с ангиоотекотом и без него – у 10,4%, симптомы анафилаксии – у 1,08 % детей. Родителями (n=2400) было отмечено, что диагноз «атопический дерматит» был ранее установлен врачами у 13 (0,54%) детей, «бронхиальная астма» - у 24 (1,0%), «аллергический ринит» - у 57 (2,4%), «крапивница» - у 54 (2,25%). Диагнозов «анафилаксия» выставлено не было.

Как было отмечено выше, только 24 (1,0%) человека имели установленный ранее диагноз «бронхиальная астма». Между тем, 244 (10,2%) родителя описали симптомы бронхиальной обструкции, возникающие в сезон цветения или при контакте с животными, а также на фоне физической нагрузки или в ночное время у своего ребенка. У 2,7% детей были симптомы затруднения дыхания после употребления рыбы или коровьего молока или орехов.

Диагноз «аллергического ринита» по сведениям родителей имелся у 57 (2,4%) детей. По анкетным данным симптомы персистирующего ринита были у 492 (20,5%) человек и возникали вне обострения инфекционных заболеваний. А у 164 (6,83%) детей родители отметили появление симптомов острого ринита после употребления молока или рыбы, фруктов или

орехов. Возможное параллельное течение аллергического ринита и формирующейся бронхиальной астмы у детей по анкетным данным представлены на рисунке 3.4.

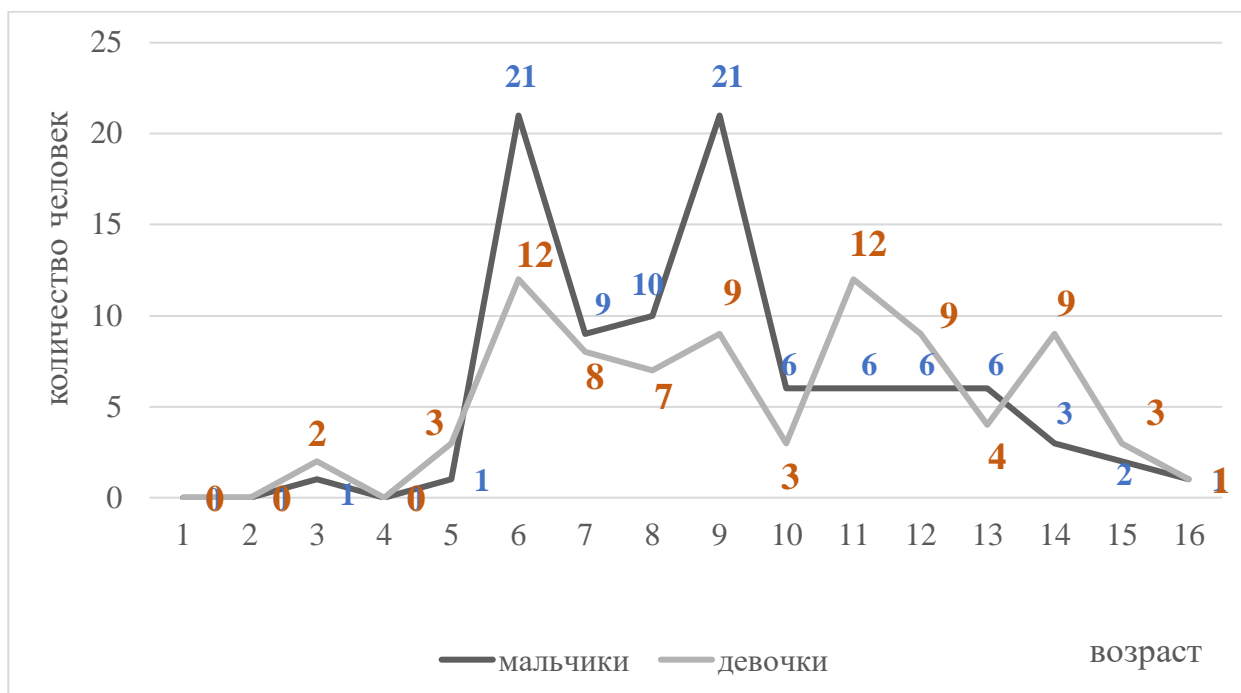


Рис.3.4 – Возраст и пол детей с сочетанными проявлениями вероятного аллергического ринита и формирующейся бронхиальной астмы (n=175)

Из рисунка 3.4. можно заметить, что существуют два возрастных пика в 6 и 9 лет, когда вероятность одновременного появления респираторных симптомов аллергии со стороны нижних и верхних дыхательных путей у лиц мужского пола выше.

Различные кожные высыпания в разные периоды жизни имели место у 798 (33,25%) детей из 2400 (рис.3.5).

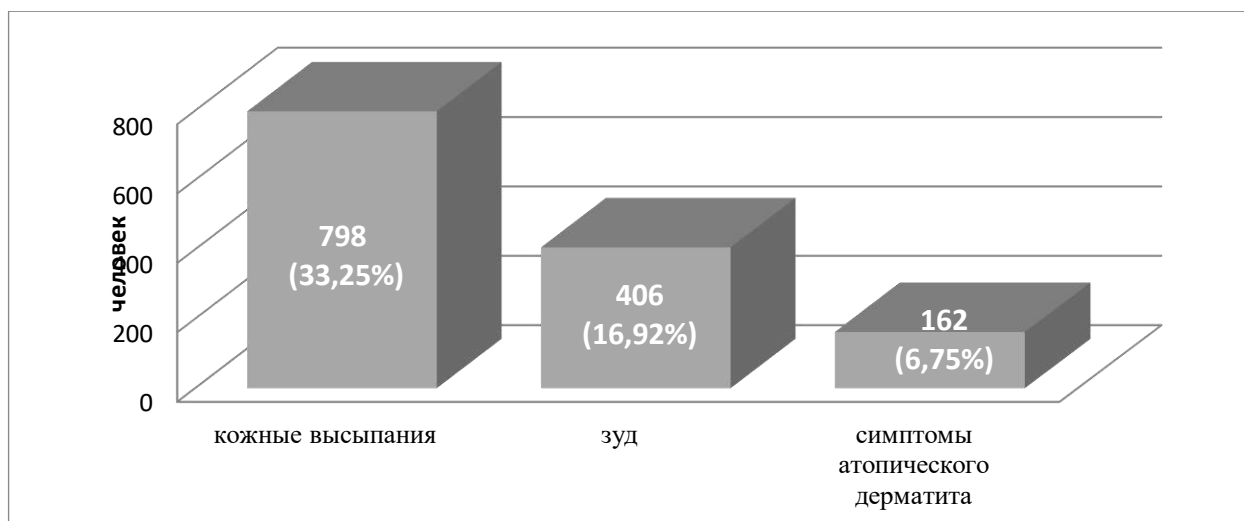


Рис.3.5–Высыпания на коже, симптом зуда и проявления атопического дерматита у детей (n=798) по данным анкеты – вопросника (n=2400)

Кожные высыпания определялись, как: покраснение кожи щёк; высыпания на ягодицах, бедрах и голени; проявления гнейса и себореи; гиперемия, зуд и признаки лихенификации в локтевых и подколенных сгибах. При этом, как следует из рисунка 3.5, зуд кожи, как симптом

заболевания, был отмечен родителями только у 406 (16,92%) человек. А проявления атопического дерматита (зуд, хроническое рецидивирующее течение, характерная возрастная морфология локализаций и поражений) определялись у 162 (6,75%) человек.

Возраст и пол детей, имевших кожные проявления, представлен на рисунке 3.6. Важно заметить, что достоверных различий по гендерному признаку отмечено не было.

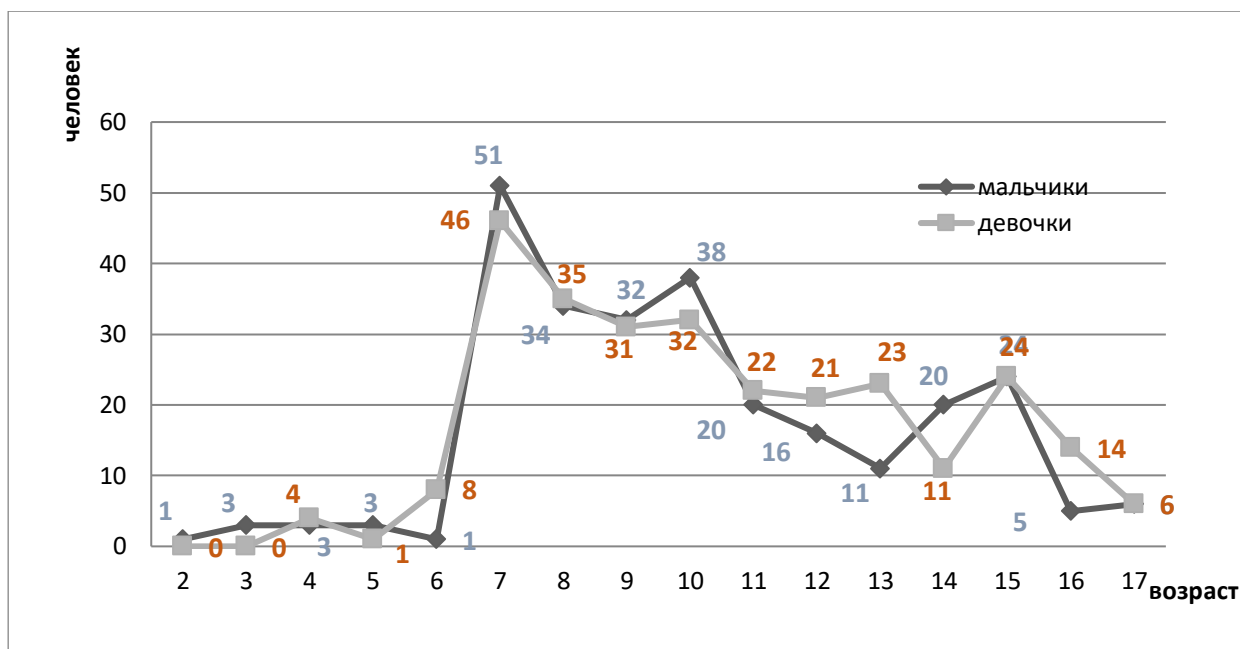


Рис.3.6 –Возраст и пол детей, родители которых указали на имеющиеся кожные высыпания (n=516)

В 409 (17,04%) анкетах были указаны продукты, которые, по мнению родителей, вызывали и/или усиливали высыпания на коже у их детей (рис.3.7).

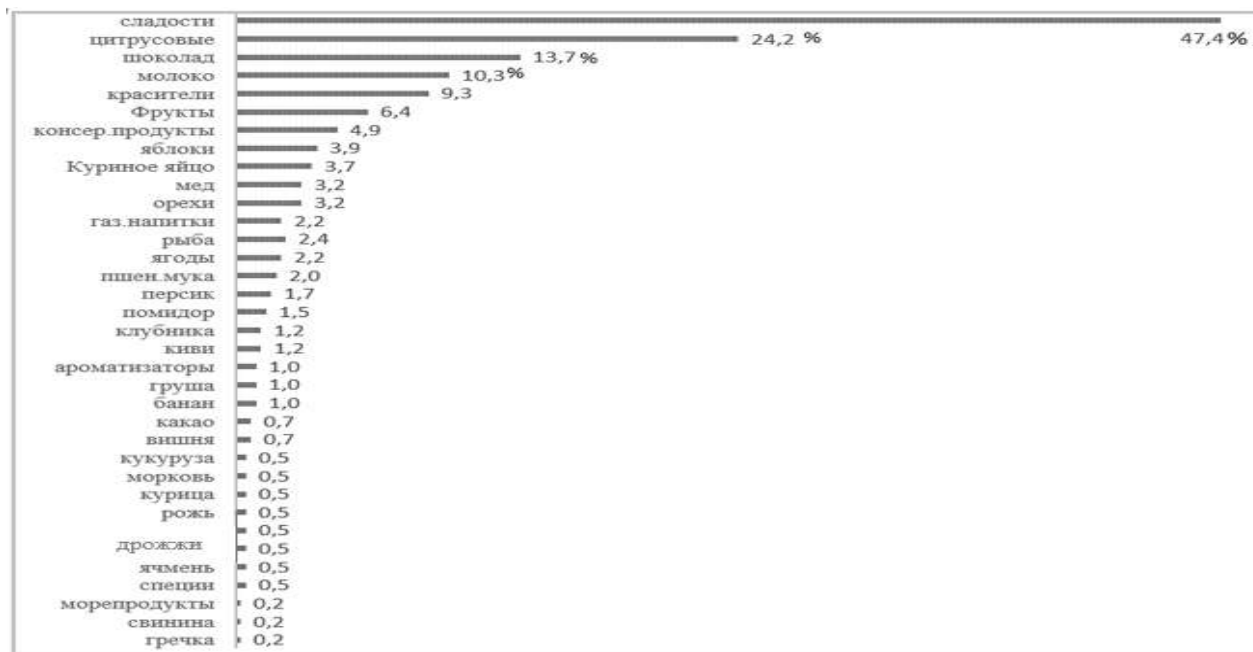


Рис.3.7–Продукты (%), которые, по мнению родителей, вызывали и/или усиливали высыпания на коже у их детей (n=409)

Из рисунка 3.7 видно, что в число продуктов, которые вызывали и/или усиливали высыпания на коже у детей, главным образом, попали облигатные аллергены и гистаминолибераторы. Истинные пищевые аллергены, как индукторы высыпаний на коже, были названы: у 42 (10,3%) детей - коровье молоко, у 15 (3,7%) человек - куриное яйцо, у 13 (3,2%) детей – орехи, у 10 (2,4%) – рыба, у 8 (2,0%) человек - пшеничная мука от числа проанализированных анкет с указанием продуктов (n=409).

Симптомы острой крапивницы (зудящие уртикарные высыпания в виде генерализованных или единичных элементов на коже или уртикарий с ангиоотеками) в различные возрастные периоды жизни у своих детей описали 249 (10,38%) родителей (n=2400) (рис.3.8).

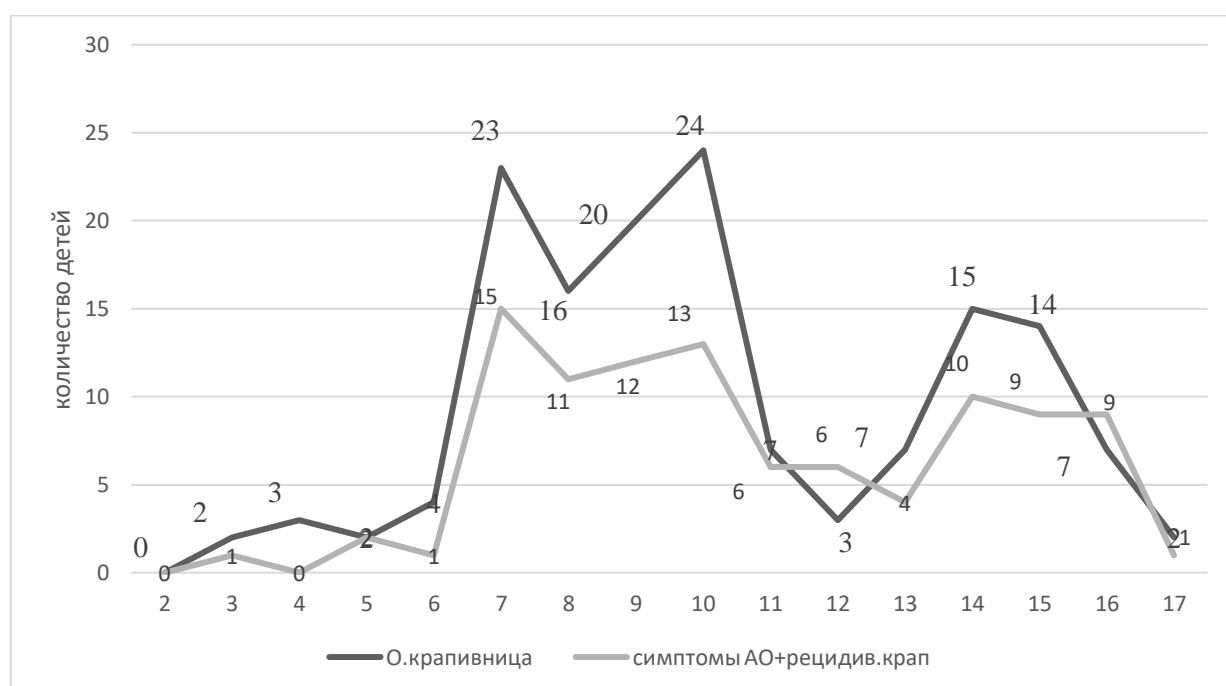


Рис.3.8–Возраст детей, у которых отмечались проявления острой крапивницы с (- и без) проявлениями (-ий) ангиоотёка (n=249)

Стоит заметить (рис.3.8), что у детей проявления острой крапивницы имели возрастные пики – в 7 лет, 10 лет и 14-15 лет и возникали чаще без ангиоотёка кожи, чем с ангиоотеком. Вызов СМП по сообщению родителей потребовался в 47,3% случаев описываемых реакций острой крапивницы.

Из проанализированных анкет (n=2400) стало известно, что у 55 (2,29%) детей острая крапивница возникала на лекарственные препараты/вакцины либо на укусы насекомых или на неизвестные триггеры. У этих детей, как правило, проявления острой крапивницы были однократными, быстро купировались и не имели тенденции к повторению.

У 194 (8,08%) детей родителями была замечена связь клинических проявлений острой крапивницы с употреблением детьми продуктов питания. В этих анкетах симптомы

крапивницы возникали у детей неоднократно, то есть имели тенденцию к повторению. Четкое указание на продукты, повинные в появлении уртикарных высыпаний с ангиоотеками и без таковых, было получено в 91 (3,79%) анкете (45 мальчиков и 46 девочек) (n=2400) (рис. 3.9).

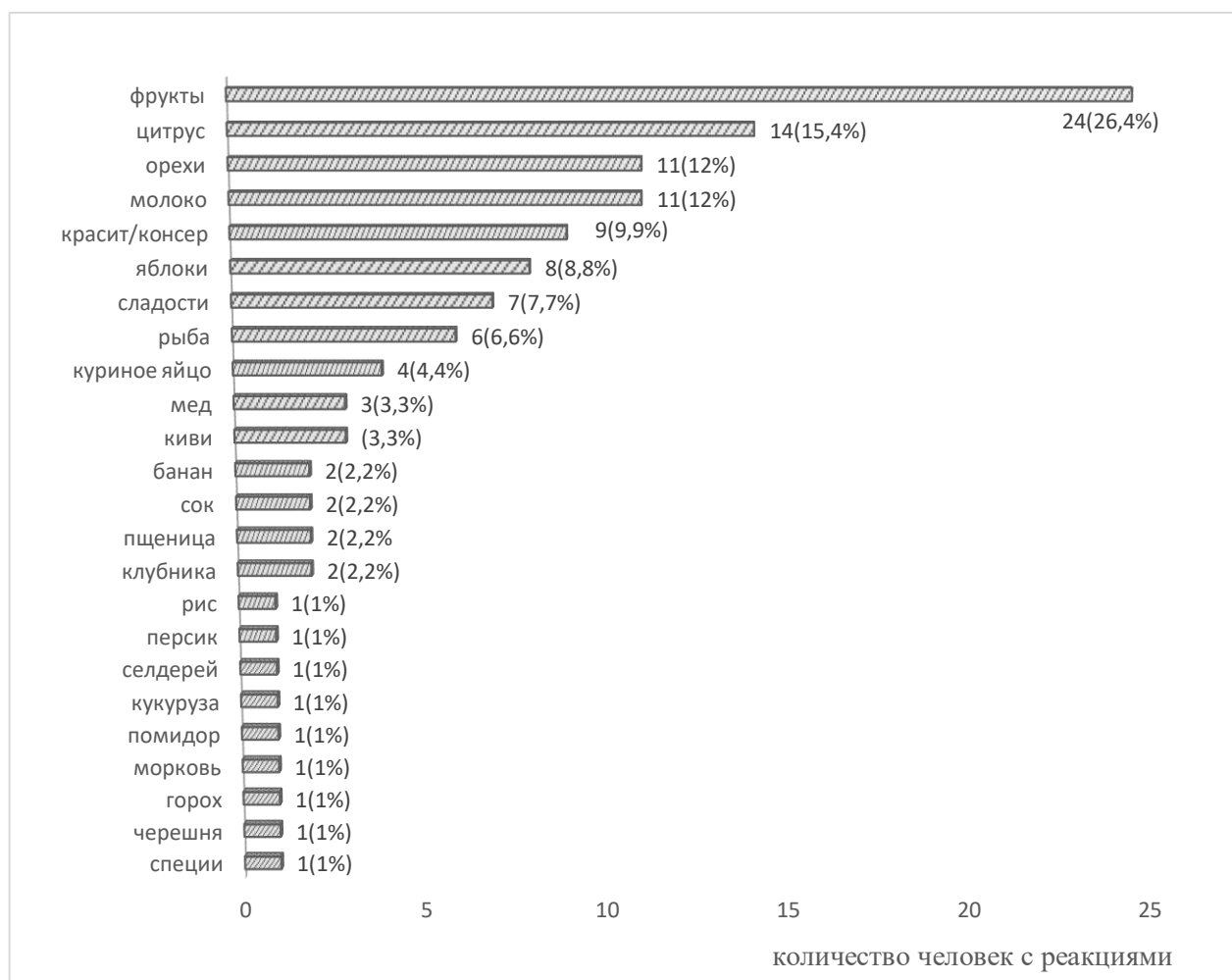


Рис.3.9 –Продукты, которые, по мнению родителей, вызвали проявления острой крапивницы у их детей (n=91)

Как следует из представленных на рисунке 3.9 данных, наиболее часто симптомы острой крапивницы у детей провоцировали пищевые продукты растительного происхождения: так у четверти этих детей были замечены реакции на косточковые фрукты, у каждого шестого - на цитрусовые, у каждого десятого – реакции на орехи. Пища животного происхождения (коровье молоко, рыба, куриное яйцо) тоже была отмечена родителями, как провокатор острой аллергической крапивницы и ангиоотёков у детей.

Тяжёлые системные реакции по типу анафилаксии по данным анкетного анализа переносили 26 (1,08%) детей (n=2400). Среди детей (мальчики - 62%, девочки - 38%), перенесших анафилаксию, реакция в 11,5% случаев была вызвана лекарствами (йод, анестетики и вакцинальные препараты), а в 88,5% - продуктами питания, 3 и 23 человека, соответственно (рис.3.10)

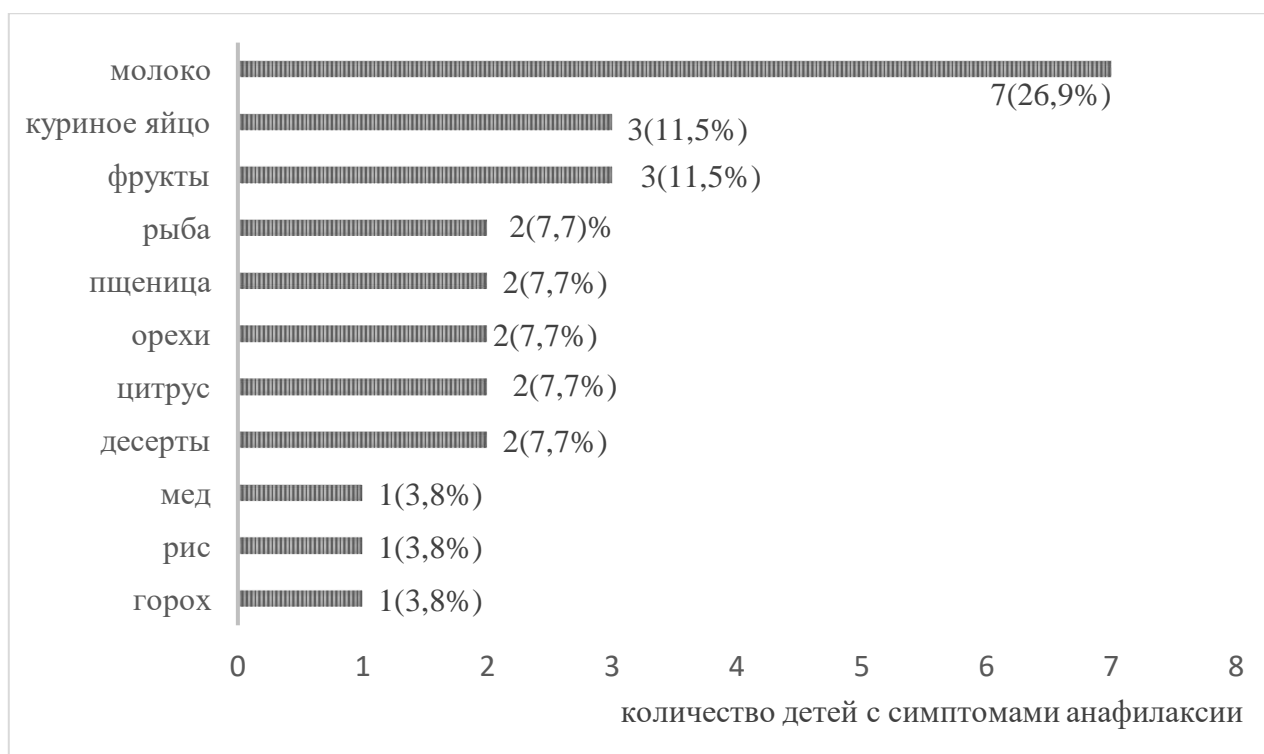


Рис.3.10 – Продукты, вызывавшие у детей симптомы пищевой анафилаксии (n=23).

Как видно из рисунка 3.10, системные реакции у этих детей вызвали продукты (0,96% (n=23) от 2400 человек): в 26,9% случаев - коровье молоко (семь детей в возрасте от 5 до 11 лет), в 11,5% - куриное яйцо - (трое детей в возрасте от 4 до 11 лет) и косточковые фрукты (трое детей от 7-15 лет), в 7,7% - рыба (двое детей: 5 и 14 лет), орехи деревьев (двое детей: 12 и 14 лет), пшеница (двое детей: 5 и 8 лет), цитрусовые (двое детей: 4 и 5 лет), в 3,8% - рис (один ребенок 9 лет), мёд (один ребенок 10 лет), горох (один ребенок 8 лет).

Анафилактические реакции на отдельные продукты (при пересчёте на 2400 человек) были установлены: на коровье молоко – у 0,3% детей, а значит при экстраполяции на всю детскую популяцию могут быть ~ у 951 человек из 317 тысяч человек детского населения г.Екатеринбурга; на куриное яйцо – у 0,12% (~ у 380 человек детского возраста); на косточковые фрукты – у 0,12% (~ у 380 детей); на рыбу – у 0,08% (~ у 254 пациентов до 18 лет); на пшеницу – у 0,08% (~ у 254 детей); на орехи – у 0,08% (~ у 254 человек); на мёд – у 0,04% детей; на рис – у 0,04% (~ у 127 детей); на горох – у 0,04% (~ у 127 человек). Другие продукты, как триггеры анафилаксии у детей в г. Екатеринбурге, по данным анкет оказались менее значимы, поэтому реакции на них, вероятно, могут наблюдаться только у единичного числа детей.

Родителями были описаны повторные эпизоды тяжёлых реакций на «повинную» пищу. Оказалось, что только у 21,73% детей имел место один случай ПАН, остальные дети переносили по два эпизода (13,04%), три (4,31%), четыре (8,70%), пять (13,4%) и более (38,82%) случаев системных реакций на причинно- значимые продукты. Вызов СМП, по информации от

родителей, осуществлялся в момент остроты реакции в 89% случаев, при этом количество вызовов СМП составило в среднем 1,6 раз в год на каждого из этих детей. Тяжесть системных аллергических реакций у этих детей была обусловлена наличием у них атопических заболеваний, в первую очередь БА (рис.3.11).

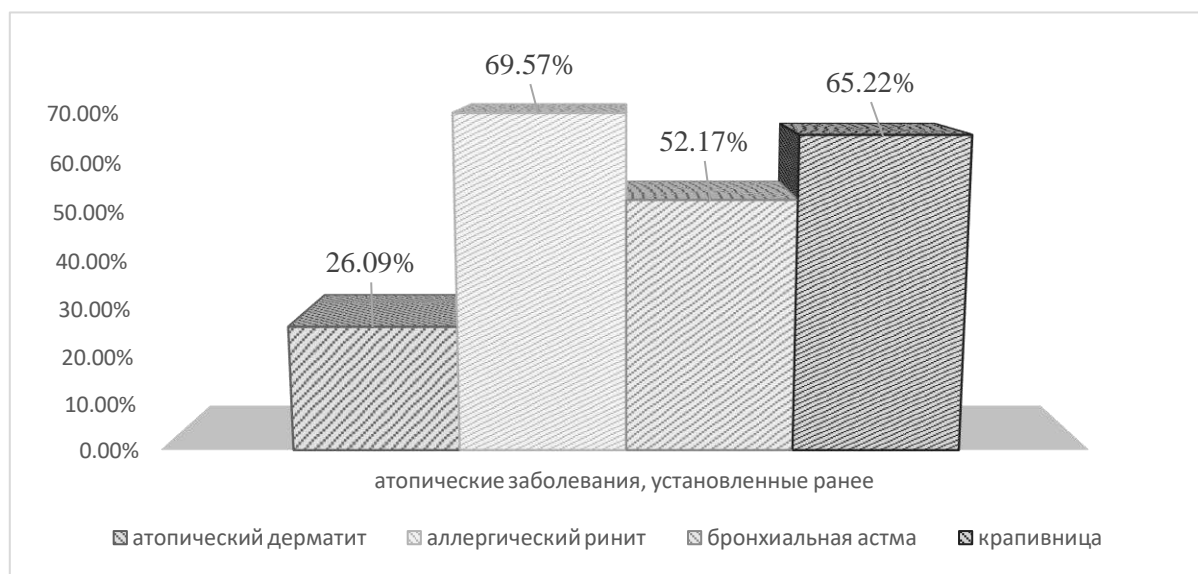


Рис.3.11–Установленные ранее атопические заболевания у детей, переносивших эпизоды пищевой анафилаксии (n=23)

На рисунке 3.11 показано, что атопические заболевания, такие как, БА (52,17%), рецидивирующая аллергическая крапивница (65,22%), АР (69,57%), АтД (26,09%) были установлены у 82,61% детей, переносивших симптомы ПАН. Большинство из этих детей имели два и более диагноза атопических заболеваний.

Резюме

Были получены анамнестические данные по 2400 детям г. Екатеринбурга, что на 1 января 2020 составило 0,76% от всей детской популяции города Екатеринбурга, которая в тот момент времени составляла 317.000 детского населения.

Проведенный анализ показал, что распространенность пищевой гиперчувствительности в детской популяции г. Екатеринбурга в двадцать раз больше, чем пищевой анафилаксии. Гиперчувствительность к продуктам у своих детей отметили 21,79% респондентов, то есть любая извращенная реакция на пищу может наблюдаться у каждого пятого ребенка города. ПАН была установлена у 0,96% проанкетированных детей, следовательно, вероятность развития тяжёлых системных реакций на продукты может иметь место ~ у 3043 детей города.

Симптомы ПАН на отдельные продукты были установлены: на коровье молоко - в 0,3% случаев, на куриное яйцо и фрукты – в 0,12%, на пшеницу, орехи и рыбу - в 0,08% случаев. Отмечено, что по данным анкет другие пищевые продукты, как триггеры анафилаксии у детей г. Екатеринбурга, оказались менее значимы, поэтому реакции на них могут наблюдаться только у единичного числа детей.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ ИЗ ГРУППЫ С ЛОКАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Оральный аллергический синдром (ОАС), или синдром оральной аллергии, обозначает совокупность клинических проявлений IgE-опосредованных немедленных аллергических реакций на слизистой оболочке полости рта и глотки у пациентов с пыльцевой сенсibilизацией [261]. В основе ОАС лежит перекрестная реактивность между пыльцевыми и пищевыми растительными аллергенами, возникающая из-за схожести пространственной конфигурации и аминокислотных последовательности молекул. ОАС относится к перекрестной ПА, вызываемой термо- и хемолабильными молекулами, он редко возникает вместе с системными проявлениями ПА, хотя такие случаи в литературе также описаны [79].

В соответствии с дизайном исследования в результате клинического отбора была сформирована основная группа пациентов, в которую вошли дети (n=134), 75 мальчиков и 59 девочек, имеющие ОАС, то есть локальные проявления ПА на различные фрукты, овощи, орехи с подтвержденной сенсibilизацией к молекуле березы (Bet v1) в возрасте от 5 до 16 лет, средний возраст ($M \pm \sigma$) – $7,18 \pm 2,52$ лет (рис. 4.1).

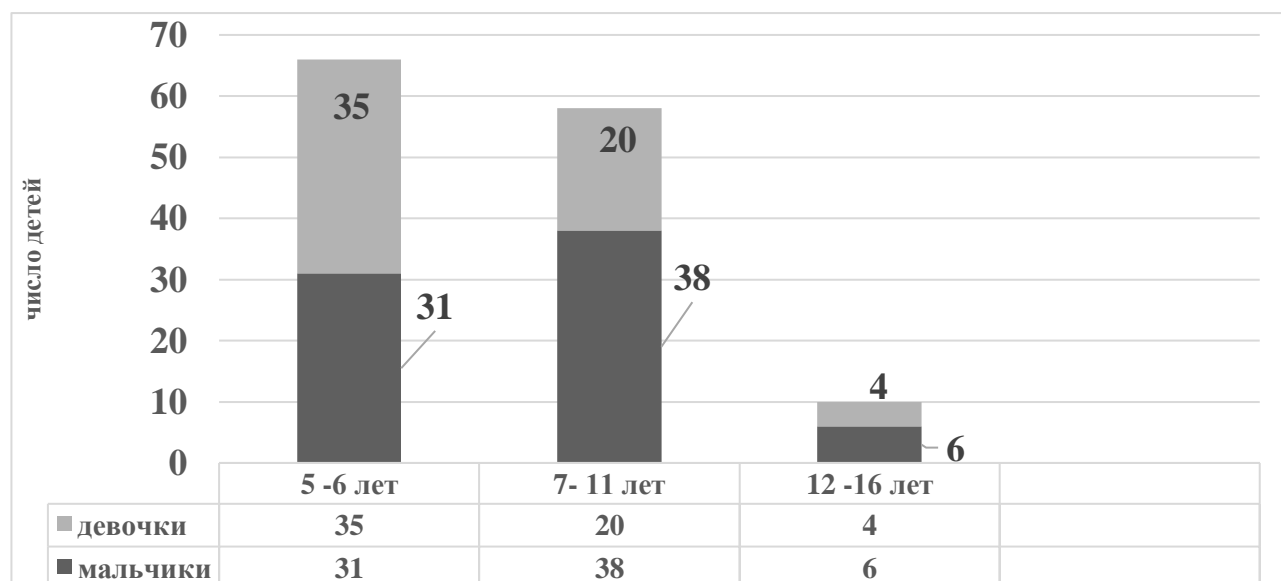


Рисунок 4.1 – Распределение больных по полу и возрасту в основной группе 1 с локальными проявлениями пищевой аллергии (n=134).

По оси абсцисс – возраст детей. По оси ординат – число пациентов в данном возрастном диапазоне.

Группу сравнения составили пациенты (n=50), 35 мальчиков и 15 девочек, не имеющие ОАС и системной ПА, но страдающие от проявлений респираторной аллергии на пыльцу березы с подтвержденной сенсibilизацией к молекуле березы (Bet v1), в возрасте от 5 до 16 лет, средний возраст – $7,84 \pm 2,26$ лет ($M \pm \sigma$) (рис. 4.2). Возраст детей в обеих группах достоверно не отличался ($p=0,104$).

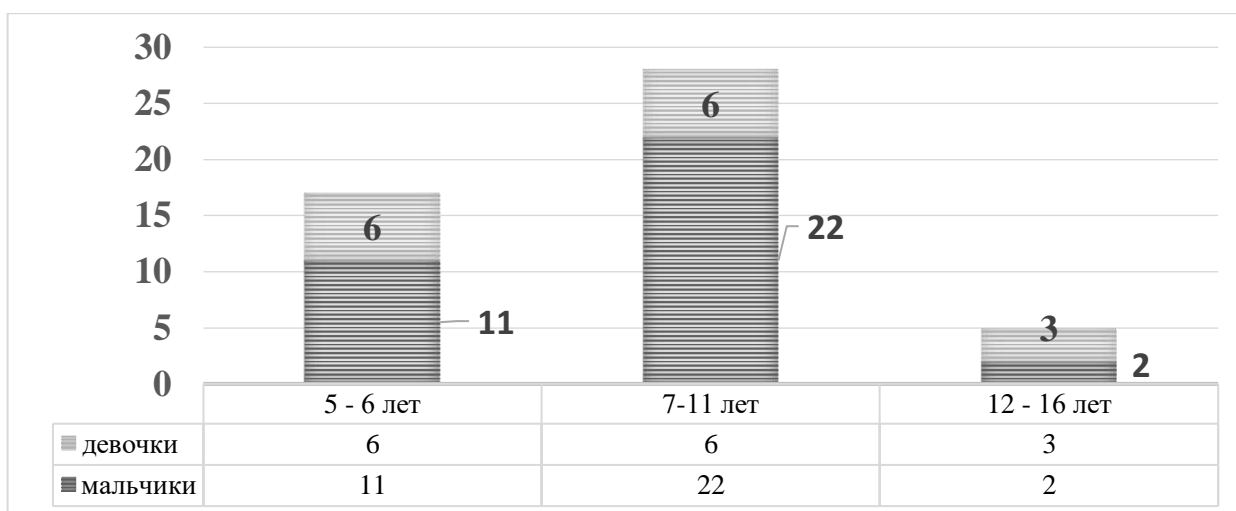


Рисунок 4.2 – Распределение больных по полу и возрасту в группе сравнения (n=50). По оси абсцисс – возраст детей. По оси ординат – число пациентов в данном возрастном диапазоне.

Достоверных различий в группах по полу пациентов также установлено не было (табл. 4.1).

Таблица 4.1 – Распределение детей по полу в группе с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) и в группе сравнения (группа без ОАС) (n=184)

Гендерные различия	Группа с ОАС (n = 134)		Группа без ОАС (n = 50)		p
	абс.	%	абс.	%	
Мужской пол	75	55,97	35	70,00	0,119
Женский пол	59	44,03	15	30,00	0,119

Примечание: различия достоверны при $p < 0,05$; ОАС – оральная аллергическая реакция

4.1 Анамнез жизни и развития заболевания в группе детей с локальными проявлениями пищевой аллергии

В ходе углубленного анализа первичной документации «Истории развития ребенка» ф.112/у, анкетирования и интервьюирования родителей нами были изучены причины, которые способствуют формированию локальной перекрестной ПА у детей, и время ее возникновения.

Изучались наследственные факторы (наличие у взрослых родственников и сибсов детей установленных заболеваний: БА, АтД, АР), анализировались сведения о родителях и их здоровье на момент рождения ребенка, данные акушерско-гинекологического анамнеза, течение беременности и родов у матерей, антропометрические показатели при рождении и состоянии здоровья на первом году жизни (характер вскармливания, наличие симптомов АтД и гастроинтестинальной пищевой аллергии (ГПА)), последовательность и сроки введения прикормов и их переносимость, а также особенности питания, физического развития и состояния здоровья в дальнейшем. В процессе сбора информации изучались фоновые

заболевания, кроме того, учитывалась назначаемая терапия, её эффективность, число госпитализаций.

Генетическая предрасположенность к атопии – важный фактор формирования atopических заболеваний. Характеристика наследственного анамнеза по отдельным atopическим заболеваниям в двух группах исследования приведена в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Наследственность по atopическим заболеваниям в группе с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) и в группе сравнения (группа без ОАС) (n=184)

Наследственность	Группа с ОАС (n=134)		Группа без ОАС (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	
Отягощена по атопии:	121	90,30	39	78,00	0,050*
БА	34	25,37	6	12,00	0,079
АтД	15	11,19	9	18,00	0,330
круглогодичный АР	39	29,10	3	6,00	0,002**
сезонный АР	47	35,07	13	26,00	0,322
Не отягощена по атопии	13	9,70	11	22,00	0,050*

Примечание: * – различия достоверны при сравнении исследуемых групп, $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; ОАС – оральная аллергическая реакция, БА – бронхиальная астма; АтД – atopический дерматит; АР – аллергический ринит

Как видно из таблицы 4.2, выявлена высокая наследственная отягощенность по атопии в группе детей с локальными проявлениями ПА была 90,30% в отличие от детей группы сравнения – 78,00% ($p=0,050$). Замечено преобладание круглогодичного АР у родственников в основной группе пациентов - 29,10% (n=39) и 6,00% (n=3) соответственно ($p=0,002$); в то время как по бронхиальной астме – 25,37 (n=34) и 12,00% (6) ($p=0,079$), atopическому дерматиту – 11,19% (n=15) и 18,00% (n=9) ($p=0,330$) и сезонному аллергическому риниту – 35,07% (n=47) и 26,00% (n=13) ($p=0,322$), достоверной разницы не установлено.

Сибсы были здоровы у 33,58% и у 44,00% детей основной группы и группы сравнения, соответственно, ($p=0,257$) (табл.4.3).

Таблица 4.3 – Аллергические заболевания у сибсов в группе с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) и в группе сравнения (группа без ОАС) (n=184)

Заболевания	Группа с ОАС (n=134)		Группа без ОАС (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	
Сибсы здоровы	45	33,58	22	44,00	0,257
Аллергические заболевания (всего)	44	32,84	15	30,00	0,850

Заболевания	Группа с ОАС (n=134)		Группа без ОАС (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	
БА у сибсов	8	5,97	1	2,00	0,467
АтД у сибсов	11	8,21	5	10,00	0,929
Поллиноз у сибсов	11	8,21	5	10,00	0,929
Другие аллергические заболевания	14	10,45	4	8,00	0,870
Один в семье	45	33,58	13	26,00	0,420

Примечание: различия достоверны при $p < 0,05$; ОАС – оральная аллергическая реакция, БА – бронхиальная астма; АтД – атопический дерматит

В таблице 4,3 показано, что сибсы имели аллергические заболевания у 32,84% детей основной группы и у 30,00% пациентов в группе сравнения ($p=0,850$). АтД и поллиноз сформировались примерно у одинакового количества сибсов детей - по 8,21% основной группы и у 10,00% в группе сравнения ($p=0,929$), а бронхиальная астма – у 5,97% и у 2,00%, соответственно ($p=0,467$), что не имело значимых статистических различий.

Нами не было установлено достоверных отличий в составе числа детей в семьях. Один ребенок в основной группе был у 33,58% ($n=45$) семей и у 26,00% ($n=13$) в группе сравнения ($p=0,420$). Остальные дети, участвовавшие в исследовании, были вторые или третьи дети в семьях ($p=0,420$).

Были изучены особенности беременностей и родов у матерей. Рядом авторов более старший возраст матери в момент беременности рассматривается, как фактор риска развития атопии [47]. В группе детей с ОАС возраст матерей был от 17 до 38 лет (Me[Q1; Q3]: 27,00 [25,00; 30,75]), а в группе сравнения от 22 до 37 лет (Me[Q1; Q3]: 28,00 [25,00; 31,00]), что достоверно не различалось ($p=0,747$).

Значимая часть детей в обеих группах были рождены от первой беременности и первых родов: 43,28% и 62,69% в основной группе, и 46,00% и 62,00% в группе сравнения, соответственно, $p=0,870$ и $p=1,000$, что было статистически не значимо (табл.4.4).

Таблица 4.4 – Порядковый номер беременности и родов при рождении детей в группе с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) и в группе сравнения (группа без ОАС) ($n=184$)

Номер	Группа с ОАС (n=134)		Группа без ОАС (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	
<i>Порядковый номер беременности</i>					
Первая	58	43,28	23	46,00	0,870
Вторая	37	27,61	18	36,00	0,506
Третья и выше	39	29,11	9	18,00	0,089

Номер	Группа с ОАС (n=134)		Группа без ОАС (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	
<i>Порядковый номер родов</i>					
Первые	84	62,69	31	62,00	1,000
Вторые	46	34,33	18	36,00	0,970
Третьи	4	2,99	1	2,00	1,000
<i>Способ родоразрешения</i>					
Самостоятельные	86	64,18	33	66,00	0,955
Кесарево сечение	48	35,82	17	34,00	0,955

Примечание: различия достоверны при $p < 0,05$; ОАС – оральная аллергическая реакция

Как видно из таблицы 4.4 от второй и последующих беременностей было рождено 56,72% и 54,00% детей в группах: так от второй беременности родилось 27,61% детей основной группы и 36,00% в группе сравнения ($p=0,506$), а от третьей и последующих беременностей – 29,11% детей основной группы и 18,00% в группе сравнения ($p=0,089$), таким образом порядковый номер беременности и родов не вносит значимого вклада в формирование ОАС.

Настоящей беременности предшествовали медицинские аборт (17,91% и 16,00%), выкидыши (6,72% и 10,00%), внематочные беременности (2,24% и 2,00%), соответственно, $p > 0,05$. Установлено, что сопоставимое число женщин – матерей в обеих группах имели различную патологию во время беременности, так отягощенный акушерский анамнез (ОАА) зарегистрирован у 26,12% ($n=35$) и 34,00% ($n=17$) женщин обеих групп детей, соответственно ($p=0,383$) (рис 4.3).

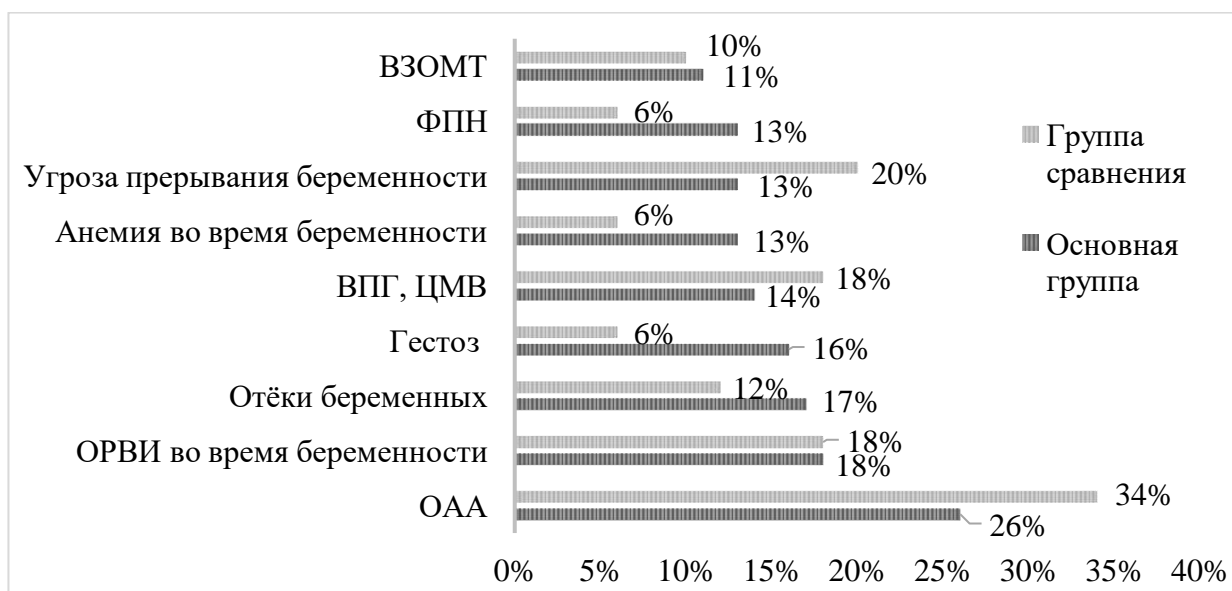


Рисунок 4.3 – Патология беременности у матерей в группе с локальными проявлениями пищевой аллергии (основная группа) и в группе сравнения ($p > 0,05$).

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ФПН – фетопланцентарная недостаточность

ВПГ – вирус простого герпеса

ЦМВ – цитомегаловирус

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОАА - отягощенный акушерский анамнез

Как видно из рисунка 4.3, отёки беременных ($p=0,530$), гестоз ($p=0,091$), гестационный сахарный диабет ($p=1,000$), анемию ($p=0,199$), угрозу прерывания беременности ($p=0,383$), хроническую фетопланцентарную недостаточность ($p=0,287$), хроническую гипоксию плода ($p=0,291$), воспалительные заболевания органов малого таза ($p=1,000$), острые респираторные и урогенитальные инфекции ($p=1,000$) во время беременности имели женщины обеих групп. Достоверных различий показателей в группах по патологии беременности получено не было.

Известно, что родоразрешение кесаревым сечением является существенным фактором риска формирования атопических заболеваний [372]. Из представленной выше таблицы 4.4 видно, что треть женщин в обеих группах была родоразрешена оперативно, однако большая часть родоразрешилась естественным путем ($p=0,955$).

Самостоятельные роды на $39,22 \pm 1,28$ неделе гестации были у $64,18\%$ ($n=86$) женщин, дети которых вошли в основную группу, и на $38,74 \pm 2,97$ неделе гестации у $66,00\%$ ($n=33$) матерей детей группы сравнения ($p=0,955$). По шкале Апгар дети в группах также не отличались: балл Апгар выше 7 – был у $83,64\%$ ($n=112$) и $82,0\%$ ($n=41$) детей, соответственно ($p=0,971$).

Доношенными родились в группе детей с локальными проявлениями ПА $94,78\%$ ($n=124$) детей и $90,00\%$ пациентов в группе сравнения ($n=45$), $p=0,819$. Масса тела при рождении в основной группе детей составила ($M \pm \sigma$, Me [Q1; Q3]): $3424,42 \pm 438,90$ г, 3370 [3108,75; 3647,50] и рост ($M \pm \sigma$, Me [Q1; Q3]): $51,76 \pm 2,04$ см, $51,5$ [50,00; 53,00], а в группе сравнения ($M \pm \sigma$, Me [Q1; Q3]): $3411,18 \pm 436,18$ г, 3370 [3100; 3750] и рост ($M \pm \sigma$, Me [Q1; Q3]): $51,96 \pm 2,28$ см, $52,0$ [51,00; 54,00], что не было статистически значимым $p=0,855$ и $p=0,569$, соответственно.

Масса при рождении менее $2,5$ кг и более $4,5$ кг является патологией [47]. Крупновесные дети (более $3,9$ кг при рождении) часто рассматриваются, как группа риска по формированию атопии в дальнейшем. Было установлено, что у $14,18\%$ ($n=19$) детей основной группы и $20,00\%$ ($n=10$) пациентов группы сравнения масса при рождении была более $3,9$ кг, достоверных различий по массе крупновесных детей зафиксировать не удалось ($p=0,519$).

Важность заселения кишечника новорожденного ребенка материнской микробиотой и необходимость прикладывания к материнской груди в родильном зале в настоящее время не подвергается сомнению. Дети из группы с ОАС были приложены к груди матери сразу после рождения в $67,16\%$ ($n=90$) случаев, в группе сравнения – в $62,00\%$ ($n=31$), $p=0,630$.

Различные патологические отклонения в здоровье детей были отражены при выписке детей из родильного дома. Не удалось зафиксировать достоверные различия в сравниваемых группах ($p > 0,05$) (рис. 4.4).

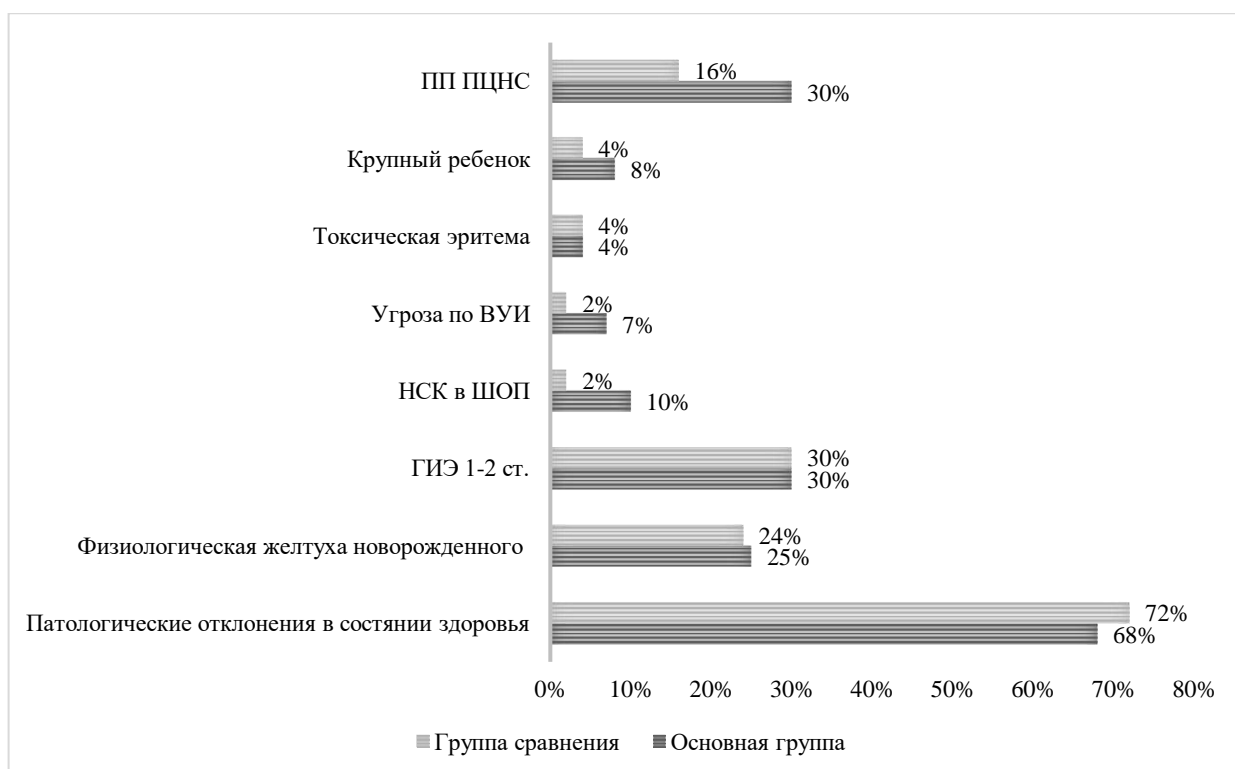


Рисунок 4.4 – Патологические состояния в здоровье детей зафиксированные в выписках из родильного дома ($p > 0,05$) в группе с локальными проявлениями пищевой аллергии (основная группа, $n=134$) и в группе без локальных проявлений пищевой аллергии (группа сравнения, $n=50$)

ПП ЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы

ВУИ – внутриутробное инфицирование

НСК в ШОП – нарушение спинального кровообращения в шейном отделе позвоночника

ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия

4.1.1 Анамнез жизни и развитие заболевания у детей в период младенчества

Характер вскармливания ребенка – важная составляющая нормального роста и развития здорового человека. Оптимальным продуктом для детей первого года жизни является материнское грудное молоко [1; 21; 46]. Продолжительность грудного вскармливания в группе с ОАС была от 4 месяцев до 3 лет и медианное значение составило 10,00 [6,00; 15,00] месяцев, а в группе сравнения – от 4 месяцев до 3,5 лет, и Ме [Q1; Q3] соответствовала 10,00 [6,00; 12,00] месяцев ($p=0,729$). На грудном вскармливании до 6 месяцев жизни находились 52,24% ($n=70$) детей с локальными проявлениями пищевой аллергии и 48,00% ($n=24$) пациентов из группы сравнения, $p=0,729$ (табл. 4.5).

Таблица 4.5 – Характер вскармливания детей на первом году жизни в группе с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) и в группе сравнения (группа без ОАС) ($n=184$)

Характер вскармливания	Группа с ОАС ($n=134$)		Группа без ОАС ($n=50$)		p
	абс.	%	абс.	%	
Грудное вскармливание до 6 месяцев	70	52,24	24	48,00	0,729

Характер вскармливания	Группа с ОАС (n=134)		Группа без ОАС (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	
Грудное вскармливание до 12 месяцев	64	47,76	24	48,00	0,729
Ранний перевод на искусственное вскармливание	1	0,75	1	2,00	1,000
Хорошая переносимость молочных инстантных смесей	38	28,36	23	46,00	0,037*
Вскармливание ВГС сывороточных белков	23	17,16	2	4,00	0,038*
Вскармливание ВГС казеина	2	1,49	1	2,00	1,000
Вскармливание аминокислотной смесью	1	0,75	0	0,00	1,000

Примечание: * – различия достоверны при сравнении исследуемых групп, $p < 0,05$;
ОАС – оральная аллергическая реакция, ВГС – высоко гидролизованная смесь

По разным причинам (ухудшение состояния матери после родов – 2,99% (n=4), гипогалактия у матери – 3,73% (n=5), недостаточная прибавка в весе – у 4,45% (n=6) и др.) у части детей в группе с локальными проявлениями ПА возникала необходимость вскармливания детей молочными инстантными смесями. В группе сравнения подобные проблемы выявлялись, у 4,00% (n=2), у 4,00% (n=2) и у 6,00% (n=3) семей, соответственно, что статистически не было достоверным. Формирование ПА в первые полгода на БКМ установлено у 52,99% детей из группы с ОАС и у 34,00% в группе сравнения ($p=0,033$). По причине формирования симптомов АтД и ГПА некоторых детей возвращали на грудное вскармливание с соблюдением матерью безмолочной диеты, других переводили на лечебные смеси. Высоко гидролизованные смеси (ВГС) сывороточных белков получали 17,16% из группы с локальными проявлениями и только 4,00% детей в группе сравнения, что было статистически значимо ($p=0,038$). В ВГС казеина нуждались 1,49% и 2,00% детей в группах ($p=1,000$), соответственно. Аминокислотной смесью вскармливался 1 ребенок из основной группы (табл.4.5).

У детей основной группы и группы сравнения формировались проявления кожной и ГПА; ни у кого из детей в обеих группах на введение молочных смесей не было неукротимой рвоты, осиплости голоса, бронхообструкции, нарушения сознания, симптомов ПАН. Поражение кожи у детей с ОАС начиналось со 2 по 12 месяцы жизни (Me [Q1; Q3]): 3,00 [0,25; 6,00] месяцы, а у детей группы сравнения со 2 по 18 месяцы Me [Q1; Q3]): 4,00 [3,00; 6,00] месяцы, $p=0,217$. Наиболее часто среди поражений кожи в обеих группах выявлялся АтД (71,6 и 74,0%, соответственно) (табл. 4.6).

Таблица 4.6 – Тяжесть течения и распространенность АтД на первом году жизни в группе с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) и в группе сравнения (группа без ОАС) (n=184)

Клинические проявления АтД	Группа с ОАС (n=134)		Группа без ОАС (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	
Симптомы АтД (всего)	96	71,64	37	74,00	0,976
Ограниченный вариант, легкое течение	79	58,96	30	60,00	0,614
Диссеминированный, среднетяжелое течение	15	11,19	6	12,00	1,000
Диффузный, тяжелое течение	2	1,49	1	2,0	1,000

Примечание: различия достоверны при $p < 0,05$; ОАС – оральная аллергическая реакция, АтД – атопический дерматит

Из таблицы 4.6 следует, что не было выявлено значимых различий по тяжести течения и по площади поражения кожи при АтД у детей: ограниченный с лёгким течением вариант зафиксирован у 58,96% (n=79) и 60,00% (n=30) детей, диссеминированный со среднетяжёлым течением – у 11,19% (n=15) и 12,00% (n=6), и диффузный с тяжёлым течением – у 1,49% (n=2) и 2,00% (n=1) больных с локальными проявлениями ПА и группе сравнения, соответственно.

Нам также не удалось установить достоверные различия в клинических проявлениях ГПА в сравниваемых группах (табл. 4.7).

Таблица 4.7–Клиника проявлений гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей в группе с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) и в группе сравнения (группа без ОАС) (n=184)

Клинические проявления	Группа с ОАС (n=134)		Группа без ОАС (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	
Диагностирована ГПА	58	43,28	24	48,00	0,685
Разжиженный стул	46	34,33	11	22,00	0,153
Запоры	30	22,39	13	26,00	0,750
Неустойчивый стул с чередованием диареи и запоров	44	32,84	10	20,00	0,129
Учащённый стул	14	10,45	2	4,00	0,277
Патологические примеси и прожилки крови, слизь в стуле	14	10,44	2	4,00	0,277
Неукротимые колики	7	5,22	2	4,00	1,000

Примечание: различия достоверны при $p < 0,05$; ОАС – оральная аллергическая реакция, ГПА – гастроинтестинальная пищевая аллергия

При анализе пищевых аллергенов, влиявших на возникновение и усиление симптомов АТД у детей, находившихся на грудном и смешанном вскармливании, первоочередное место и в группе с ОАС, и в группе сравнения занимали белки коровьего молока (БКМ) 52,99% и 34,21 ($p=0,033$). Значимо реже дети реагировали на куриное яйцо – в 7,46% и 9,00% ($p=1,000$) и глютен 2,99% и 6,00% в обеих группах, соответственно ($p=0,664$) (табл. 4.8).

Таблица 4.8 – Пищевые продукты, влиявшие на возникновение и усиление симптомов АТД, у детей в группе с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) и в группе сравнения (группа без ОАС) ($n=184$)

Продукт	Группа с ОАС ($n=134$)		Группа без ОАС ($n=50$)		p
	абс.	%	абс.	%	
Белки коровьего молока	71	52,99	17	34,00	0,033*
Куриное яйцо	10	7,46	5	10,00	0,865
Злаки	4	2,99	2	6,00	0,664
Некоторые свежие фрукты и овощи (в том числе яблоки)	15	11,19	1	2,00	0,117
Картофель	0	0	2	4,00	1,000

Примечание: * – достоверность различий между исследуемыми группами, $p<0,05$; ОАС – оральная аллергическая реакция

Важно заметить, что у 11,19% детей с ОАС и 2,00% пациентов из группы сравнения обострение кожных симптомов аллергии на первом году жизни вызывали сырые фрукты (яблоки, груши, персики и другие) и овощи, которые являются перекрестными с мажорным аллергеном березы (Bet v1) ($p=0,117$) (табл. 4.8).

Доказательством того, что дети имели симптомы IgE-зависимой ПА, а не непереносимость продуктов другого рода, были результаты аллергологических лабораторных исследований, проведенные методом иммуноферментного анализа и зафиксированные в «Историях развития» (ф.112/у) пациентов (табл. 4.9).

Таблица 4.9 – Уровень специфических IgE антител (МЕ/ml) к пищевым продуктам на первом году жизни у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) и в группе сравнения (группа без ОАС) при референсном значении нормы $<0,35$ МЕ/ml, (Ме [Q1; Q3])

Аллерген	Группа с ОАС		Группа без ОАС		p
	n	Ме [Q1; Q3]	n	Ме [Q1; Q3]	
Коровье молоко	n=26	1,09 [0,45; 2,09]	n = 16	0,42 [0; 1,78]	0,304
Альфа -лактальбумин	n=19	0,96 [0; 1,82]	n = 16	0,30 [0; 2,95]	0,389
Бета-лактоглобулин	n=19	0 [0; 0,72]	n = 16	0 [0,00; 0,00]	0,049*
Казеин	n = 20	0,42 [0; 0,70]	n = 16	0 [0,00; 0,39]	0,090
Бычий сывороточный альбумин	n = 20	0 [0,00; 0,00]	n = 16	0 [0,00; 0,00]	0,304
Белок куриного яйца	n = 52	0 [0,00; 0,37]	n = 27	0 [0; 0,46]	0,246
Желток куриного яйца	n=50	0 [0,00; 0,00]	n = 25	0 [0,00; 0,00]	-

Аллерген	Группа с ОАС		Группа без ОАС		p
Овальбумин куриного яйца	n = 40	0 [0,00; 0,00]	n = 22	0 [0,00; 0,00]	0,733
Пшеничная мука	n = 50	0 [0,00; 0,00]	n = 24	0 [0,00; 0,00]	0,552
Глиадин/глютен	n = 50	0 [0,00; 0,00]	n = 25	0 [0,00; 0,00]	0,304
Картофель	n = 43	0 [0,00; 0,00]	n = 26	0 [0,00; 0,00]	0,113
Морковь	n = 43	0 [0,00; 0,00]	n = 24	0 [0; 2,53]	0,239
Яблоко	n = 31	2,03[0,39;5,58]	n = 27	0 [0; 1,08]	0,616
Груша	n = 41	0 [0,00; 0,00]	n = 24	0 [0,00; 0,00]	0,636
Арахис	n = 41	2,02 [0; 4,82]	n = 22	0 [0,00; 0,00]	0,319

Примечание: * – достоверность различий между исследуемыми группами, $p < 0,05$; ОАС – оральная аллергическая реакция

Из таблицы 4.9 видно, что у детей с локальными проявлениями ПА ко многим представленным пищевым аллергенам сенсibilизация была выше, чем у детей из группы сравнения, а по бета-лактоглобулину (сывороточному белку коровьего молока) - достоверно выше ($p=0,049$), что полностью объясняет установленное большее число детей в основной группе, находившихся на ВГС сывороточных белков ($p=0,038$).

Нами была изучена быстрота наступления реакции при поступлении пищевого аллергена в организм ребенка (табл. 4.10).

Таблица 4.10 – Быстрота наступления аллергической реакции при попадании пищевого аллергена у детей на первом году жизни в группе с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) и в группе сравнения (группа без ОАС) (n=184)

Начало реакции	Группа с ОАС (n=134)		Группа без ОАС (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	
Медленное (через 48 – 72 часа)	114	85,07	40	80,0	0,545
Быстрое (в течение 2 – 24 часов)	20	14,92	10	20,0	0,545

Примечание: различия достоверны при $p < 0,05$; ОАС – оральная аллергическая реакция

В таблице 4.10 показано, что у 85,07% детей основной группы и 80,00% пациентов из группы сравнения симптомы обострения со стороны кожи и/или органов пищеварения возникали на 3-4 сутки после погрешностей в диете. Только у небольшого числа пациентов 14,92% и 20,00%, соответственно, аллергические реакции (обострение АД, пероральный дерматит, крапивница) появлялись в первые сутки после контакта с причинно-значимой пищей ($p=0,545$).

Симптомы АД у детей основной группы сохранялись (Me [Q1; Q3]) до 6,00 [0; 18,00] месяцев, а в группе сравнения до 12,00 [0; 24,00] месяцев, а далее постепенно регрессировали у большинства детей в обеих группах ($p=0,503$).

Важным компонентом исследования здоровья и питания на популяционном и индивидуальном уровнях является анализ антропометрических параметров детей с применением международных стандартов. ВОЗ считает необходимым для характеристики питания использовать метод оценки физического развития на основе показателей тотальных размеров тела (длина/рост и масса) с расчётом величины Z-score (отношение разницы показателя ребенка и медианы эталонной популяции к стандартному отклонению в эталонной популяции). Нами были оценены показатели индекса Z-score (длина/возрасту, масса тела/длине и масса тела/возрасту) относительно 12 месяцев жизни у детей основной группы и группы сравнения (табл. 4.11).

Таблица 4.11 – Показатели величины индекса Z-score у детей в группе с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) и в группе сравнения (группа без ОАС) в 12 месяцев жизни (n=184)

Индекса Z-score	Группа с ОАС (n=134)		Группа без ОАС (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	
<i>Длина относительно возраста</i>					
меньше -2 SDS	2	1,49	0	0	-
от -2- до -1	14	10,44	5	10,00	1,000
от -1 до +1	97	72,34	34	68,00	0,688
от +1 до +2	15	11,19	7	14,00	0,790
больше +2 SDS	6	4,48	4	8,0	0,567
<i>Масса относительно длины</i>					
меньше -2 SDS	1	0,78	0	0	-
от -2- до -1 SDS	16	11,94	6	12,00	1,000
от -1 до +1 SDS	100	74,63	37	74,00	1,000
от +1 до +2 SDS	12	8,96	5	10,00	1,000
больше +2 SDS	5	3,73	2	4,00	1,000
<i>Масса тела относительно возраста</i>					
меньше -2 SDS	1	0,78	0	0	-
от -2- до -1 SDS	9	6,71	5	10,00	0,664
от -1 до +1 SDS	107	78,10	38	76,00	0,715
от +1 до +2 SDS	12	8,96	5	10,00	1,000
больше +2 SDS	5	3,73	2	4,00	1,000

Примечание: различия достоверны при $p < 0,05$; ОАС – оральная аллергическая реакция SDS – стандартные отклонения

Представленные в таблице 4.11 данные указывают на то, что у большинства детей показатели Z-score роста находились в пределах ± 2 стандартных отклонений, то есть не было грубых отклонений по росту у пациентов обеих групп и достоверно данные по сравниваемым группам не различались. Однако у 1 ребёнка с ОАС (0,78%) была установлена хроническая недостаточность питания.

При анализе первичной документации «Истории развития ребенка» ф.112/у кроме АтД и симптомов ГПА у детей на первом году жизни в сравниваемых группах регистрировались следующие заболевания (табл. 4.12).

Таблица 4.12 – Структура заболеваемости детей на первом году жизни в группе с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) и в группе сравнения (группа без ОАС) (n=184)

Заболевания	Группа с ОАС (n=134)		Группа без ОАС (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	
Острые респираторные инфекции (J00, J01, J02, J03, J05, J06)	11	10,45	4	8,00	0,425
Неуточненное внутриутробное инфицирование (P35.9)	9	6,71	2	4,00	0,645
Перинатальная энцефалопатия (P 91.6, P91.9)	47	35,07	19	38,00	0,792
Анемия (D 50 – 53)	23	16,7	6	12,00	0,856
Транзиторная нейтропения (P61.5)	3	2,23	2	4,00	1,000
Гипогаммаглобулинемия раннего детского возраста (D80.7)	1	0,76	0	0	1,000
Ларинготрахеит (J04)	21	15,67	8	16,00	0,854

Примечание: различия достоверны при $p < 0,05$; ОАС – оральная аллергический синдром

Из таблицы 4.12 следует, что у детей обеих групп на первом году жизни имелись симптомы острого воспаления верхних дыхательных путей, нарушения иммунологического характера и признаки анемии и др., однако статистических различий между группами не установлено.

4.1.2 Анамнез жизни и динамика заболевания у детей в период раннего детского возраста

Из опроса родителей стало известно, что в раннем возрасте жизни у детей к ранее значимым пищевым аллергенам добавились новые продукты, которые были способны инициировать симптомы обострения АтД и ГПА у детей (табл. 4.13).

Таблица 4.13 – Продукты значимые в раннем возрасте для детей в группе с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) и для детей в группе сравнения (группа без ОАС) (n=184)

Продукты, вызывавшие проявления аллергии	Группа с ОАС (n=134)		Группа без ОАС (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	
Белки коровьего молока	28	20,90	18	36,00	0,056
Куриное яйцо	18	23,68	8	16,00	0,836
Злаки	8	5,97	4	8,00	0,872
Рыба	9	6,71	5	10,00	0,664
Яблоко	47	35,07	7	14,0	0,009**
Многие свежие фрукты	68	50,74	12	24,0	0,002**
Орехи	27	20,15	3	6,00	0,024*
Груша	16	11,94	2	4,00	0,162
Морковь	13	9,70	2	4,00	0,362
Персик	12	8,96	2	4,00	1,000
Вишня, черешня	9	6,72	0	0,00	1,000
Картофель	9	6,72	0	0,00	1,000
Помидор	7	5,22	0	0,00	0,192
Банан	5	3,73	0	0,00	0,381
Киви	5	3,73	2	4,00	1,000
Абрикос	5	3,73	0	0,00	1,000
Слива	5	3,73	0	0,00	1,000
Дыня	5	3,73	0	0,00	1,000
Мёд	5	3,73	0	0,00	1,000
Горох	3	2,24	0	0,00	1,000
Клубника	3	2,24	0	0,00	1,000

Примечание: *–различия достоверны при сравнении исследуемых групп, $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; ОАС – оральная аллергическая реакция

Как видно из таблицы 4.13, значимость БКМ, как аллергена, в раннем детском возрасте стала снижаться, между тем возросло число детей, которые стали реагировать на куриное яйцо, злаки, рыбу, однако достоверных различий по этим продуктам между группами зафиксировано не было. Число реагирующих детей на свежие фрукты ($p=0,002$), яблоко ($p=0,009$) и орехи ($p=0,024$) в группе с локальными проявлениями ПА достоверно возросло по сравнению с группой сравнения. Дальнейшие изменения в переносимости продуктов представлены в таблице 4.14.

Таблица 4.14 – Изменения в переносимости продуктов, как аллергенов, на втором-третьем годах жизни детей в группе с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) и в группе сравнения (группа без ОАС) (n=184)

Продукты, вызывавшие проявления аллергии		Группа с ОАС (n=134)		Группа без ОАС (n=50)		p
		абс.	%	абс.	%	
Белки коровьего молока	1 год	71	52,99	17	34,00	0,033*
	2 -3 год	28**↓	20,90	18	36,00	0,056
Куриное яйцо	1 год	10	7,46	5	10,00	0,797
	2 -3 год	18↑	23,68	8↑	16,00	0,836
Злаки	1 год	4	2,99	2	4,00	0,664
	2 -3 год	8↑	5,97	4↑	8,00	0,872
Рыба	1 год	2	1,49	0	0	-
	2 -3 год	9↑	6,72	5↑	10,00	0,664
Орехи	1 год	6	4,48	1	2,00	0,676
	2 -3 год	27**↑	20,15	3↑	6,00	0,024*
Многие свежие фрукты	1 год	31	23,13	5	10,00	0,074
	2 -3 год	68**↑	26,11	12↑	24,00	0,002**

Примечание: *–различия достоверны при сравнении исследуемых групп, $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; ↓ – снижение числа детей с аллергиями к продукту на 2-3 годах жизни внутри группы; ↑ – увеличение числа детей с аллергиями к продукту на 2-3 годах жизни внутри группы; ОАС – оральный аллергический синдром

Как следует из представленной выше таблицы (табл. 4.14), в группе детей с локальными проявлениями ПА были установлены достоверные различия в числе пациентов, реагирующих на БКМ, при сравнении их количества в младенческом и раннем детском периодах. Установлено, что на втором - третьем годах жизни более половины детей, реагировавших ранее на БКМ, сформировали толерантность – 52,99% и 20,90% ($p=0,001$). Кроме того, произошёл рост количества детей в группе с ОАС, начавших реагировать на орехи ($p=0,001$) и свежие фрукты ($p=0,001$) по отношению к первому году, и число пациентов с реакцией на орехи и свежие фрукты в основной группе было достоверно выше, чем в группе сравнения ($p=0,024$ и $p=0,002$).

Известно, что у детей на втором и третьем годах жизни начинается присоединение новых симптомов аллергии за счет расширения спектра респираторных аллергенов [4]. Формирование круглогодичных респираторных симптомов аллергии произошло у детей обеих изучаемых групп (табл. 4.15).

Таблица 4.15– Присоединение симптомов круглогодичной респираторной аллергии в раннем детском возрасте у детей в группе с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) и в группе сравнения (группа без ОАС) (n=184)

Проявления респираторной аллергии	Группа с ОАС (n=134)		Группа без ОАС (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	
Симптомы аллергического риноконъюнктивита	83	61,94	26	52,00	0,178
Симптомы аллергического риноконъюнктивита + визинги	21	15,97	4	8,00	0,267
Симптомы аллергического риноконъюнктивита + острой аллергической крапивницы	2	1,49	1	2,00	1,000

Примечание: различия между исследуемыми группами достоверны при $p < 0,05$; ОАС – оральная аллергический синдром

Данные, отраженные в таблице 4.15, свидетельствуют о том, что у более чем половины детей в обеих группах в раннем детском возрасте впервые были зарегистрированы клинические симптомы аллергического риноконъюнктивита (61,94 и 52,00% соответственно). У 15,97% и 8,00% детей, соответственно, симптомы риноконъюнктивита сопровождалась визингами (преходящим свистящим дыханием), а у 1,4 и 2,0% детей с острой аллергической крапивницей ($p > 0,05$). Представленная информация демонстрирует этапы формирования клинических симптомов аллергических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей в изучаемых группах.

Первые эпизоды свистящего дыхания по данным из «Историй развития ребенка» ф.112/у фиксировались у 8,96% пациентов с ОАС уже на 3-12 месяцах жизни, и у 8,00% детей группы сравнения ($p = 1,000$).

Средний возраст появления первых симптомов свистящего дыхания и установления диагноза бронхиальной астмы (месяцы) в исследуемых группах представлен в таблице 4.16.

Таблица 4.16– Средний возраст (месяцы) появления первых симптомов свистящего дыхания и установления диагноза бронхиальной астмы в группе детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) и в группе сравнения (группа без ОАС), (Me [Q1; Q3]) (n=184)

Показатели	Группа с ОАС (n=134)	Группа без ОАС (n=50)	p
Возраст появления первых симптомов свистящего дыхания (мес.), Me [Q1; Q3]	24,00 [0;39,00]	24,0 [6,5; 36,00]	0,644
Возраст установления бронхиальной астмы (мес.), Me [Q1; Q3]	32,00 [0; 60,00]	34,00 [0; 60,00]	0,689

Примечание: различия между исследуемыми группами достоверны при $p < 0,05$; ОАС – оральная аллергический синдром

Как видно из таблицы 4.16, у детей с ОАС и пациентов из группы сравнения симптомы свистящего дыхания и возраст установления диагноза бронхиальной астмы достоверно не различались ($p>0,05$).

Как было отмечено ранее, все дети в обеих изучаемых группах ($n=184$) сформировали реакцию на цветение деревьев (берёза) до начала проведения исследования. Первые симптомы сезонной респираторной аллергии у пациентов с локальными проявлениями ПА ($n=134$) появились на 12 – 24 месяце жизни у 13,43% ($n=18$) детей, на 25 – 36 месяце – у 20,90% ($n=28$), на 37 – 48 месяце – у 29,10% ($n=39$), на 48 – 60 месяцев – у 17,16% ($n=23$), а после 60 месяцев жизни – у 19,4% ($n=26$) детей.

У детей из группы сравнения первые симптомы поллиноза были зарегистрированы: на 12 – 24 месяце жизни у 16,00% ($n=8$) детей, на 25 – 36 месяце – у 30% ($n=15$), на 37 – 48 месяце – у 26,00% ($n=13$), на 48 – 60 месяцев – у 14,00% ($n=7$), после 60 месяцев жизни – у 14,00% ($n=7$) детей. Средний возраст формирования респираторной аллергии в группах представлен в таблице 4.17.

Таблица 4.17 – Средний возраст появления первых симптомов сезонного риноконъюнктивита и орального аллергического синдрома в группе с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) и в группе сравнения (группа без ОАС) (месяцы), (Me [Q1; Q3]), ($n=184$)

Симптомы	Группа с ОАС ($n=134$)	Группа без ОАС ($n=50$)	p
Средний возраст формирования симптомов РКС (мес.), Me [Q1; Q3]	48,00 [36,00; 60,00]	42,0 [35,25; 52,0]	0,280
Средний возраст формирования ОАС (мес.), Me [Q1; Q3]	48,00 [36,00; 68,00]	-	0,000 **

Примечание: **– достоверность различий между исследуемыми группами $p<0,01$;
РКС–риноконъюнктивальный синдром; ОАС – оральный аллергический синдром

ОАС у детей основной группы формировался после появления респираторных симптомов поллиноза – у 52,23% ($n=70$), до возникновения респираторных проявлений реакции на цветение – у 38,81% ($n=52$) или одновременно с симптомами сезонной респираторной аллергии у 8,95% ($n=12$) детей.

Таким образом, при анализе биологического анамнеза и анамнеза развития атопии у детей с оральным аллергическим синдромом в сравнении с группой детей без симптомов перекрестной ПА были установлены достоверные неблагоприятные факторы, способные программировать и формировать более тяжелые проявления атопических заболеваний с формированием симптомов локальной перекрестной пищевой аллергии: отягощенный наследственный анамнез по атопии (90,3%); пищевая аллергия на белки коровьего молока (52,99%), клиническая необходимость введения смесей высокого гидролиза (ВГС) белков коровьего молока для вскармливания детей (17,16%); аллергия на орехи (20,15%) и свежие фрукты/яблоки (26,11%) в раннем детском периоде жизни. Кроме того, были уточнены возраст

формирования симптомов поллиноза и ОАС у детей с локальными проявлениями ПА. Было рассчитано отношение шансов (ОШ) формирования у пациента локальных проявлений ПА (исследовались дети обеих групп (n=210), проверялось 30 факторов). Клиническая необходимость вскармливания ВГС продемонстрировала прямую статистически значимую связь фактора и исхода, т.е. риска формирования ОАС: ОШ – 4,9729; 95%ДИ [1,1274; 21,9351], $p<0,0378$), рисками также явились: клинические симптомы АБКМ (ОШ – 2,1877; 95%ДИ [1,1123; 4,3025], $p<0,0333$), аллергия на свежие фрукты в раннем детском возрасте (ОШ – 3,2626; 95% ДИ [1,5690; 6,7842], $p<0,0020$), аллергия на яблоко в раннем детском возрасте (ОШ – 3,3186; 95%ДИ [1,3846; 7,9535], $p<0,0090$), аллергия на орехи на 2-3 годах жизни (ОШ – 3,9532; 95%ДИ [1,1426; 13,6766], $p<0,0369$). Другие изученные факторы прямой статистически значимой связи на формирование локальных проявлений пищевой аллергии не имели.

4.2 Клинико-лабораторная характеристика детей из группы с локальными проявлениями пищевой аллергии

На момент включения детей в исследование у всех пациентов из группы с локальными проявлениями ПА (n=134) регистрировались жалобы на возникновение проявлений ОАС (зуд и покалывающая боль слизистой оболочки полости рта, дисфония, внезапно начинающийся отёк губ, языка, мягкого нёба и глотки, сопровождаемые зудом в ушах и ощущением «комка в горле») при употреблении свежих овощей (морковь, сельдерей), фруктов (яблоко, персик, вишня, черешня, груша и др.), орехов (фундук).

Симптомы ОАС возникали в момент употребления растительной пищи (фрукты, овощи, орехи) или спустя короткое время после контакта пищевого продукта со слизистой оболочкой полости рта (5 – 10 минут), и, как правило, самостоятельно купировались. У 84,21% (n=64) пациентов отмечались эпизоды выраженной ангиоотека слизистой оболочки полости рта, требовавшие приёма антигистаминных препаратов, а иногда и вызова бригады скорой медицинской помощи (табл. 4.18).

Таблица 4.18 – Наиболее частые симптомы ОАС в группе детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (n=134)

Наиболее частые симптомы ОАС	Группа с ОАС (n=134)	
	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

Примечание: ОАС – оральная аллергический синдром

Растительные продукты - провокаторы для каждого пациента были свои. Однако яблоко оказалось тем фруктом, который дети любили и ели больше, чем все остальные. Овощи, фрукты, орехи и другие растительные продукты, вызывавшие ОАС у детей в группе с локальными проявлениями ПА, представлены на рисунке 4.5.

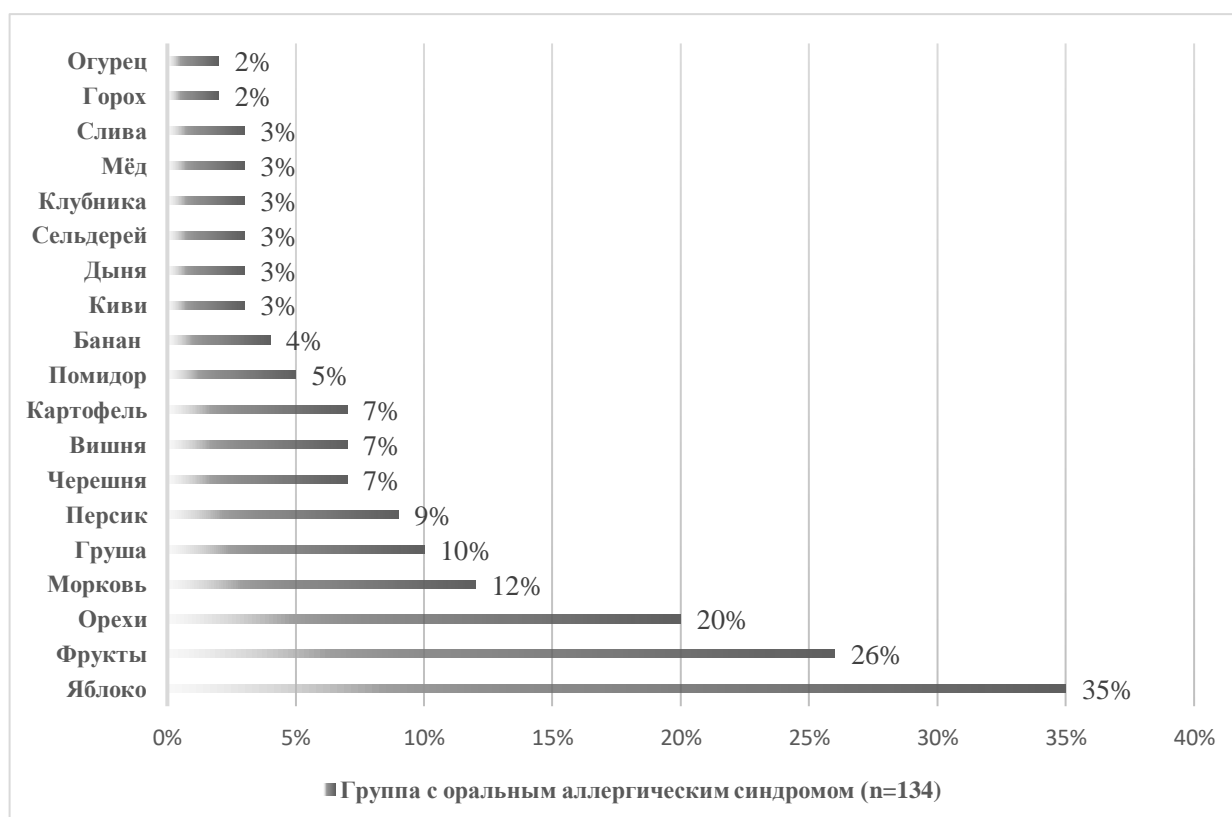


Рисунок 4.5 – Растительные продукты, вызывавшие оральные аллергические симптомы у детей в группе с локальными проявлениями пищевой аллергии (n=134).

Как видно из рисунка 4.5, фруктом, на который сильнее всего реагировали дети было яблоко (35%). Другие косточковые фрукты (26%), орехи (20%), морковь (12%) вызывали реакции реже. Поскольку на начало исследования у некоторых детей сохранялись симптомы ПА на животные протеины (БКМ, куриное яйцо, рыбу), то эти дети оставались на безмолочной диете, исключали куриные яйца, рыбу, злаки. Добавившаяся перекрестная ПА на фрукты и овощи, значительно обедняла рацион питания детей, уже и так находившихся на элиминационных диетах.

Пищевые продукты, полностью исключённые из рациона питания детей на начало исследования представлены на рисунке 4.6.

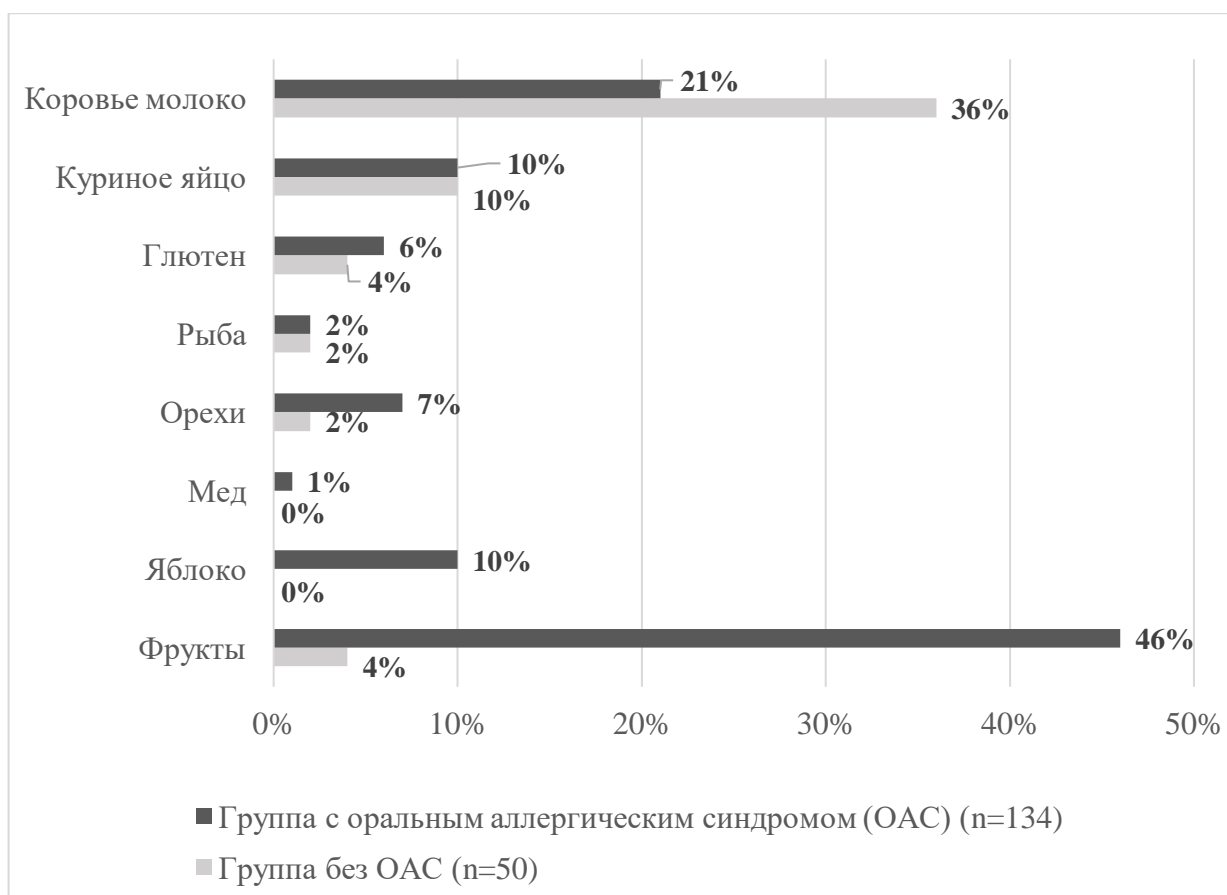


Рисунок 4.6 Пищевые продукты, исключённые из рациона питания у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии на начало исследования (n=134).

Примечание: ОАС – оральная аллергическая реакция

Как видно из рисунка 4.6, почти половина детей из группы с ОАС не ела фрукты (56,00%), треть детей не ели молочные продукты (36,00%), часть - куриное яйцо (10,00%), орехи (7,00%), глютен (6,00%). У детей из группы сравнения симптомов ОАС не было, аллергия на БКМ, куриное яйцо, глютен, рыбу возникала в виде обострения АД и ГПА, появившимися еще в младенчестве или в раннем детском возрасте.

У детей обеих групп проводилась оценка нутритивного статуса (показатели индекса Z-score: рост к возрасту и индекс массы тела (ИМТ) к возрасту). Если показатели Z-score роста находились в пределах ± 2 стандартных отклонений (SDS), то рост ребенка расценивали как нормальный. Нутритивный статус пациента считали условно нормальным при ИМТ/возрасту в пределах ± 2 SDS, но при этом у пациентов с ИМТ ниже $-1,0$ SDS корректировали недостаточность питания 1 степени, а выше $+1,0$ SDS корректировали избыток массы. У 2 (1,49%) пациентов основной группы (с ОАС) ИМТ был ниже $-2,0$ SDS, что было расценено как среднетяжёлая недостаточность питания (2 степень) и зафиксирована, как белково-энергетическая недостаточность (подтверждена лабораторно), а у 5 (3,73%) детей ИМТ/возрасту был больше $+2,0$ SDS, что явилось критерием установки диагноза ожирения. У детей группы сравнения недостаточности питания (2ст.) или избыточности питания зафиксировано не было (табл. 4.19).

Для установления сопутствующей патологии дети основной группы и группы сравнения были осмотрены специалистами (табл. 4.19).

Таблица 4.19 – Сопутствующие заболевания у детей с локальными проявлениями перекрестной пищевой аллергии (группа с ОАС) и в группе сравнения (группа без ОАС), абс. (%) (n=184)

Заболевания	Группа с ОАС (n=134)	Группа без ОАС (n=50)	p
<i>Болезни органов дыхания J00 – J99</i>			
Гипертрофия аденоидов 2-3ст J35.2	22 (16,42)	7 (14,00)	0,863
Гипертрофия небных миндалин J35.1	7 (5,22)	6 (12,00)	0,203
Хр. тонзиллофарингит J35.0	5 (3,73)	5 (10,00)	0,193
Гиперреактивность дыхательных путей J39.3	27 (20,15)	15 (30,00)	0,223
Рецидивирующий ларинготрахеит J04.2	22 (16,42)	9 (18,00)	0,973
Острый бронхит с бронхообструктивным синдромом, повторяющиеся эпизоды J40	27 (20,15)	16 (32,00)	0,135
<i>Отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм D 80 – D89</i>			
Транзиторная гипогаммаглобулинемия раннего детского возраста D80.7	1 (0,75)	0 (0,00)	1,000
Транзиторная нейтропения P61.5	2 (1,49)	2 (4,00)	0,298
<i>Некоторые персистирующие вирусные инфекции</i>			
Персистирующая герпетическая инфекция (ВПГ1-2 тип) B00	14 (10,45)	5 (10,00)	1,000
Персистирующая герпетическая инфекция (H. zoster) B03	0 (0,00)	1 (2,00)	1,000
Персистирующая ВЭБ-инфекция B25	18 (13,43)	3 (6,00)	0,250
<i>Болезни органов пищеварения K00 – K93</i>			
ГЭР без эзофагита (1-2 ст) K21.9	18 (13,43)	8 (16,00)	0,836
ГЭР с эзофагитом K 21.0	2 (1,49)	0 (0,00)	1,000
Дуоденогастральный рефлюкс	15 (11,19)	8 (16,00)	0,531
Хр. антральный гастрит с Нр (+) K 29	7 (5,22)	0 (0,00)	1,000
Хр. гастродуоденит K 29.9	1 (0,75)	1 (2,00)	1,000
Билиарная дисфункция K 83.9	10 (7,46)	3 (6,00)	0,983
Р. панкреатит K 86.9	2 (1,49)	1 (2,00)	1,000
ФНК со склонностью к запорам K 59.8	8 (5,97)	4 (8,00)	0,872
Болезнь Жильбера K 76.8	2 (1,49)	1 (2,00)	1,000
СРК без диареи K 58	1 (0,75)	1 (2,00)	1,000
Первичная лактазная недостаточность (выявление мутации МСМ6(-13910) в гене LCT, генотип - СС)	4 (2,99)	1 (2,00)	1,000
<i>Болезни костно – мышечной системы и соединительной ткани M00 – M99</i>			
Нарушение осанки	16 (11,94)	7 (14,00)	0,900
Плоско-вальгусная деформация стоп	10 (7,46)	8 (16,00)	0,146
Плоскостопие обеих стоп	9 (7,71)	6 (12,00)	0,388
Б-нь Шинца слева	1 (0,75)	0 (0,00)	1,000
Б-нь Бехтерева	1 (0,75)	0 (0,00)	1,000
<i>Болезни глаза и его придаточного аппарата H00 – H59</i>			
Синдром сухого глаза	15 (11,19)	8 (16,00)	0,531
Миопия 1-2 ст	24 (17,98)	10 (20,00)	0,911
Астигматизм	5 (3,73)	2 (4,00)	1,000
Экзофария	1 (0,75)	0 (0,00)	1,000

Заболевания	Группа с ОАС (n=134)	Группа без ОАС (n=50)	p
Расходящееся или сходящееся косоглазие	1 (0,75)	1 (2,00)	1,000
Ангиопатия сосудов сетчатки	1 (0,75)	1 (2,00)	1,000
Амблиопия	0 (0,00)	1 (2,00)	1,000
<i>Болезни нервной системы G00 – G99</i>			
Синдром вегетативной дисфункции	11 (8,21)	4 (8,00)	1,000
Неврозоподобный синдром	2 (1,49)	1 (2,00)	1,000
Астеновегетативный синдром	1 (0,75)	1 (2,00)	1,000
Миотонический синдром	2 (1,49)	3 (6,00)	1,000
Неврозоподобный энурез	1 (0,75)	0 (0,00)	1,000
Аномалия Киммерле	1 (0,75)	0 (0,00)	1,000
Нейропатия VII ч.н.	1 (0,75)	0 (0,00)	1,000
Эпилептиформная готовность	1 (0,75)	0 (0,00)	1,000
Атипичные фебрильные судороги	0 (0,00)	1 (2,00)	1,000
Нарушение кровообращения в ШОП	5 (3,73)	1 (2,00)	1,000
Цефалгия	2 (1,49)	1 (2,00)	1,000
Ротационный подвывих С1	2 (1,49)	1 (2,00)	1,000
Задержка речевого развития у ребенка	3 (2,24)	2 (4,00)	1,000
Дизартрия	4 (2,99)	2 (4,00)	1,000
Дизлалия	1 (0,75)	0 (0,00)	1,000
Головные боли напряжения	1 (0,75)	0 (0,00)	1,000
<i>Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ E 00 – E90</i>			
Коллоидные кисты щитовидной железы	7 (5,22)	2 (4,00)	1,000
Конституционально-экзогенное ожирение	5 (3,73)	0 (0,00)	1,000
Избыточная масса тела	1 (0,75)	0 (0,00)	1,000
Белково-энергетическая недостаточность	2 (1,49)	0 (0,00)	1,000
Конституциональная высокорослость	1 (0,75)	0 (0,00)	1,000
Конституциональная низкорослость	1 (0,75)	0 (0,00)	1,000
Фокальное изменение щитовидной железы	2 (1,49)	2 (4,00)	1,000
Эутиреоз	4 (2,99)	0 (0,00)	1,000
Гипотиреоз	1 (0,75)	0 (0,00)	1,000
<i>Болезни системы кровообращения I00 – I99</i>			
Синдром малых аномалий развития сердца (ФОО, ДХЛЖ)	31 (23,13)	10 (20,00)	0,798
Вегетативная дисфункция синусового узла (миграция водителя ритма)	3 (2,24)	0 (0,00)	1,000
Синусовая брадиаритмия	1 (0,75)	0 (0,00)	1,000
С-м соединительнотканной дисплазии	1 (0,75)	0 (0,00)	1,000
Функциональная кардиопатия	1 (0,75)	0 (0,00)	1,000
С-м дезадаптации интервала Qt	2 (1,49)	0 (0,00)	1,000
Синусовая аритмия	1 (0,75)	0 (0,00)	1,000
<i>Болезни мочеполовой системы N 00 – N99</i>			
Пиелозктазия (слева или справа)	6 (4,48)	1 (2,00)	1,000
Двусторонняя пиелозктазия	2 (1,49)	0 (0,00)	1,000
Дисметаболическая нефропатия	2 (1,49)	1 (2,00)	1,000
Тубулоинтерстициальный нефрит	2 (1,49)	1 (2,00)	1,000
Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря	1 (0,75)	0 (0,00)	1,000

Заболевания	Группа с ОАС (n=134)	Группа без ОАС (n=50)	p
Кистозная дисплазия левой почки	1 (0,75)	0 (0,00)	1,000
Хр. пиелонефрит	2 (1,49)	0 (0,00)	1,000
<i>Болезни кожи и подкожной клетчатки L 00 – L99</i>			
Микробная экзема	3 (2,24)	1 (2,00)	1,000
Дисгидротическая экзема	1 (0,75)	1 (2,00)	-
Рецидивирующий контагиозный моллюск	1 (0,75)	0 (0,00)	1,000
Рецидивирующие бородавки	1 (0,75)	0 (0,00)	1,000
Папилломы кожи	1 (0,75)	0 (0,00)	1,000

Примечание: различия между исследуемыми группами достоверны при $p < 0,05$; ОАС – оральная аллергическая реакция

Как следует из представленных в таблице 4.19 данных, достоверных различий по частоте патологии органов и систем между исследуемыми группами установлено не было, это доказывает, что группы детей были однородны.

Дети обеих сравниваемых групп имели сезонный аллергический ринит (САР) и сезонный аллергический конъюнктивит (САК). Было установлено, что различались пациенты не только по наличию или отсутствию ОАС, а также по другим аллергическим заболеваниям, которые устанавливались в соответствии с существующими федеральными клиническими рекомендациями и международными критериями.

В группе с ОАС достоверно чаще формировался круглогодичный аллергический ринит (КАР), который был диагностирован у 61,94% детей, что было достоверно чаще, чем у детей из группы сравнения – 42,00% ($p = 0,024$). Структура аллергических заболеваний в сравниваемых группах детей отражена в таблице 4.20.

Таблица 4.20 – Аллергические заболевания у детей с локальными проявлениями перекрестной пищевой аллергии (группа с ОАС) и в группе сравнения (группа без ОАС) (n=184)

Аллергические заболевания	Группа с ОАС (n=134)		Группа без ОАС (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	
Оральная аллергическая реакция (ОАС) T 78.9	134	100,00	0	0,00	0,000**
Сезонный аллергический ринит (САР) J 30.1	134	100,00	50	100,00	1,000
Сезонный аллергический конъюнктивит (САК) H 10.1	134	100,00	50	100,00	1,000
Бронхиальная астма (БА) J 45.0	50	37,31	23	46,00	0,367
Круглогодичный аллергический ринит (КАР) J 30.3	83	61,94	21	42,00	0,024*
Атопический дерматит (АтД) L 20	28	20,89	8	16,00	0,137
Аллергическая крапивница/ангиоотёки T 78.3	64	47,76	12	24,00	1,000

Аллергические заболевания	Группа с ОАС (n=134)		Группа без ОАС (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	
Лекарственная непереносимость Т80	34	25,37	12	24,00	1,000

Примечание: *—различия достоверны при сравнении исследуемых групп, $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; ОАС – оральная аллергическая реакция

Дети основной и группы сравнения имели два и более аллергологических диагноза. Два диагноза (САР + САК) были у 29,10% (n=39), три (САР +САК+БА/АтД/рецидивирующая спонтанная крапивница) – у 47,01% (n=63), четыре диагноза (САР + САК +БА/АтД/рецидивирующая спонтанная крапивница) – 23,88% (n=32), что достоверно не отличалось от пациентов из группы сравнения – 36,00%, 44,00%, 10,00%, соответственно.

Для изучения клинических и патогенетических основ формирования симптомов перекрестной ПА детям обеих групп были проведены лабораторные (клинический анализ крови, общий анализ мочи, кал на яйца глист, биохимический анализ крови) и инструментальные исследования. Показатели клинического анализа крови детей представлены в таблице 4.21.

Таблица 4.21 – Характеристика показателей общего анализа крови у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) и у детей в группе сравнения (группа без ОАС) ($M \pm \sigma$), Me [Q1; Q3], (n=184)

Показатели	Группа с ОАС (n = 134)	Группа без ОАС (n = 50)	Норма	p
Эритроциты (RBC), $\times 10^{12}/л$	$4,72 \pm 0,37$ 4,75 [4,49; 4,93]	$4,81 \pm 0,39$ 4,84 [4,57; 5,06]	3,7 – 5,2	0,147
Скорость оседания эритроцита (СОЭ), мм/ч	$4,88 \pm 3,03$ 4,00 [2,00; 7,00]	$4,31 \pm 2,50$ 4,00 [2,00; 5,25]	1 - 11	0,246
Гемоглобин (HGB), г/л	$131,91 \pm 8,62$ 131,0 [125,75; 137,0]	$133,64 \pm 10,16$ 132,0 [126,00; 140,5]	115,0 – 155,0	0,262
Гематокрит (HCT), %	$38,26 \pm 3,35$ 38,30 [36,2; 40,10]	$38,55 \pm 4,32$ 38,00 [35,63; 41,63]	33,0 – 45,00	0,641
Средний объем эритроцита (MCV), fl	$81,04 \pm 4,95$ 81,10 [78,78; 83,93]	$79,86 \pm 5,24$ 80,10 [76,05; 82,93]	72,0 – 100,0	0,176
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	$27,84 \pm 1,45$ 27,90 [26,88; 28,70]	$27,32 \pm 2,59$ 27,50 [26,00; 28,55]	24,8 - 30,3	0,097
Сред.конц. гемог-лобина в эритроците (MCHC), г/л	$344,9 \pm 19,59$ 343,0 [333,75; 354,0]	$342,20 \pm 22,34$ 343,0 [332,25; 354,5]	300,0 – 380,0	0,441
Распр. по объему станд. откл. (RDW-SD), fl	$38,23 \pm 4,75$ 37,95 [35,63; 39,90]	$37,72 \pm 4,51$ 37,60 [35,38; 40,33]	39,9 – 52,20	0,628
Распр.по объему -коэф. варианс. (RDW-CD), %	$12,84 \pm 1,39$ 12,8 [12,20; 13,30]	$13,30 \pm 1,22$ 13,30 [12,30; 14,23]	11,5 – 18,5	0,069

Показатели	Группа с ОАС (n = 134)	Группа без ОАС (n = 50)	Норма	p
Тромбоциты (PLT) x10 ⁹ /л	284,74±63,89 277,0[145,0; 481,00]	280,31±22,34 272,5 [237,0; 318,0]	150,0 – 350,0	0,693
Ширина распредел. тромбоцитов по объему (PDW), fl	12,65±2,50 12,30 [10,65; 14,10]	13,23±3,01 12,50 [11,23; 16,03]	9,8 - 15,2	0,256
Средний объем тромбоцита (MPV), fl	9,18±1,30 9,10 [8,28; 10,10]	8,80±1,20 9,00 [8,13; 9,83]	8,65 - 12,16	0,139
Тромбокрит (PCT), %	0,25±6,97 0,25 [0,20; 0,31]	0,25±0,10 0,23 [0,18; 0,29]	0,16 - 0,32	0,622
Лейкоциты*10 ⁹ /л	6,73±0,07 6,60 [5,40; 7,90]	7,17±1,89 7,26 [6,28; 7,79]	4,85 – 7,49	0,136
Нейтрофилы*10 ⁹ /л	2,99±1,06 2,74 [2,11; 3,43]	3,31±1,26 3,15 [2,55; 3,72]	2,04 – 4,34	0,130
Нейтрофилы, %	42,79±9,26 43,70 [36,90; 49,50]	45,67±10,21 45,00 [38,53; 51,40]	43 - 59	0,074
Лимфоциты *10 ⁹ /л	3,03±0,99 2,91 [2,41; 3,45]	3,03±1,04 3,11 [2,32; 3,62]	2,00 – 8,00	0,983
Лимфоциты, %	45,14±9,29 45,20 [39,00; 52,00]	42,89±11,1 45,00 [37,60; 49,65]	38 - 53	0,175
Моноциты*10 ⁹ /л	0,49±0,21 0,48 [0,31; 0,64]	0,48±0,25 0,46 [0,32; 0,60]	0,09 – 0,80	0,893
Моноциты, %	7,24±2,71 7,40 [5,40; 9,20]	6,77±2,78 6,90 [5,00; 8,85]	2 - 10	0,301
Базофилы*10 ⁹ /л	0,03±0,05 0,02 [0,01; 0,04]	0,03±0,02 0,03 [0,01; 0,04]	0,00 – 0,20	0,488
Базофилы, %	0,50±0,54 0,4 [0,20; 0,60]	0,43±0,33 0,4 [0,10; 0,60]	0– 1,4	0,429
Эозинофилы*10 ⁹ /л	0,29±0,23 0,22 [0,13; 0,39]	0,31±0,23 0,26 [0,14; 0,42]	0,00-0,60	0,607
Эозинофилы, %	4,36±3,14 3,80 [2,08; 5,85]	4,21±2,67 4,00 [2,00; 6,00]	1 - 6	0,771
Эозинофилы, кл/мкл	292,75±229,84 220,0[131,10; 390,00]	312,69±229,28 259,2 [136,2; 424,38]	100 - 600	0,607

Примечание: различия между исследуемыми группами достоверны при $p < 0,05$; ОАС – оральная аллергическая реакция

Как видно из таблицы 4.21, средние значения основных гематологических показателей детей обеих групп соответствовали нормальным параметрам и достоверно в группах не различались ($p > 0,05$).

В общем анализе мочи у детей в обследуемых группах достоверных различий также установлено не было: рН мочи была – $5,65 \pm 0,05$ у детей основной группы и $5,75 \pm 0,07$ – у детей группы сравнения ($p = 0,289$); относительная плотность мочи – $1,020 \pm 0,001$ и $0,970 \pm 0,030$,

соответственно ($p=0,056$). Уробилиногена, билирубина, белка, микроальбумина, креатинина у обследуемых детей в моче не обнаруживалось.

При обследовании кала пациентов на глистно-паразитарные инвазии (табл. 4.22) в группе пациентов с локальными проявлениями были выявлены: у одного человека яйца аскарид (0,74%), а также у троих бластоцисты - 2,24%. В группе сравнения у 4,0% ($n=2$) обследованных были обнаружены бластоцисты и у 2,0% ($n=1$) были найдены лямблии. Все эти дети получили антигельминтную и противопротозойную терапию.

Таблица 4.22 – Обследование кала детей на яйца гельминтов и простейших у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) и в группе сравнения (группа без ОАС), абс. (%) ($n=184$)

Кал на паразитоз	Группа с ОАС ($n=134$)	Группа без ОАС ($n=50$)	p
Кал на яйца гельминтов (обнаружение яиц аскарид)	1 (0,74)	0 (0,00)	1,000
Кал на простейших (обнаружение - бластоцисты, лямблии, кишечная амёба)	3 (2,24)	3 (6,00)	1,000

Примечание: различия между исследуемыми группами достоверны при $p<0,05$; ОАС – оральный аллергический синдром

У детей, имевших рецидивы крапивницы, дополнительно определяли антитела (IgM, IgG) к гельминтам и простейшим (табл. 4.23).

Таблица 4.23 – Обследование сыворотки крови на выявление антител (IgM, IgG) к гельминтам и простейшим методом иммуноферментного анализа у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (основная группа) и в группе сравнения ($n=72$)

Результат обследования	Группа с ОАС ($n = 42$)		Группа без ОАС ($n = 30$)		p
	абс.	%	абс.	%	
Отрицательный	41	97,62	29	98,0	0,628
Положительный	1	2,38	1	2,00	0,628
Положительный, АТ к лямблиям суммарный (IgM, IgG)	0	0,00	1	2,00	1,000
Положительный, АТ к описторхам (IgG)	0	0,00	0	0,00	1,000
Положительный, АТ к токсокарам (IgG)	0	0,00	0	0,00	1,000
Положительный, АТ к аскаридам (IgG)	1	2,38	0	0,00	1,000

Примечание: различия между исследуемыми группами достоверны при $p<0,05$; ОАС – оральный аллергический синдром

Из таблицы 4.23 следует, что обследование сыворотки крови на выявление антител (IgM, IgG) к гельминтам и простейшим методом иммуноферментного анализа выявило антитела к

аскаридам у одного пациента из группы с ОАС (у этого же пациента были обнаружены яйца аскарид в кале). В группе сравнения у одного больного были обнаружены АТ к лямблиям (у него лямблии ранее были обнаружены в кале).

Биохимические показатели (глюкоза, общий белок, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза (ЩФ), амилаза, креатинин, амилаза, общий холестерин) детей с локальными проявлениями перекрестной ПА и пациентов группы сравнения приведены в таблице 4.24.

Таблица 4.24 – Биохимические показатели крови у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии и в группе сравнения, ($M \pm m$), (n=117)

Показатели	Группа с ОАС (n=86)	Группа без ОАС (n=31)	Референсные значения (Н.У. Тиц, 2003)	p
Глюкоза, ммоль/л	4,80±0,53	4,74±0,49	3,30 – 5,60	0,537
Общ. белок, г/л	70,53±3,87	68,83±4,45	60,00–80,00	0,462
Билирубин общий, мкмоль/л	11,64±6,59	11,29±6,04	5,00 – 21,00	0,797
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,75±1,99	2,83±2,84	0,00 – 5,10	0,887
Билирубин непрямой, мкмоль/л	9,06±5,80	8,91±4,97	4,90 – 16,1	0,906
АЛТ, Ед/л	16,07±6,99	15,07±4,97	4,00 – 30,00	0,458
АСТ, Ед/л	26,02±8,30	27,89±7,65	12,00 – 44,00	0,278
ЩФ, Ед/л	214,23±95,58	190,82±73,51	180 – 335,00	0,269
Амилаза, Ед/л	50,48±9,33	45,47±8,62	0,00 – 61,00	0,399
Креатинин, мкмоль/л	55,51±13,75	48,19±14,80	27,00 – 62,00	0,057
Мочевина, ммоль/л	6,01±0,90	4,34±0,85	1,80 - 6,40	0,445
Холестерин общ, ммоль/л	4,32±0,81	4,56±0,83	3,30 – 5,60	0,294

Примечание: различия между исследуемыми группами достоверны при $p < 0,05$; ОАС – оральная аллергическая реакция

Как видно из таблицы 4.24 нами не были зарегистрированы достоверные различия между показателями биохимического анализа крови в группах сравнения.

Обеспеченность детей витамином D (25(OH)D) по его содержанию в сыворотке крови была изучена в обеих исследуемых группах (табл.4.25, 4.26).

Таблица 4.25– Обеспеченность детей витамином D (25(OH)D) с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) и в группе сравнения (группа без ОАС) (n=83)

Результат обследования	Группа с ОАС (n=53)		Группа без ОАС (n=30)		p
	абс.	%	абс.	%	
Нормальная обеспеченность (30 - 50 нг/мл)	14	26,41	11	36,66	0,466
Недостаточная обеспеченность (29 - 20 нг/мл)	18	33,96	14	46,67	0,364
Дефицит (19 - 10 нг/мл)	18	33,96	5	16,67	0,151
Глубокий дефицит (ниже 10 нг/мл)	3	5,66	0	0,00	-

Примечание: различия между исследуемыми группами достоверны при $p < 0,05$; ОАС – оральный аллергический синдром

Как следует из таблицы 4.25, достаточную обеспеченность витамином D (25(OH)D) имели лишь 26,41% детей основной группы и 36,66% детей группы сравнения ($p=0,466$). Дефицит (в том числе и глубокий) данного витамина был зарегистрирован у 39,62% детей с локальными проявлениями перекрестной ПА, что было больше, чем в группе сравнения–16,67% ($p=0,033$). У детей с локальными проявлениями пищевой аллергии средние значения содержания витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови по группе были также достоверно ниже, чем показатели витамина D (25(OH)D) у детей группы сравнения, ($p < 0,05$) (табл. 4.26).

Таблица 4.26 – Среднее содержание витамина D (25(OH)D) в сыворотке детей с локальными проявлениями пищевой аллергии и у детей группы сравнения (Me [Q1; Q3]) (n=83)

Результат обследования	Группа с ОАС (n=53)	Группа без ОАС (n=30)	p
Витамин D (25(OH)D), нг/мл	21,90 [16,00; 29,00]	28,41 [23,15; 33,63]	0,033*

Примечание: * – различия между исследуемыми группами достоверны, $p < 0,05$, ОАС – оральный аллергический синдром

Поскольку у детей с ОАС острые локальные реакции на растительную пищу наблюдались главным образом со стороны слизистой оболочки полости рта, было важно оценить микробиоту ротовой полости, а именно её разнообразие и состав, как естественного

барьера, препятствующего заселению патогенных микроорганизмов и проникновению респираторных и пищевых аллергенов.

Таблица 4.27 – Микробиота полости рта у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии и в группе сравнения (n=85)

Представители микроорганизмов	Группа с ОАС (n=51)		Группа без ОАС (n=34)		p
	абс.	%	абс.	%	
Представители нормобиоты (<i>Neisseria sicca/mucosa/subflava</i> *10*4 КОЕ/мл, <i>Str. viridans</i> 10*5 КОЕ/мл, <i>Str. salivarius</i> 10*5 КОЕ/мл, <i>Str. epidermidis</i> 10*2 КОЕ/мл, <i>Str. mitis/oralis</i> *10*5 КОЕ/мл, <i>Corynebacterium spp.</i> 10*3 КОЕ/мл)	50	98,04	34	100	1,000
<i>St. aureus</i> 10*6-9 КОЕ/мл	5	9,80	0	0	1,000
<i>St. aureus</i> 10*2-5 КОЕ/мл	15	29,41	6	17,64	0,329
<i>Enterobacter cloacae</i> 10*2 КОЕ/мл	1	1,96	0	0	1,000
<i>Haemophilus influenzae</i> 10*2-3 КОЕ/мл	2	3,92	0	0	1,000
<i>Haemophilus parainfluenza</i> 10*2 КОЕ/мл	5	9,80	2	6,66	1,000
<i>Rothia dentocariosa</i> 10*4 КОЕ/мл	1	1,96	0	0	1,000
<i>Rothia mucilaginosa</i> 10*3 КОЕ/мл	2	3,92	0	0	1,000
<i>E. coli</i> 10*4 КОЕ/мл	2	3,92	0	0	1,000
<i>Candida albicans</i> 10*2-5 КОЕ/мл	3	5,88	0	0	1,000
<i>Str. pneumoniae</i> 10*5 КОЕ/мл	2	3,92	1	3,33	1,000
<i>Acinetobacter baumannii</i> 10*5 КОЕ/мл	2	3,92	0	0	1,000
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 10*3-6 КОЕ/мл	1	1,96	2	6,66	1,000

Примечание: различия между исследуемыми группами достоверны при $p < 0,05$; ОАС – оральная аллергический синдром, КОЕ - колониеобразующая единица

Как видно из таблицы 4.27 и рисунка 4.7, у детей с локальными проявлениями ПА преобладала нормобиота полости рта. Кроме того, условно-патогенная флора была так же представлена в небольшом проценте случаев.

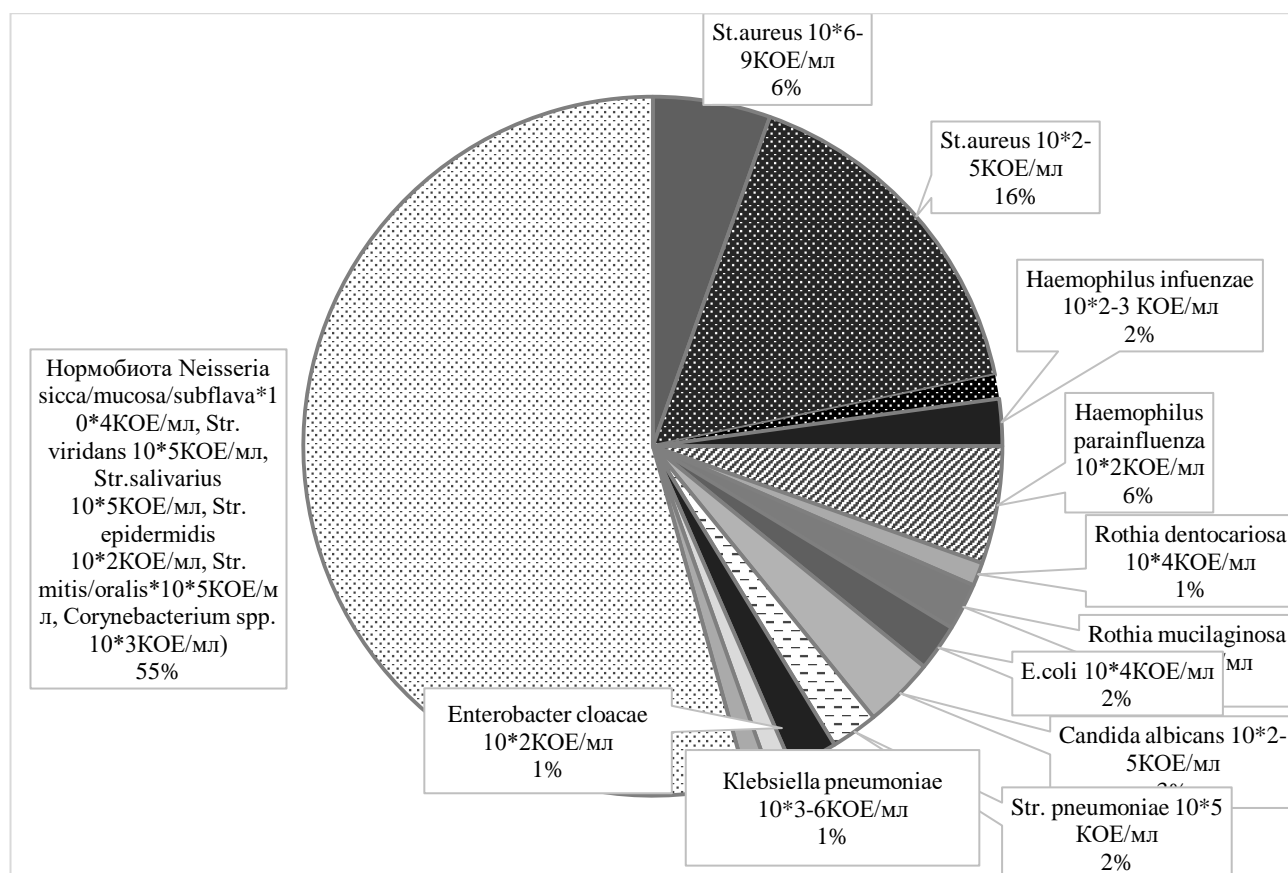


Рисунок 4.7—Микробиота ротовой полости у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии.

Нередко слизистую оболочку верхних дыхательных путей и глотки заселяют вирусы рода герпеса, способствуя развитию инфекционного воспаления. В таблице 4.28 представлены данные, полученные с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) при обследовании слизистой оболочки полости рта детей на присутствие вирусов рода герпеса на ней.

Таблица 4.28 – ПЦР - обследование слизистой оболочки полости рта детей на присутствие на ней вирусов рода герпеса (мазок из зева) у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) и у детей группы сравнения (группа без ОАС) (n=85)

Результат обследования	Группа с ОАС (n=53)		Группа без ОАС (n=32)		p
	абс.	%	абс.	%	
Положительный результат на ВПГ1 типа	0	0	0	0	-
Положительный результат на ВПГ2 типа	0	0	0	0	-
Положительный результат обследования на ВЭБ	6	11,32	3	9,37	0,375
Положительный результат обследования на ВПГ6 типа	18	33,96	7	21,87	0,348
Положительный результат обследования на ЦМВ	1	1,88	1	3,13	1,000
Всего	25	47,17	11	34,38	0,352

Примечание: различия между исследуемыми группами достоверны при $p < 0,05$; ПЦР – полимеразная цепная реакция, ОАС – оральный аллергический синдром, ВПГ – вирус простого герпеса, ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр, ЦМВ – цитомегаловирус.

Как видно из представленной выше таблицы, у детей с локальными проявлениями перекрестной ПА различные вирусы рода герпеса были выявлены в 47,17%, а в группе сравнения – в 34,38% ($p=0,352$), полученные различия были статистически не достоверны.

Для изучения влияния микроокружения в семье на здоровье детей и формирование аллергических заболеваний были проанализированы жилищные условия пациентов и наличие домашних животных (табл. 4.29 и 4.30).

Таблица 4.29 – Жилищные условия семей и курение родителей/ родственников у детей с локальными проявлениями перекрестной пищевой аллергии (группа с ОАС) и в группе сравнения (группа без ОАС) ($n=184$)

Жилищные условия и внешние факторы	Группа с ОАС ($n=134$)		Группа без ОАС ($n=50$)		p
	абс.	%	абс.	%	
Благоустроенная квартира	120	89,55	44	88,00	0,972
Коттедж	11	8,21	5	10,00	0,929
Частный дом	3	2,24	1	2,00	1,000
Курение родителей/родственников	42	31,34	23	46,00	0,094

Примечание: различия между исследуемыми группами достоверны при $p < 0,05$; ОАС – оральная аллергическая реакция

Таблица 4.30 – Наличие домашних животных у детей с локальными проявлениями перекрестной пищевой аллергии (группа с ОАС) и в группе сравнения (группа без ОАС) ($n=184$)

Наличие домашних животных	Группа с ОАС ($n=134$)		Группа без ОАС ($n=50$)		p
	абс.	%	абс.	%	
Есть домашние животные/птицы	62	46,27	14	28,00	0,038*
Одна кошка	23	17,16	6	12,00	0,530
Одна собака	16	11,34	5	10,00	0,914
Кошка + собака/рыбки/птицы и др.	11	8,21	2	4,00	1,000
Попугай, морская свинка, черепаха	1	0,75	0	0	1,000
Морская свинка, кролик	4	2,99	0	0	1,000
Животные у бабушки/дедушки	6	4,48	6	12,00	0,133

Примечание: * – различия между исследуемыми группами достоверны, $p < 0,05$; ОАС – оральная аллергическая реакция

Из таблиц 4.29 и 4.30 видно, что по жилищным условиям и числу курящих родственников семьи двух групп не различались ($p < 0,05$). Между тем, в группе с ОАС вместе с детьми достоверно чаще, чем в группе сравнения, проживали домашние животные ($p=0,038$), чем и объясняется более частое формирование симптомов КАР у детей с локальными проявлениями ПА.

Таким образом, в результате проведения клинического осмотра и общеклинических исследований не было выявлено достоверных различий между детьми с ОАС и группой детей без проявлений перекрестной ПА. Между тем было установлено, что дети с локальными проявлениями ПА достоверно чаще имели недостаточную обеспеченность и дефицит витамина D (25(OH)D) (39,62% против 11,00%), а также, более частые проявления круглогодичного аллергического ринита (61,94%), поскольку они достоверно чаще, чем дети группы сравнения, проживали вместе с животными (46,27%).

Дальнейший поиск клинических и патогенетических основ формирования симптомов перекрестной ПА определил важность проведения аллергологического обследования.

4.3 Аллергологическая характеристика детей из группы с локальными проявлениями пищевой аллергии

Известно, что существуют показатели, которые прямо или косвенно могут указывать на наличие атопической природы аллергических реакций в организме человека.

Были изучены общий и специфические IgE (к экстрактам и молекулам аллергенов), эозинофильный катионный белок, триптаза у детей с локальными проявлениями ПА в сравнении с группой детей без ОАС. В таблице 4.31 представлены показатели общего IgE в сыворотке крови и ротовой жидкости, эозинофильного катионного белка (ЭКБ), базового уровня триптазы.

Таблица 4.31 – Показатели общего IgE в сыворотке крови и ротовой жидкости, эозинофильного катионного белка (ЭКБ), базового уровня триптазы у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии и у детей группы сравнения, ((M±σ), Me [Q1; Q3]), n.

Показатели	Группа с ОАС	Группа без ОАС	Референсные значения	p
общий IgE (кровь), МЕ/мл	281,47±398,96 ↑ 122,15[59,63; 306,73] (n=92)	207,40±368,66 ↑ 86,7[60,93;235,7] (n=30)	0 – 100,00	0,370
общий IgE (ротовая жидкость), МЕ/мл	2,29±1,93 1,00 [1,00; 4,10] (n=20)	1,33±1,37 1,56 [0,57; 2,10] (n=20)	-	0,121
ЭКБ, нг/мл	45,13±43,55 ↑ 30,30 [17,95; 55,00] (n=83)	58,35±56,69 ↑ 34,9[17,4; 78,20] (n=33)	0 – 24 мг/мл	0,180
триптаза (базовый уровень), нг/мл	4,24±0,42 3,21 [2,26; 4,83] (n=51)	2,87±0,22 2,72 [2,16; 3,87] (n=30)	0 – 11,40 нг/мл	0,023*

Примечание: * – различия между исследуемыми группами достоверны, p<0,05; ↑ – показатель выше референсных значений; ОАС – оральный аллергический синдром, ЭКБ – эозинофильный катионный белок

Как видно из таблицы 4.31, средние показатели уровня общего IgE и эозинофильного катионного белка в сыворотке крови были выше референсных значений у детей обеих групп,

но достоверно не различались. Известно, что триптаза — это главный клинико-лабораторный маркер активации мастоцитов и важное звено патогенеза при мастоцитозе и острых аллергических реакциях (анафилаксии). Хотя у детей в группе с ОАС данный показатель был достоверно выше, чем у пациентов из группы сравнения ($p=0,023$), между тем, базовый уровень триптазы у детей обеих групп находился в пределах референсных значений (табл. 4.31).

Общий IgE в ротовой жидкости у детей с локальными проявлениями ПА был несколько выше, чем у детей группы сравнения, однако статистической значимости не имел.

После сбора аллергологического анамнеза и оценки клинических симптомов при отсутствии противопоказаний для исследования *in vivo* детям проводились кожные прик-тесты. Сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам у детей с локальными проявлениями ПА представлена на рисунке 4.8.

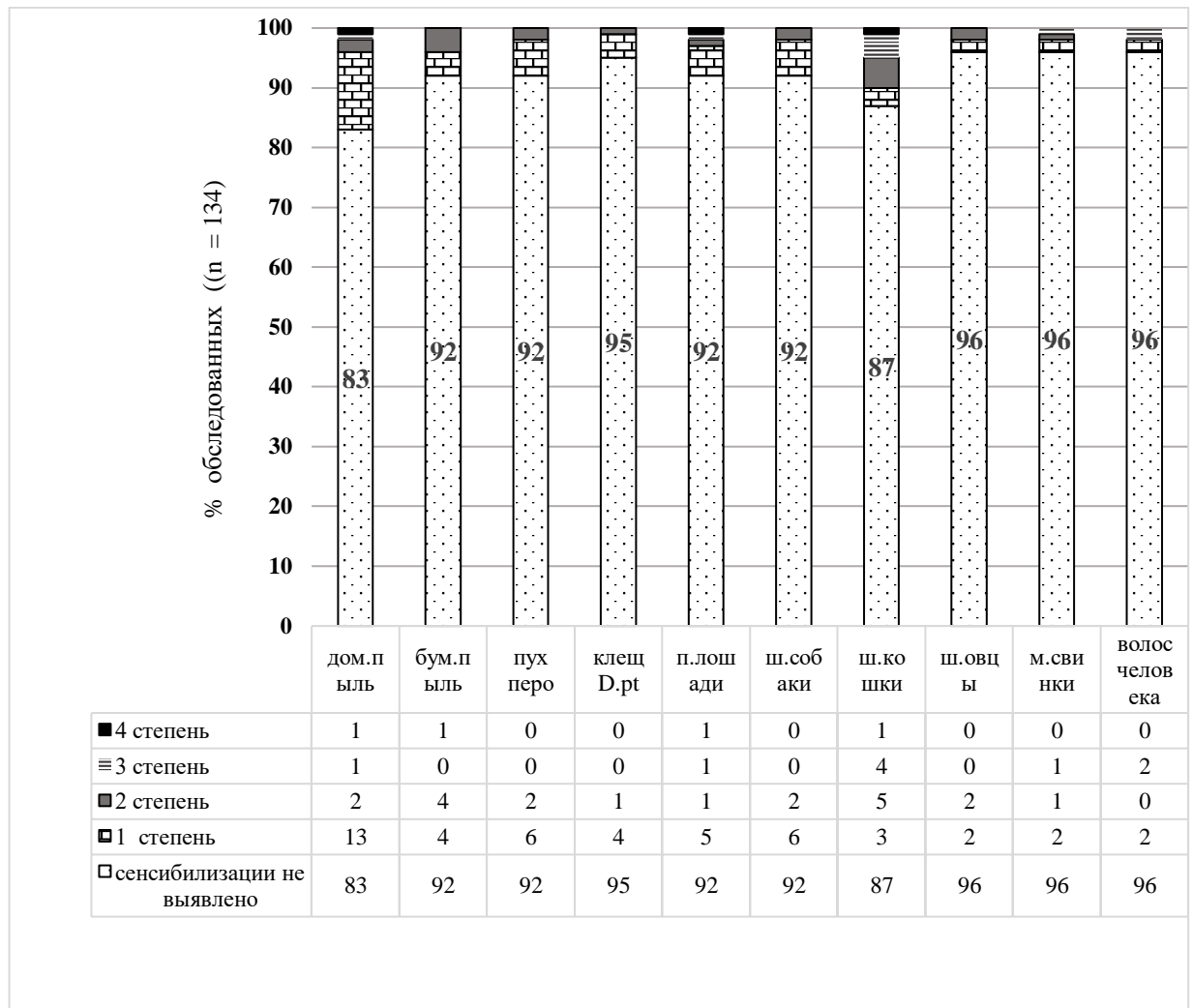


Рисунок 4.8 – Сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам, выявленная кожными тестами у детей с локальными проявлениями перекрестной пищевой аллергии ($n = 134$).

Как видно из рисунка 4.8, по результатам кожного тестирования водно-солевыми растворами детей с локальными проявлениями ПА ($n=134$): 17% детей были

сенсibilизированы к аллергену домашней пыли; 8% - к бумажной (библиотечной) пыли, 8% - к пух-перу; 5% - к клещам домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*- D.pt.); 8% - к перхоти лошади; 8% - к шерсти собаки; 13% - к шерсти кошки; по 4% - к шерсти овцы, шерсти морской свинки и волосу человека. К аналогичным аллергенам дети из группы сравнения были сенсibilизированы в меньшем проценте случаев- в 4%, 6%, 6%, 4%, 0%, 10%, 17%, 0%, 0%, 4%, соответственно, но эта разница не была значимой ($p>0,05$).

Сенсibilизация детей с локальными проявлениями ПА к пыльцевым аллергенам представлена на рисунке 4.9.

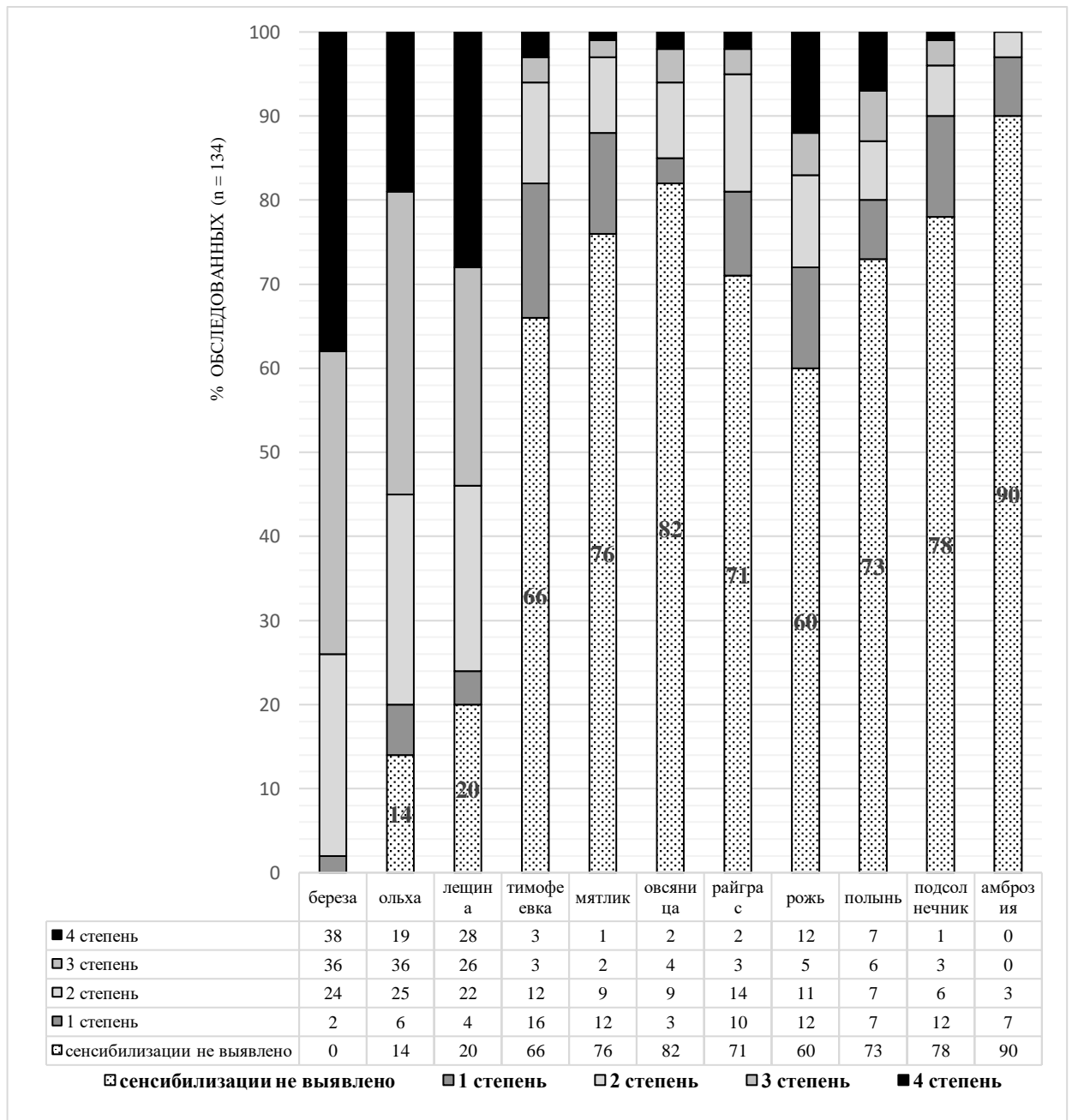


Рисунок 4.9 – Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам, выявленная кожными тестами у детей с локальными проявлениями перекрестной пищевой аллергии (n = 134).

Данные на рисунке 4.9 свидетельствуют о том, что сенсibilизация у детей с локальными проявлениями ПА (n=134) была выявлена: к экстракту березы - у 100%, к ольхе –

у 86%, к лебнице - у 80%, к тимopheевке – у 34%, к мятлику – у 24%, к овсянице – у 18%, к райграсу – у 29%, к ржи – у 40%, к полыни – у 27%, к подсолнечнику – у 22%, к амброзии – у 10% пациентов. В группе детей без ОАС (n=50) сенсibilизация к представленным выше аллергенам была: у 100%, у 86%, у 84%, у 14%, у 14%, у 20%, у 30%, у 10%, у 16%, у 4%, соответственно, что также достоверно не отличалось от детей с ОАС ($p > 0,05$).

Методом кожного тестирования дети с локальными проявлениями ПА были проверены на пищевые аллергены. Результаты выявленной сенсibilизации представлены на рисунке 4.10.

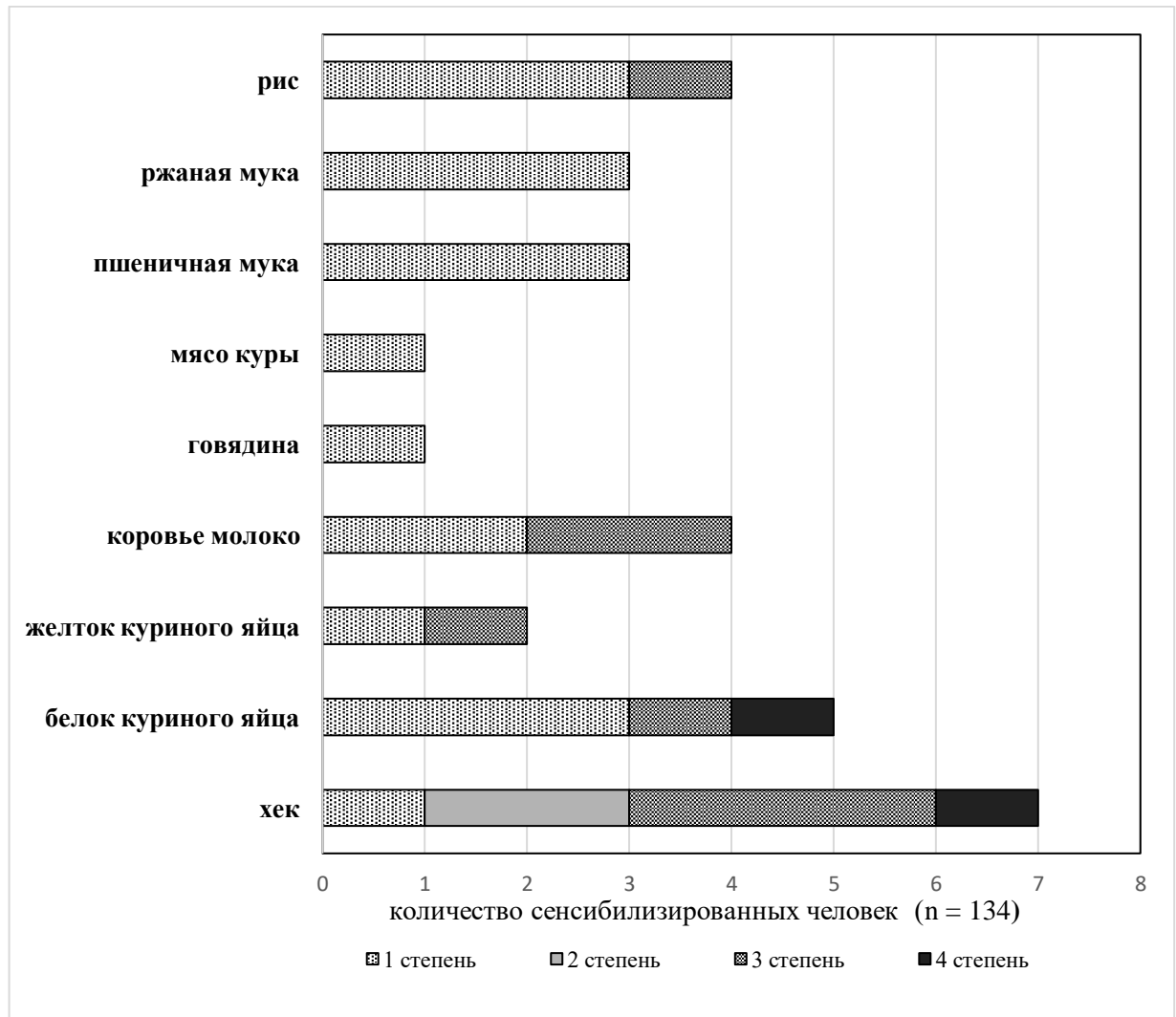


Рисунок 4.10 – Сенсibilизация к пищевым аллергенам, выявленная кожными тестами у детей с локальными проявлениями перекрестной пищевой аллергии (n=134).

Как видно из рисунка 4.10, кожные тесты выявили единичных пациентов, сенсibilизированных к продуктам питания: к хеку – 5,22% (n=7), к белку куриного яйца – 3,73% (n=5), к коровьему молоку и рису по 2,99% (n=4), ржаной и пшеничной муке по 2,34% (n=3), к желтку куриного яйца – 1,49% (n=2), к говядине и мясу куры – 0,75% (n=1). Клинически аллергия на данные продукты проявлялась только у некоторых пациентов в виде обострения атопического дерматита. Никто из детей системных реакций на продукты не испытывал.

Выявление специфических IgE (sIgE) антител в сыворотке крови является прямым доказательством наличия сенсibilизирующих антител в крови пациента. Сенсibilизация к респираторным аллергенам (береза и ее молекулы), а также к перекрестным пищевым аллергенам подтверждалась или опровергалась исследованием сыворотки крови на sIgE методом ImmunoCap. В 100% случаев у обследуемых детей из обеих групп была подтверждена сенсibilизация к экстракту березы и молекуле березы (Bet v1) (табл. 4.32).

Степень сенсibilизации (sIgE) оценивалась в kU/l, при норме <0,10 kU/l:

0 степень - менее 0,1 – необнаруживаемый уровень антител;

1 степень чувствительности - 0,35 - 0,7 – низкий уровень антител;

2 степень чувствительности - 0,7 - 3,5 – умеренный уровень антител;

3 степень- 3,5 - 17,0 – повышенный уровень антител;

4 степень- 17,1 – 50,0 - высокий уровень антител;

5 степень- 50,1 – 100,0 – очень высокий уровень антител;

6 степень- более 100 – экстремально высокий уровень антител.

Таблица 4.32 – Уровень специфических IgE (kU/l) к пылевые и пищевые аллергенам у детей с локальными проявлениями перекрестной пищевой аллергии и в группе сравнения при референсном значении нормы <0,10 kU/l (метод ImmunoCap), (Me [Q1; Q3]), n.

Аллерген	группа с ОАС		группа без ОАС		P
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
Береза (экстракт)	n=90	61,9 [23,35;100,0] ↑	n=33	46,55[12,1;100,0] ↑	0,947
Береза Bet v1	n=113	50,40 [18,9; 92,80] ↑	n=43	29,75[8,17;92,75] ↑	0,244
Береза Bet v2, Bet v 4	n=108	0,01 [0,01;0,03]	n=42	0,01 [0,0; 0,03]	0,884
Полынь (экстракт)	n=24	0,05 [0,0; 3,31] ↑	n=17	3,00 [0,08; 4,59] ↑	0,879
Кошка (экстракт)	n=22	3,36 [1,28; 48,85] ↑	n=16	7,59 [3,86; 16,89] ↑	0,363
Яблоко (экстракт)	n=43	3,29 [1,78; 4,75] ↑	n=20	2,27 [1,11; 7,28] ↑	0,152
Яблоко (Mal d3)	n=62	0,02 [0,0; 0,05]	-	-	-
Персик (экстракт)	n=36	1,46 [0,23; 4,30] ↑	n=16	0,74 [0,06; 4,52] ↑	0,247
Коровье молоко (экстракт)	n=28	0,21 [0,00; 0,38]	n=18	0,34 [0,12; 0,45]	0,858
Альфа-лактальбумин (Bos d4)	n=24	0,01 [0,02; 0,18]	n=18	0,04 [0,01;0,21]	0,446

Аллерген	группа с ОАС		группа без ОАС		p
	n	OR [95% CI]	n	OR [95% CI]	
Бета-лактоглобулин (Bos d5)	n=20	0,01 [0,00; 0,14]	n=18	0,1 [0,01; 0,16]	0,887
Казеин (Bos d8)	n=24	0,06 [0,01; 0,11]	n=19	0,1 [0,04; 0,18]	0,674

Примечание: различия между исследуемыми группами достоверны при $p < 0,05$; ОАС – оральная аллергическая реакция; ↑ – увеличение уровня sIgE к аллергену в группе по сравнению с референсными значениями

Как видно из таблицы 4.32, у детей обеих рассматриваемых групп к экстракту березы и молекуле березы (Bet v1) выявлялся очень высокий (5 уровень) sIgE; высокий и повышенный уровень sIgE антител – к кошке (3 и 4 уровень), а к яблоку, персику и полыни – повышенный (3 уровень) уровень в сравнении с референсными значениями ($< 0,10$ kU/l). Ни по одному из аллергенов достоверных различий между группами не было.

С целью выявления большого спектра молекулярных компонентов к основным респираторным и пищевым аллергенам, а также для уточнения сенсibilизации к конкретным молекулам аллергенов было проведено компонентное обследование на мультиплексной системе аллергочип ISAC-112 (ImmunoCAP) детям из группы с локальными проявлениями ПА (n=40) (табл. 4.33(а), 4.33(б)). В группе сравнения комплексное аллергологическое обследование на 112 молекул было проведено у 12% пациентов (n=6) (табл. 4.34).

Дети основной группы были сенсibilизированы к 76 молекулам (68%) из 112 аллергенов (табл. 4.33(а, б)), а дети из группы сравнения только к 21 (19%) (табл. 4.34), что было достоверно реже ($p=0,001$).

Проведенное компонентное обследование на мультиплексной панели подтвердило 100% сенсibilизацию детей с локальными проявлениями ПА к мажорной молекуле березы (Bet v1) (Me [Q1; Q3]): 11,3 [6,00; 25,86] ISU-E (табл. 4.33 (б)). Трое пациентов из группы с локальными проявлениями пищевой аллергии были дополнительно сенсibilизированы к минорной молекуле березы (Bet v2), которая при применении коэффициента Спирмена показала весьма высокую статистически значимую корреляционную связь внутри группы между молекулой березы (Bet v2) и другими молекулами профилинов: тимофеевки (Phl p12) $r=1,000$ ($p < 0,05$), пролесника (Mer a1), $r=1,000$ ($p < 0,05$), латекса (Hev b8) $r=1,000$ ($p < 0,05$). Сенсibilизация к сорным и злаковым травам была обнаружена у единичного числа пациентов (табл. 4.33 (б)), при этом клинически значимой (Phl p1, Phl p5) она была только у 12,5% пациентов.

У детей с локальными проявлениями ПА была установлена высокая частота сенсibilизации к перекрестно – реагирующим компонентам 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 из обследованных пациентов.

У пациентов из группы с локальными проявлениями ПА сенсibilизация к PR-10 протеинам обнаруживалась к молекулам пищевых растительных продуктов. Уровень и частота сенсibilизации к PR-10 протеинам овощей и фруктов у детей с локальными проявлениями ПА представлены на рисунке 4.11 и в таблице 4.35.

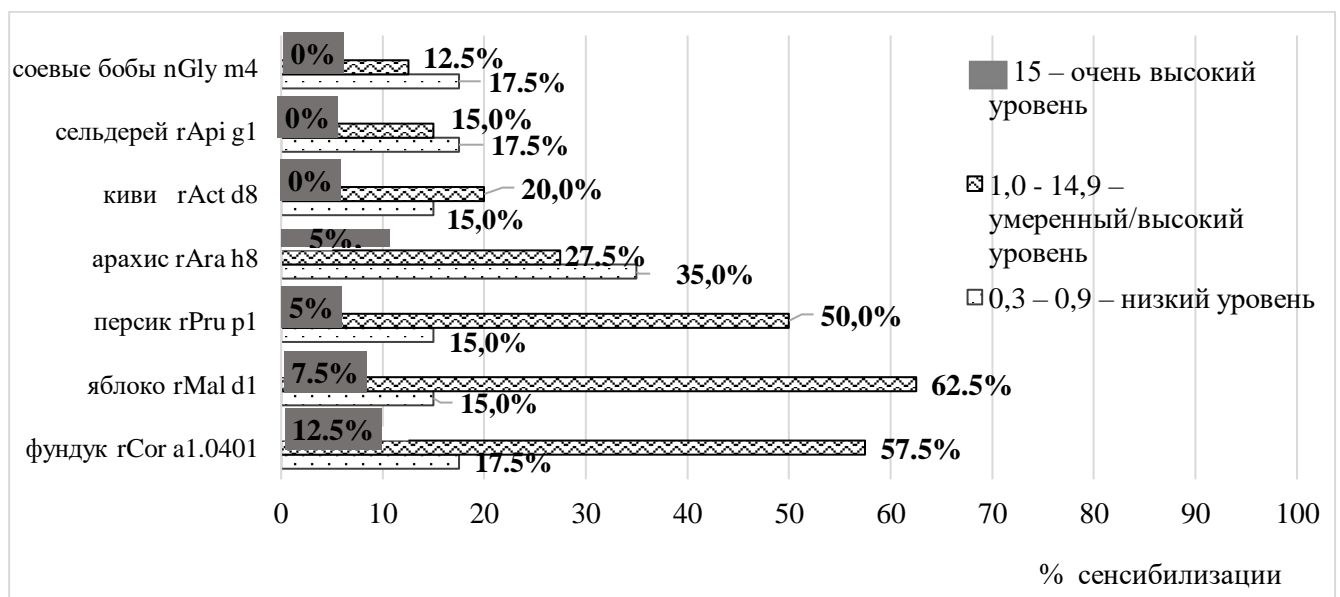


Рисунок 4.11 – Уровень и частота сенсibilизации к перекрестно-реагирующим компонентам овощей и фруктов (PR-10 протеинам) на мультиплексной панели аллергочип (ISAC – 112) у пациентов (n=40) с локальными проявлениями перекрестной пищевой аллергии в ISAC единицах (ISU-E): $< 0,3$ – не обнаруживаемый уровень; $0,3 - 0,9$ – низкий; $1,0 - 14,9$ – умеренный/высокий; ≥ 15 – очень высокий уровень.

Таблица 4.35 – Сенсibilизация пациентов с локальными проявлениями перекрестной пищевой аллергии к PR- 10 протеинам: мажорному аллергену березы Bet v1 и перекрестно – реагирующим компонентам овощей и фруктов в стандартизованных ISAC единицах (ISU-E): <0,3 – необнаруживаемый уровень; 0,3 - 0,9 – низкий; 1,0 - 14,9 – умеренный/высокий; ≥ 15 – очень высокий.

№ пациента	береза гBet v1	ольха гAln g1	пыльца орешника гCor a 1.0101	фундук гCor a1.0401	соевые бобы гGly m4	арахис гAra h8	сельдерей гApi g1	яблоко гMal d1	персик гPru p1	киви гAct d8
1	61	1,7	5,9	26	0	0,7	3,2	11	0	0
2	7	0	0	1,1	0	0,6	0	0	0	0
3	6,9	0,6	0,8	1,1	0	0,5	0,3	1,4	0,7	0
4	16	0	0	1,1	0	0	0	1,1	0	0
5	14	2,1	0,5	1,1	0	1	0	1,2	1,3	0,7
6	11,6	0	0	1,1	1,2	0,7	0	1,3	1,1	0
7	0,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	9,6	0,8	0,9	1,1	0	0	0	2,8	1,6	0
9	25	0	3,2	1,1	0,8	2,3	0	7,5	1,3	0,5
10	3,6	1,1	0,8	0,9	0	0,5	0	1,3	1	0
11	4,8	0,9	0,6	1,1	0	0,4	0,6	0,5	0,9	0,4
12	6,4	0	0	1,1	0	0	0	0,4	0,6	0
13	0,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	7,8	0,5	1,5	1,1	0,8	0,9	1,3	2,8	2,6	0
15	2,2	0	0	0,7	0	0	0	0,4	0	0
16	18	2,2	3,4	1,1	3,3	8,2	2,3	6,8	3,1	1,4
17	97	3,7	4,9	32	0	5,3	0,3	40	13	1,1
18	56	1,8	3	28	0,7	0	0	11	6,4	0
19	40	0	3,4	1,1	0	2,1	0	23	9	2
20	4	0,6	0,8	0,6	0	0,8	0	0,7	0,9	0
21	22	0,8	7,9	1,1	1,1	2,1	0,6	3,7	5,8	0,3
22	2,2	0	0	0	0	0	0	0,6	0	0
23	30	0	0,6	1,1	0	3,1	0	0	0,3	0
24	1,2	0,4	0,3	0,4	0	0,4	0	0,3	0	0
25	8,9	0,6	0,3	0,7	0	0	0	1,4	0,3	0
26	11	0,4	0	1,1	0	1,2	0	0	0	0
27	12	0	0	1,1	0	0	0	0	0	0
28	12	1,3	4,6	1,1	0,7	1,3	0	3,6	2,3	0,9
29	65	3,1	11	17	8,2	0,6	7,9	12	6,8	0,6
30	1,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31	28,42	8,41	0,9	1,1	0	1,93	0	4,09	0,9	1,7
32	54	20	30	38	0	19	6	49	31	2,9
33	49	19	8,2	1,1	1,9	4,6	2,9	20	11	2,5
34	34	0,7	2,1	1,1	0,3	0,4	0	6,6	3	0
35	7,7	1,3	0	0	0	0	0	0	0	0
36	8,4	1,5	2,6	1,1	0	0,8	0,3	5,8	2,4	1
37	7	0	0	0,8	0	0	0	2	0,6	0
38	21	5,3	1,8	1,1	0,4	0,9	0,8	4,8	1,9	0
39	1,4	0,5	0,5	0,5	0	0,3	0	1,1	0,4	0
40	13	4,5	2,4	1,1	1,4	1,6	0,6	7,5	4,7	0
сумма IgE	789,52	82,91	102,9	170,9	20,8	63,23	21,7	235,69	114,9	16,00
№ аллергена	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Как видно из таблицы 4.35 и рисунка 4.11, сенсibilизация к молекуле фундука (Cor a1.0401) была установлена у 87,5% пациентов, к молекуле яблока (Mal d1) - у 85,0%; к молекуле персика (Pru p1) – у 70,0 %, к молекуле арахиса (Ara h8) – 67,5%, к молекуле киви

(Act d8) – у 35,0%, к молекуле сельдерея (Ari g1) – 32,5% %, к молекуле соевых бобов (Gly m4) – у 30,0% пациентов, что было чаще, чем выявленная сенсibilизация на панели алергочип ISAC-112 у детей группы сравнения, где сенсibilизация выявлялась к молекуле фундука (Cor a1.0401) – у 66,67% пациентов, к молекуле яблока (Mal d1) – у 66,67%; к молекуле персика (Pru p1) – у 33,33%, к молекуле арахиса (Ara h8) – 50,0%, к молекуле киви (Act d8) – у 33,33%, к молекуле соевых бобов (Gly m4) – у 33,33%, к молекуле сельдерея (Ari g1) - 0% пациентов, однако статистической значимой разницы не было установлено ($p > 0,05$). К большинству PR-10 протеинов фруктов и овощей был установлен умеренный/высокий уровень сенсibilизации (рис.4.11 и табл.4.35)

Корреляционный анализ, проведённый при помощи рангового коэффициента Спирмена, между молекулами ISAC-112 внутри группы детей с локальными проявлениями ПА, выявил по шкале Чеддока высокие положительные связи между молекулой фундука (Cor a1.0401, ISU-E) и молекулой арахиса (Ara h8, ISU-E), $r=0,75$ ($p < 0,05$), между молекулой фундука (Cor a1.0401, ISU-E) и молекулой персика (Pru p1, ISU-E), $r=0,76$ ($p < 0,05$) а также между молекулой фундука (Cor a1.0401, ISU-E) и молекулой пыльцы орешника (Cor a1.0101, ISU-E), $r=0,71$ ($p < 0,05$) (рис.4.12).

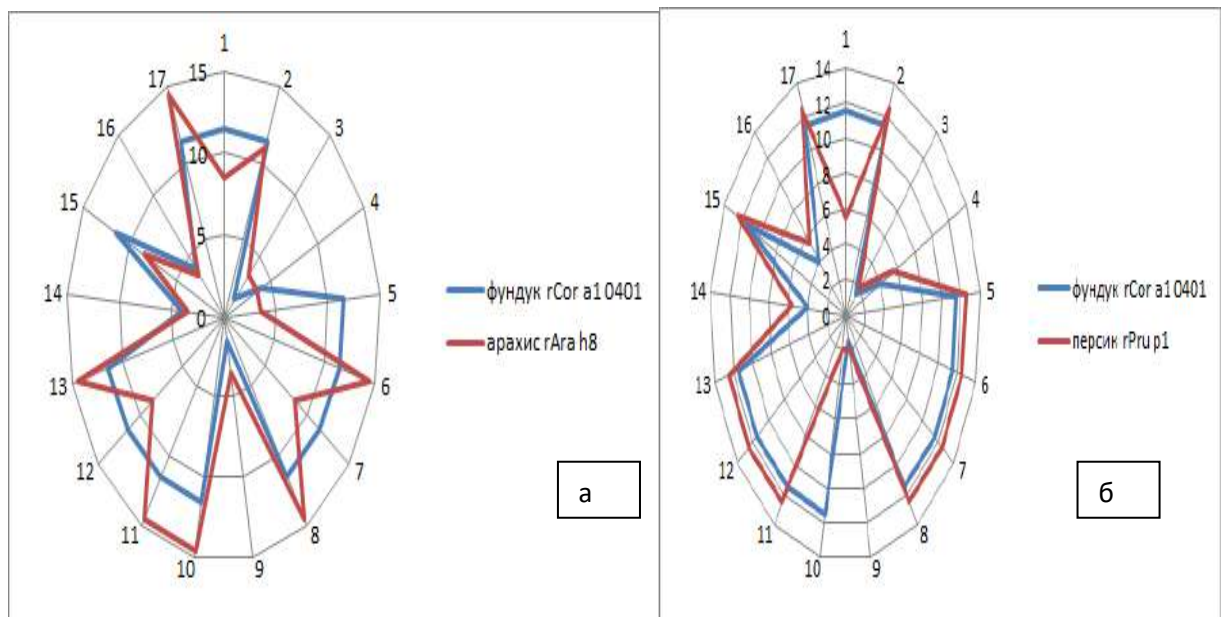


Рисунок 4.12 (а, б) – Корреляционная связь, установленная при помощи рангового коэффициента Спирмена, между молекулами ISAC-112 внутри группы детей с локальными проявлениями пищевой аллергии: между молекулой фундука (Cor a1.0401, ISU-E) и молекулой арахиса (Ara h8, ISU-E), $r=0,75$ ($p < 0,05$) (а), а также между молекулой фундука (Cor a1.0401, ISU-E) и молекулой персика (Pru p1, ISU-E), $r=0,76$ ($p < 0,05$).

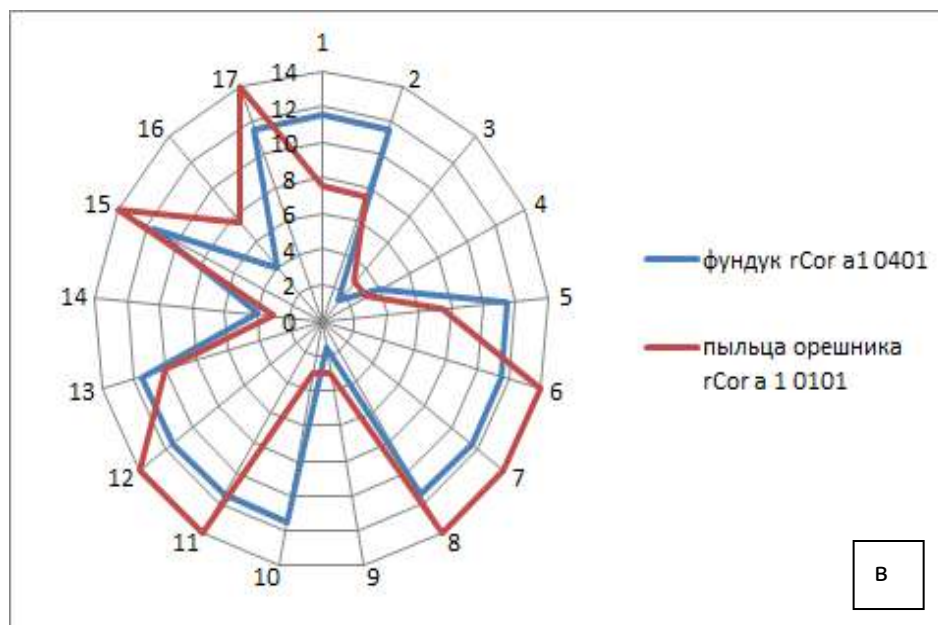


Рисунок 4.12 (в) – Корреляционная связь, установленная при помощи рангового коэффициента Спирмена, между молекулами ISAC-112 внутри группы детей с локальными проявлениями пищевой аллергии: между молекулой фундука (Cor a1.0401, ISU-E) и молекулой пыльцы орешника (Cor a1.0101, ISU-E), $r=0,71$ ($p<0,05$) (в).

Была также установлена высокая положительная корреляционная связь между молекулой соевых бобов (Gly m4, ISU-E) и молекулой арахиса (Ara h8, ISU-E), $r=0,71$ ($p <0,05$); высокая корреляционная связь между молекулой соевых бобов (Gly m4, ISU-E) и молекулой пыльцы орешника (Cor a1.0101, ISU-E), $r=0,75$ ($p <0,05$).

Было выявлено, что 87,5% пациентов с ОАС были сенсibilизированы к молекуле PR-10 фундука (Cor a1.0401). Клинические локальные проявления были установлены у 20,15% ($n=27$) пациентов, а с симптомами ангиоотека в полости рта на фундук у 15,6% ($n=21$) пациентов из группы детей с локальными проявлениями ПА ($n=134$). Оказалось, что все эти пациенты были сенсibilизированы к молекуле PR-10 фундука (Cor a1.0401) (Me [Q1; Q3]): 3,00 [0,78; 6,60] ISU-E (табл. 4.33 (а)). При этом двое пациентов имели ко-сенсibilизацию к 11S глобулину (белку хранения фундука, Cor a 9) (min-max: 0,3-0,5 ISU-E), и двое детей – ко-сенсibilизацию к белкам-переносчикам липидов фундука (nsLTP, Cor a8) (min-max: 0,61-1,6 ISU-E). Таким образом, у 17 человек (табл. 4.33(а) и рис.4.11) проявления ангиоотёка развивались исключительно на PR-10 белок фундука (Cor a1.0401), а ещё 4 пациента были сенсibilизированы к молекулам запаса (Cor a 9) и белкам переносчикам липидов (Cor a 8), что требуется учитывать при ведении пациентов с ОАС.

Выше было показано, что 67,5% детей с ОАС были сенсibilизированы к молекуле арахиса (Ara h8), а употреблять не могли 20,15% из группы с ОАС. Так симптомы острой крапивницы и ангиоотёка слизистой оболочки полости рта после употребления арахиса имели 17,5% из обследованных на мультиплексной панели детей. Компонентной аллергодиагностикой было установлено, что 12,5% этих пациентов были сенсibilизированы и

к белкам хранения арахиса (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6) (min-max: 0,5-12,0 ISU-E) и к PR-10 молекуле арахиса (Ara h8) (Me [Q1; Q3]): 0,60 [0,0; 1,46] ISU-E (табл. 4.33 (a)). Двое пациентов (5,00%) имели сенсibilизацию только к белкам хранения, а сенсibilизации к Ara h8 не имели. Таким образом, 17,5% пациентов с ОАС были ко-сенсibilизированы к запасным белкам арахиса (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6), что клинически проявляется ОАС с ангиоотёком полости рта и крапивницей. Больные, сенсibilизированные исключительно к Ara h8, испытывали на арахис только локальные аллергические симптомы в полости рта, которые не требовали серьезных медицинских вмешательств. Высокие положительные корреляционные связи по Спирмену были установлены между молекулами арахиса: Ara h1, ISU-E и Ara h6, ISU-E, $r=1,00$ (весьма высокая) ($p < 0,05$), а также между Ara h2, ISU-E и Ara h6, ISU-E, $r=0,73$ ($p < 0,05$).

Сенсibilизация к молекуле киви (Act d8) была установлена у 35,0% ($n=13$) обследованных на мультиплексной панели детей с ОАС. Клиническую картину ангиоотёка губ и языка на киви описывали 9,70% пациентов из группы с ОАС ($n=134$). Значимая часть из этих пациентов ($n=6$) оказалась сенсibilизирована к цистеинпротеазе киви (Act d1) (min-max: 0,4-11,0 ISU-E) и один ребёнок к кивеллину киви (Act d5) [1,10 ISU-E] (табл. 4.33 (a), табл. 4.35). Сенсibilизация к молекуле киви Act d8 (Me [Q1; Q3]): 0,00[0,0; 0,63], относящейся к PR-10 протеинам клинически вызывала проявления ОАС, а проявления ангиоотёка возникали при дополнительной ко-сенсibilизации пациента к молекулам Act d1, или Act d5. Таким образом, 5,22% ($n=7$) из группы детей с ОАС были сенсibilизированы к цистеинпротеазе и кивеллину киви.

Один из пациентов из группы с локальными проявлениями ПА предъявлял жалобы на выраженные ангиоотёки слизистой оболочки полости рта, возникавшие на персик. Он не был, как другие дети ($n=28$) с ОАС сенсibilизирован к молекуле PR-10 персика (Pru p1) (Me [Q1; Q3]): 0,95 [0,0; 3,03] ISU-E, а имел умеренный/высокий уровень специфических антител к молекуле белков-переносчиков липидов Pru p3 персика [3,7 ISU-E]. Ещё 2 пациентов имели латентную сенсibilизацию к Pru p3. Пациенты, имевшие сенсibilизацию исключительно к Pru p1 имели только локальные оральные симптомы, которые не требовали неотложной медицинской помощи (табл. 4.33 (a), рис. 4.11). Высокая статистически значимая корреляционная связь была установлена между молекулой персика (Pru p1, ISU-E) и молекулой пыльцы орешника (Cog a 1 0101, ISU-E), $r=0,86$ ($p < 0,05$).

Сенсibilизация к белкам хранения грецкого ореха (Jug r1, Jug r2, Jug r3) оказалась клинически значима у всех 11 детей из группы детей с ОАС ($n=134$) (табл. 4.33 (a)). Дети нуждались не только в приеме антигистаминных препаратов, но и, в ряде случаев, в введении ГКС препаратов. Компонентная диагностика выявила сенсibilизацию отдельных пациентов к

белкам хранения кунжута (Ses i1) (min-max: 0,9-5,2 ISU-E), кешью Ана о2 [0,6 ISU-E], бразильскому ореху (Ber e1) [2,3 ISU-E] (табл. 4.33(a)). На момент обследования выявленная сенсibilизация клинически не подтверждалась, а носила латентный характер.

Таким образом, у 25,37% (n=34) детей из группы с ОАС (n=134) клинические симптомы ангиоотёка в ротовой полости и острой аллергической крапивницы инициировались главными специфическими компонентами пищевых продуктов (белками запаса, цистеинпротеазой или кивеллином киви) и/или белками переносчиками липидов, а не воздействием PR-10 протеинов фруктов и овощей, хотя пациенты были сенсibilизированы к молекуле берёзы Bet v1 и имели проявления респираторной аллергии в сезон её цветения.

Персистирующая пищевая аллергия на куриное яйцо у 6 детей была обусловлена сенсibilизацией к овомукоиду (Gal d1) (min-max: 0,5-8,8 ISU-E) и овальбумину (Gal d2) (min-max: 0,5-2,2 ISU-E) куриного яйца (табл. 4.33(a)), проявлявшаяся симптомами АтД.

Пищевая аллергия на рыбу у 5 пациентов была подтверждена сенсibilизацией к молекуле трески (Gad c1) (min-max: 2,5-51,0 ISU-E) (табл. 4.33(a)). Клинических проявлений на рыбу зарегистрировано не было.

Сенсibilизация к отдельным протеинам коровьего молока (Bos d4, Bos d6, Bos d8) была установлена у троих детей (табл. 4.33(a)), она оставалась причиной возникновения АтД и ГПА при употреблении сырого коровьего молока.

Как было замечено выше, на втором-третьем годах жизни дети рассматриваемой группы формировали клинические симптомы КАР на бытовые и эпидермальные аллергены. Выявленная сенсibilизация пациентов с ОАС к молекулам клещей домашней пыли и аллергенам животных представлена в таблице 4.36.

Из таблицы 4.36 видно, что у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии часто формировалась сенсibilизация к кошке (n=27). Было установлено, что сенсibilизацию к утероглобину кошки (Fel d1) (Me [Q1; Q3]: 2,3 [0,0; 11,25] ISU-E сформировали 65,0% пациентов с локальными проявлениями перекрестной ПА. Сенсibilизация к сывороточному альбумину кошки (Fel d2) [0,94 ISU-E] и липокалину кошки (Fel d4) (min-max: 0,6-24,0 ISU-E) у детей основной группы регистрировались достоверно реже, чем к утероглобину кошки (Fel d1), в 2,5% и 25,0% случаев, соответственно, (p=0,001).

Сенсibilизация к липокалину собаки (Can f1) (Me [Q1; Q3], min-max): 0,00 [0,0; 1,05], 0,5-69,0 ISU-E] выявлялась статистически реже – у 35,0% (n=14) пациентов, чем сенсibilизация к утероглобину кошки (Fel d1), p=0,025 (табл. 4.36).

Таблица 4.36 – Сенсibilизация пациентов с локальными проявлениями перекрестной пищевой аллергии к главным и перекрестным компонентам животных и клещей домашней пыли в стандартизованных ISAC единицах (ISU-E): □ <0,3 – необнаруживаемый уровень; ■ 0,3 – 0,9 – низкий; ■ 1,0 - 14,9 – умеренный/ высокий; ■ ≥ 15 – очень высокий уровень.

№ пп	D.farinae nDer f2	D.pteron nDer p10	Анисаки s rAni s3	таракан nBlag7	кошка rFel d1	кошка rFel d2	кошка rFel d4	собака rCan f1	собака rCan f2	собака rCan f5	лошадь rEqu c1	мышь nMus m1
1	0	0	0	0	4,4	0	1,4	0	0	0,4	1,6	0
2	0	0	0	0	3,1	0	0	0	4,2	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,3	0	0
4	0	0	0	0	11	0	2,3	1	4	3,8	0,6	0
5	0	0	0	0	2,1	0	0	3,3	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	3,5	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	5,5	0	0,6	0	0	0,4	1,8	1,7
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	2,5	0	0	0,7	0	0,9	0	0
15	0	0	0	0	15	0	24	0	0	0	16	2,9
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	23	0	0	69	76	0	0	0
18	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	37	0	0	2,7	0	0	2,3	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0,3	0	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	1,1	0	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	5	0	23	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	0	3,6	1,6	2,9	0	0	0	0	0	0	0	0
26	0	0	0	0	5,4	0	0	0,5	4,9	2,2	0	0
27	0	1,6	8,4	9,5	90	0	0	3,5	0	0	0	0
28	0	0	0	0	9,7	0	0	9,9	0	4,1	0	0
29	2,7	0	0	0	31	0	3,8	4	3,2	0,7	3,2	0
30	0	0	0	0	4,1	0	0	0	0	0	0	0
31	0	0	0	0	0,57	0,94	5,56	0	0	0	0,46	0
32	0	0	0	0	0	0	0,6	0	0	0	0	83
33	0	0	0	0	15	0	0	18	0	0	0	0
34	0	0	0	0	22	0	24	0,5	0	0	0	0
35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36	0	0	0	0	1,2	0	0	0	0	0	0	0
37	0	0	0	0	1,5	0	0	1,2	0	0	0	0
38	0	0	0	0	32	0	0	10	0	1,3	0	0
39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	0	0	0	0	34	0	12	7,3	0	0	7,1	0
№ аллерген	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Частота сенсibilизации детей ко всем аллергенам собаки (Can f1, Can f2, Can f3, Can f5) 42,5% (n=17) достоверно не отличалась от частоты сенсibilизации ко всем молекулам кошки (Fel d1, Fel d2, Fel d4) 67,5% (n=27), p=0,176 (табл. 4.36). Между тем, частота выявления сенсibilизации к молекулам лошади (Equ c1) (min-max: 0,6-16,0 ISU-E) и молекуле мыши (Mus m1) (min-max: 1,7-83,0 ISU-E) была достоверно реже, выявляемой частоты сенсibilизации ко всем аллергенам кошки (Fel d1, Fel d2, Fel d4) 67,5% (n=27) (p=0,001), что подтверждалась более частыми клиническим проявлениями респираторной аллергии на кошку.

Сенсibilизация к другим молекулам пищевых и респираторных аллергенов была менее значима для детей с локальными проявлениями перекрестной ПА, чем описанные выше аллергены, и имела диагностическое значение только для больного, у которого

устанавливалась сенсibilизация. При сравнении полученных результатов с группой сравнения достоверные различия по частоте сенсibilизации, выявленной компонентной диагностикой, были получены в отношении молекул грецкого ореха (Jug r2) и арахиса Ara h2 ($p=0,01$).

Таким образом, после проведения аллергологического обследования было установлено, что дети с ОАС имели базовый уровень триптазы достоверно выше ($p=0,023$), быстрее формировали поливалентную сенсibilизацию (68,00% против 19%, $p=0,001$), чем пациенты без локальных симптомов ПА. Установлено, что 25,37% пациентов с ОАС имели ко-сенсibilизацию к белкам запаса арахиса и орехов (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6, Cor a 9, Jug r1, Jug r2), к цистеинпротеазе (Act d1) и кивеллину киви (Act d5) или белкам переносчикам липидов (Pru r3, Cor a 8, Jug r3). Достоверно чаще выявлялась ко-сенсibilизация к молекуле грецкого ореха (Jug r2) и молекуле арахиса (Ara h2) по сравнению с группой детей без ОАС ($p=0,01$). Сенсibilизация детей с ОАС к утероглобину кошки (Fel d1) формировалась достоверно быстрее, чем к другим респираторным аллергенам жилища и животных.

Клинический пример 1 иллюстрирует типичный «портрет» ребенка с развитием симптомов респираторной аллергии на пыльцу березы и формированием локальных симптомов перекрестной пищевой аллергии на косточковые фрукты и орехи деревьев, что диктует необходимость подбора и проведения патогенетической терапии.

Клинический пример 1. Пациент П.А., 6 лет 1 месяц

На момент осмотра предъявляет жалобы зуд в полости рта при употреблении яблока и груши, ангиоотёк губ на употребление вишни/черешни, киви, фундука; в сезон цветения деревьев (апрель – май) - одышка, кашель, насморк, чихание, слезотечение глаз. Периодически симптомы острой аллергической крапивницы на теле после употребления свежих фруктов.

Анамнез жизни: наследственность: у папы – сезонный аллергический риноконъюнктивит. Братьев, сестёр нет.

Мальчик от I беременности, протекавшей на фоне острой респираторной инфекции в первом триместре беременности, бактериального вагиноза. Возраст матери на момент беременности 17 лет. Роды I-е срочные оперативные. Родился доношенным на 39-40 неделе гестации с массой 3540 г. и длиной 52 см, закричал сразу, получил оценку по шкале Апгар 7/8 баллов. К груди не приложен. Привит в родильном доме БЦЖ и V1 гепатит В. Диагноз при выписке из родильного дома: неонатальная желтуха.

Вскармливание с рождения искусственное. С первого месяца жизни отмечалось появление сухости кожи, высыпания на щеках, голенях, животе и спине. Постепенно появилось мокнутие щек и зуд лица, а затем зуд тела и сгибов конечностей. Запоры. Поскольку проявления АД носили распространенный характер, то родители меняли адаптированные молочные смеси. На смеси частичного гидролиза БКМ – изменений по кожному процессу не

было. Ребенок был переведён на смесь высокого гидролиза сывороточных белков (ВГС). На ВГС тяжесть АД начала снижаться, и постепенно произошёл регресс кожных высыпаний, стул нормализовался. Резкое обострение АД вновь произошло в 12 месяцев жизни, когда ребенку впервые дали белок куриного яйца.

Впервые в 1 год 1 месяц – острый ларинготрахеит. Ребенок на втором году стал часто болеть острыми респираторными инфекциями, и через какое-то время к рецидивирующим ларинготрахеитам присоединились бронхиты с бронхообструктивным синдромом, повторяющиеся эпизоды. В 3 года был установлен диагноз J45.0 - бронхиальная астма.

Все это время ребенок находился на безмолочной и без'яичной диетах. С 2 лет 8 месяцев - реакция на сырое яблоко в виде периорального дерматита. В 3 года – первый эпизод сезонной респираторной аллергии, во время которой возник тяжёлый приступ бронхиальной обструкции с госпитализацией в пульмонологическое отделение. В дальнейшем ежегодно переносит симптомы сезонного риноконъюнктивита в апреле – мае (не более 4 недель). Был направлен к аллергологу после эпизода ангиоотека губ при употреблении вишни (фото 4.1).



Фото 4.1. Ангиоотёк губ после употребления вишни.

Объективный статус: на момент осмотра состояние удовлетворительное. Рост 116 см, масса тела – 22,5 кг. Физическое развитие по уровню биологической зрелости соответствует паспортному возрасту. Морфофункциональный статус гармоничный. ИМТ=16,7 (норма). Z-score рост/возраст – 0,82; ИМТ/возраст - 0,86.

Кожа физиологической окраски, суховата на ощупь, в локтевых и подколенных сгибах выраженное утолщение и лихенификация кожи без признаков воспаления. Видимые слизистые оболочки влажные, чистые, бледно – розовые. Подкожно-жировой слой развит достаточно, тургор мягких тканей упругий. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Мышечная

гипотония. Нарушение осанки (сутулость). Дыхание везикулярное, частота дыхания 22 в 1 минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 85 в 1 минуту, АД 100/66 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края рёберной дуги. Селезёнка не пальпируется. Стул оформленный, ежедневный, без патологических примесей. Органы мочевыделительной системы без патологии, диурез достаточный.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований:

1. Общий анализ крови–эозинофилия: 10,0%, $0,81 \cdot 10^9$ /л, 807 мкл.
2. Общий анализ мочи – без патологии.
3. Кал на яйца глист – я/глист не обнаружены.
4. Б/х анализ крови: глюкоза – 4,7 ммоль/л, общий белок – 72,0 г/л, билирубин общий – 9,5 мкмоль/л, билирубин прямой – 0,5 мкмоль/л, билирубин непрямой – 9,0 мкмоль/л, АЛТ - 27,0Ед/л, АСТ – 32,0 Ед/л, щелочная фосфатаза – 185,0 Ед/л, амилаза - 50 мкмоль/л, холестерин – 5,92 ммоль/л.
5. УЗИ органов брюшной полости: без патологии.
6. УЗИ почек: без патологии.
7. ФВД с бронхолитической пробой: ЖЕЛ в норме, нарушений бронхиальной проходимости не выявлено. Фармпроба – отрицательная (+7%).
8. Иммунограмма: без особенностей.
9. Триптаза–2,7 мкг/л (норма до 11,4 мкг/л).
10. IgE общий – 498 МЕ/мл (норма до 100 МЕ/мл).
11. Кожное тестирование: береза++, ольха+, лещина+, тимофеевка+, библиотечная пыль+, пшеница+, коровье молоко -, куриное яйцо -, говядина-, свинина -, гречневая крупа-, ржаная мука-, рис-, овсяная крупа-, треска-.
12. Эозинофильный катионный белок – 37,0нг/мл (норма до 24,0 нг/мл).
13. Аллергологическое обследование (sIgE, ImmunoCap): 0 – степень <0,1 kU/l; 1 степень - 0,35 – 0,7 kU/l – низкий уровень; 2 степень – 0,7 – 3,5 kU/l – умеренный уровень; 3 степень – 3,5 – 17,0 kU/l – повышенный уровень; 4 степень – 17,1 – 50,0 kU/l - высокий; 5 степень – 50,1 – 100,0 kU/l – очень высокий; 6 степень – более 100 kU/l – экстремально высокий:
 - береза – 16,4 kU/l (норма <0,10 kU/l)
 - береза Bet v1 – 2,2 kU/l (норма <0,10 kU/l)
 - береза Bet v2 Bet v4 – 0,1kU/l (норма <0,10 kU/l)
 - коровье молоко – 1,47 kU/l (норма <0,10 kU/l)
 - α – лактальбумин – 0,97 kU/l (норма <0,10 kU/l)

- β – лактоглобулин – 0,0kU/l (норма <0,10 kU/l)

- казеин – 0,0 kU/l (норма <0,10 kU/l)

14. ISAC - 112 (ISU-E): <0,3 – не обнаруживаемый уровень; 0,3 – 0,9 – низкий; 1,0 - 14,9 – умеренный/высокий; ≥ 15 – очень высокий:

- береза Bet v1 – 5,3 ISU-E

- ольха Aln g 1 – 1,2 ISU-E

- пыльца лесного ореха Cora 1.0101 – 1,7 ISU-E

- лесной орех – Cor a1.0401 – 3,1 ISU-E

- соевые бобы – Gly m 4 – 1,1 ISU-E

- яблоко Mal d1 – 1,3 ISU-E

- персик Pru p 3 – 1,1 ISU-E

- арахис Ara h 8 – 0,7 ISU-E

На мультиплексной панели ISAC – 112 сенсibilизации к протеинам коровьего молока, куриного яйца, белкам хранения и белкам переносчикам липидов орехов, фруктов, пшеницы, ингаляционным аллергенам животных и пыли не выявлено.

Клинический диагноз: (J45.0) Бронхиальная астма, аллергическая, легкое персистирующее течение, контролируемая, период ремиссии. Аллергический ринит, сезонный, легкое интермиттирующее течение, сенсibilизация к пыльце берёзы, ремиссия. Аллергический конъюнктивит, сезонный, ремиссия. Атопический дерматит, детский период, ограниченный, лёгкое течение, стадия ремиссии. Аллергическая крапивница, спонтанная, ремиссия. Оральный аллергический синдром на косточковые фрукты (яблоко, груша, вишня, черешня и др.) и орехи. Сенсibilизация к пыльце берёзы (Bet v1). Группа здоровья III.

Даны рекомендации по питанию с исключением орехов и сырых косточковых фруктов (с разрешением употреблять их в термически обработанном виде). Назначена терапия острых состояний и обозначена дата начала АСИТ аллергеном пыльцы березы с целью формирования блокирующих антител к мажорному аллергену берёзы для снижения выраженности клинических симптомов респираторной аллергии и орального аллергического синдрома.

В случае отсутствия патогенетической терапии у ребенка, при вероятном расширении спектра причинно-значимых аллергенов, будет происходить рост уровня сенсibilизации к пыльце берёзы, а значит нарастание клинических симптомов как респираторной аллергии (утяжеление течения бронхиальной астмы и аллергического сезонного риноконъюнктивита), так и выраженности орального аллергического синдрома, ангиоотечков и крапивницы на перекрестные растительные аллергены.

4.4 Иммунологическая характеристика детей из группы с локальными проявлениями пищевой аллергии

Стандартное иммунологическое обследование было проведено 30 детям с локальными проявлениями перекрестной ПА, и 15 пациентам в группе сравнения. С целью получения однородной возрастной выборки для иммунологического обследования кровь забиралась только у детей в возрасте с 4,0 лет до 6 лет 11 месяцев в обеих группах. Средний возраст обследованных детей с локальными проявлениями составил $5,64 \pm 1,98$ ($M \pm \sigma$) лет, а в группе сравнения - $5,41 \pm 0,73$ лет ($p = 0,675$).

Исследование включало в себя определение экспрессии поверхностных рецепторов основных популяций и субпопуляций лимфоцитов в периферической крови, а также исследование гуморального иммунитета и факторов неспецифической резистентности. Результаты обследования детей представлены в таблицах 4.37 и 4.38.

Таблица 4.37– Уровень экспрессии поверхностных рецепторов основных популяций и субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у детей с локальными проявлениями перекрестной пищевой аллергии и у детей группы сравнения, ($M \pm \sigma$), Me [Q1; Q3] (n=45)

Показатель	Норма [Р. М. Хаитов, 2009]	Группа с ОАС (n=30)	Группа без ОАС (n=15)	p
Лейкоциты, абс., *10 ⁹ /л	5,70 – 9,44*10 ⁹ /л	7,37±2,52 7,20 [6,60; 7,70]	7,92±2,89 9,8 [4,53;10,21]	0,542
Лимфоциты, %	38–53	44,74±8,31 45,8 [43,8; 49,0]	44,41±6,95 41,3[40,25; 44,5]	0,897
Лимфоциты, абс., *10 ⁹ /л	2,44–4,98	3,2±0,97 3,30 [3,15; 3,48]	3,68±1,76 3,31 [2,44; 4,09]	0,242
CD3+, %	62–69	66,25±3,67 66,10 [63,5; 68,3]	69,34±6,81 67,3[65,5;75,35]	0,052
CD3+, абс.,*10 ⁹ /л	1,93–3,07	2,13±0,70 2,15 [2,00; 2,30]	2,50±1,02 2,34 [1,79; 3,11]	0,153
CD3+CD4+, %	30–40	37,94±4,58 36,46 [35,68;38,1]	36,22±8,72 40,2[30,3;41,85]	0,390
CD3+CD4+, абс., *10 ⁹ /л	0,90–1,50	1,18±0,40 1,17 [1,00; 1,25]	1,22±0,38 1,29 [0,90; 1,50]	0,752
CD3+CD8+, %	25–32	21,98±4,14 ↓ 20,62 [20,3; 26,0]	27,7±5,32 24,4 [23,6;31,3]	0,001 **
CD3+CD8+, абс.,*10 ⁹ /л	0,70–1,10	0,71±0,31 ↓ 0,70 [0,57; 0,82]	1,09±0,69 0,95 [0,57;1,29]	0,016*
CD4+/CD8+	1,0–2,5	1,66	1,12	

Показатель	Норма [Р. М. Хайтов, 2009]	Группа с ОАС (n=30)	Группа без ОАС (n=15)	p
CD19+, %	21–28	19,05±4,68 ↓ 20,57[17,24; 21,9]	17,48±4,76↓ 17,0 [13,35;20,9]	0,297
CD19+, абс., *10 ⁹ /л	0,30–0,70	0,61±0,24 0,64 [0,38; 0,74]	0,69±0,49 0,49 [0,37;0,59]	0,469
NK-клетки (CD3-CD16+ CD56 +), %	8,5–15	11,57±4,81 11,3 [7,38; 15,88]	9,85±2,59 8,4 [8,23;12,53]	0,205
NK-кл (CD3-CD16+ CD56+), абс., *10 ⁹ /л	0,13–0,47	0,36±0,18 0,31 [0,24; 0,51]	0,39±0,28 0,31 [0,22; 0,44]	0,705
TNK-кл (CD3+CD16+ CD56+), %	0,00–6,10	1,62±1,66 0,9 [0,70; 1,63]	2,32±1,74 2,80[0,71; 3,50]	0,208
TNK-клетки (CD3+CD16 +CD56 +), абс., *10 ⁹ /л		0,04±0,01 0,05 [0,05; 0,07]	0,03±0,01 0,04 [0,03; 0,04]	0,857
Активные Т-лф (CD3+, HLA-, DR), %,		2,76±2,64 2,00 [0,92; 4,00]	4,16±4,63 1,70 [0,84; 6,60]	0,272

Примечание: * – достоверность различий между исследуемыми группами, $p < 0,05$, **– $p < 0,01$; ↓ – показатель ниже референсных значений, ОАС – оральный аллергический синдром

Как видно из таблицы 4.37, у детей обеих групп отмечалось снижение В-лимфоцитов (CD19+) в относительных значениях в сравнении с нормальными показателями в этом возрасте, но между группами не различалось. Было установлено, что у пациентов с локальными проявлениями ПА было также снижено относительное и абсолютное количество лимфоцитов с фенотипом CD3+CD8+ по сравнению с нормой, и данные показатели оказались достоверно ниже, чем аналогичные параметры в группе сравнения - $p=0,000$ и $p=0,016$, соответственно. Установленные изменения объясняют причину повышенной активности иммунной системы у детей с локальными проявлениями ПА в сравнении с детьми без ОАС.

Изучение гуморального звена иммунитета включало определение классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) и количества циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке детей с локальными проявлениями ПА и в группе сравнения. Показатели гуморального звена иммунитета представлены в сыворотке крови детей в таблице 4.38.

Таблица 4.38 – Показатели гуморального звена (Me [Q1; Q3]) у детей с локальными проявлениями перекрестной пищевой аллергии и у детей группы сравнения (n=45)

Показатель	Норма [Р. М. Хайтов, 2009], г/л	Группа с ОАС (n=30)	Группа без ОАС (n=15)	p
IgA, г/л	0,25–1,01	0,97 [0,9; 1,20]	0,9 [0,58; 1,50]	0,651
IgM, г/л	0,47–1,33	1,90 [1,7; 2,10] ↑	1,09 [0,88; 1,6]	0,179
IgG, г/л	5,39–11,73	10,4 [8,00;11,2]	7,97 [7,20; 10,0]	0,895
ЦИК, ед	21,95–81,75	50,0 [30,0; 65,0]	35,0 [30,0; 51,5]	0,167

Примечание: различия между исследуемыми группами достоверны при $p < 0,05$; \uparrow – показатель выше референсных значений; ОАС – оральная аллергическая реакция, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

Из выше представленной таблицы 4.38 видно, что при иммунологическом обследовании значимых изменений в гуморальном звене иммунитета у детей двух изучаемых групп не выявлено. Уровень IgA, IgG у детей достоверно не отличался от нормальных значений. Показатель IgM у детей с локальными проявлениями ПА был выше референсных значений, однако достоверных различий с аналогичным показателем группы сравнения установлено не было.

Неспецифическую резистентность иммунной системы оценивали по показателям спонтанного и стимулированного НСТ-теста, по бактерицидной активности лейкоцитов, поглотительной активности нейтрофилов и моноцитов в относительных и абсолютных значениях (табл. 4.39).

Таблица 4.39 – Показатели неспецифического звена иммунитета ($M \pm \sigma$, Me [Q1; Q3]) у детей с локальными проявлениями перекрестной пищевой аллергии и у детей группы сравнения ($n=45$)

Показатель	Норма [Р. М. Хаитов, 2009]	Группа с ОАС ($n=30$)	Группа без ОАС ($n=15$)	p
НСТ - тест, спон., %	9,98–27,22	13,17 \pm 15,97 8,0 [2,00; 22,00] \downarrow	6,55 \pm 3,91 5,0 [3,50; 10,50] \downarrow	0,185
НСТ-тест, стим., %	24,00–80,00	19,8 \pm 18,06 13,5 [7,0; 28,5] \downarrow	19,00 \pm 4,80 19,50 [14,0; 23,0] \downarrow	0,887
Бактерицидная активность лейкоцитов, %	27,53–39,37	38,61 \pm 15,91 49,5 [28,2;51,30]	39,68 \pm 12,20 36,45 [28,0;48,75]	0,841
Поглотительная активность НФ, %	87,74–99,06	90,98 \pm 5,53 93,75 [86,5; 94,9]	88,71 \pm 6,92 88,4 [83,85; 96,0]	0,281
Поглотительная активность НФ, *10 ⁹ /л	3,09–3,95	2,81 \pm 2,07 2,75 [0,75; 3,60]	3,40 \pm 1,62 3,52 [2,15; 4,91]	0,399
Поглотительная активность МЦ, %	65,52–88,34	85,25 \pm 10,43 86,3 [83,3; 93,7]	78,5 \pm 14,92 72,1[66,35; 94,55]	0,111
Поглотительная активность МЦ, *10 ⁹ /л	0,17–0,25	0,40 \pm 0,035 0,32 [0,27; 0,40] \uparrow	0,49 \pm 0,55 0,33 [0,29; 0,34] \uparrow	0,443

Примечание: различия между исследуемыми группами достоверны при $p < 0,05$; \downarrow – показатель ниже референсных значений; \uparrow – показатель выше референсных значений; ОАС – оральная аллергическая реакция, НСТ-тест – нитросиний тетразолий - тест, НФ – нейтрофилы, МЦ – моноциты.

Оценка состояния фагоцитарной функции макро- и микрофагов (табл. 4.39) показала снижение бактерицидной активности нейтрофилов в НСТ-тесте и активацию поглотительной

способности моноцитов у детей обеих групп по сравнению с референсными значениями, однако достоверных различий между группами по изучаемым показателям установлено не было.

С целью оценки уровня цитокинов в периферической крови у детей сравниваемых групп методом случайной выборки были обследованы 24 пациента из группы с ОАС в возрасте от 5 до 12 лет, средний возраст $7,92 \pm 2,08$ ($M \pm \sigma$), и 21 ребенок с 5 до 12 лет, средний возраст $7,86 \pm 2,22$ ($M \pm \sigma$), в группе сравнения.

Изучение патогенетической роли противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и биологических жидкостях (например, ротовой), как маркеров тяжести атопических заболеваний является важным направлением клинической аллергологии и иммунологии. Учитывая данные литературы о патогенетической роли различных цитокинов в развитии атопических заболеваний, были исследованы уровни IL-4, IL-13 и эотаксина в сыворотке крови и ротовой жидкости пациентов. Нижний пороговый уровень чувствительности, согласно заявленным производителем значениям, составлял для IL-4 – 1,3 пг/мл, для IL-13 – 1,5 пг/мл, для эотаксина <2,2 пг/мл. В таблицах 4.40, 4.41, 4.42 представлены результаты определения исследуемых цитокинов в сыворотке крови и ротовой жидкости пациентов.

Таблица 4.40 – Уровень цитокинов в сыворотке крови и ротовой жидкости у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС)

Показатель	n	M	m	σ	Min	Q25	Me	Q75	Max
IL-4 (ротовая жидкость), пг/мл	21	3,900	0,820	3,740	0,200	0,300	1,100	7,400	9,300
IL-4 (сыворотка), пг/мл	21	5,030	0,970	3,350	0,300	0,300	7,400	7,400	7,400
IL-13 (ротовая жидкость), пг/мл	21	3,200	0,100	0,480	2,600	2,600	3,300	3,700	3,700
IL-13 (сыворотка), пг/мл	12	2,970	0,150	0,520	2,600	2,600	2,600	3,700	3,700
Eotaxin (ротовая жидкость), пг/мл	10	0,480	0,080	0,240	0,000	0,600	0,600	0,600	0,600
Eotaxin (сыворотка), пг/мл	8	13,810	4,630	13,090	1,500	4,350	11,850	15,490	45,600

Таблица 4.41 – Уровень цитокинов в сыворотке крови и ротовой жидкости у детей группы сравнения (группа без ОАС)

Показатель	n	M	m	σ	Min	Q25	Me	Q75	Max
IL-4 (ротовая жидкость), пг/мл	18	3,990	0,960	3,700	0,200	0,400	1,800	7,400	10,500
IL-4 (сыворотка), пг/мл	15	4,930	1,030	3,700	0,200	0,400	7,400	7,400	10,500

Показатель	n	M	m	σ	Min	Q25	Me	Q75	Max
IL-13 (ротовая жидкость), пг/мл	18	3,130	0,130	0,520	2,600	2,600	3,100	3,700	3,700
IL-13 (сыворотка), пг/мл	15	3,040	0,150	0,530	2,600	2,600	2,600	3,700	3,700
Eotaxin (ротовая жидкость), пг/мл	10	0,230	0,100	0,290	0,000	0,000	0,000	0,600	0,600
Eotaxin (сыворотка), пг/мл	7	10,740	4,290	12,140	2,500	3,950	6,550	10,250	41,900

При проведении сравнительного анализа цитокинового спектра в сыворотке крови и в ротовой жидкости у пациентов из двух групп достоверных различий между показателями выявлено не было.

Обобщенные данные по уровню цитокинов у детей с ОАС и в группе сравнения представлены в таблице 4.42.

Таблица 4.42 – Уровень цитокинов (обобщённые данные) в сыворотке крови и ротовой жидкости у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) и в группе сравнения (без ОАС): (M \pm σ) Me [Q1; Q3] (n)

Показатели	Группа с ОАС	Группа без ОАС	Пороговый уровень чувствительности, пг/мл	p
IL-4 (ротовая жидкость), пг/мл	3,90 \pm 3,74, 1,10 [0,30; 7,40] (n=21)	3,99 \pm 3,70, 1,80 [0,40; 7,40] (n=18)	1.3	p>0,05
IL-4 (сыворотка), пг/мл	5,03 \pm 3,35, 7,40 [0,30; 7,40] (n=21)	4,93 \pm 3,70, 7,40 [0,40; 7,40] (n=15)	1.3	p>0,05
IL-13 (ротовая жидкость), пг/мл	3,20 \pm 0,48, 3,30 [2,60; 3,70] (n=21)	3,13 \pm 0,52, 3,10 [2,60; 3,70] (n=18)	1.5	p>0,05
IL-13 (сыворотка), пг/мл	2,97 \pm 0,52, 2,60 [2,60; 3,70] (n=12)	3,04 \pm 0,53, 2,60 [2,60; 3,70] (n=15)	1.5	p>0,05
Эотаксин (ротовая жидкость), пг/мл	0,48 \pm 0,24, 0,60 [0,60; 0,60] (n=10)	0,23 \pm 0,29, 0,00 [0,00; 0,60] (n=10)	<2.5	p>0,05
Эотаксин (сыворотка), пг/мл	13,81 \pm 13,09, 11,85 [4,35; 15,49] (n=8)	10,74 \pm 12,14, 6,55 [3,95; 10,25] (n=7)	<2.5	p>0,05

Примечание: различия между исследуемыми группами достоверны при p<0,05; ОАС – оральная аллергическая реакция.

Поскольку концентрации цитокинов в крови и тканях могут изменяться под влиянием многих экзогенных и эндогенных факторов и зависят от типа иммунного ответа, было актуальным выявление корреляционных связей. Корреляционный анализ при помощи рангового коэффициента Спирмена был проведён между цитокинами в сыворотке крови и в

ротовой жидкости (IL-4, IL-13, эотаксином) с уровнем триптазы, общего IgE крови, эозинофильным катионным белком, количеством эозинофилов в периферической крови, витамином D, продуктом первых проявлений аллергии (БКМ), появлением симптомов атопического дерматита, употреблением молочных и аминокислотной смесей, возрастом матери, возрастом первого свистящего дыхания у ребенка, возрастом установления БА, молекулами аллергенов (ISAC-112). Важными из установленных корреляционных связей были: высокая положительная связь между эотаксином в ротовой жидкости и триптазой сыворотки крови ($r=0,77$, $p < 0,05$), а также между эозинофильным катионным белком и IL-4 в сыворотке крови ($r=0,72$, $p < 0,05$), свидетельствующие об активности аллергического воспаления не только в ротовой полости детей, но и в крови обследуемых пациентов.

Таким образом, проведенное иммунологическое обследование показало у детей с ОАС достоверное снижение относительного ($p=0,001$) и абсолютного ($p=0,016$) числа лимфоцитов с фенотипом CD3+CD8+ по сравнению с пациентами из группы сравнения. Отсутствие других статистически значимых изменений иммунологических параметров обусловило необходимость поиска математических моделей прогноза формирования ОАС у пациентов.

4.5 Линейное уравнение регрессии вероятности формирования локальных проявлений пищевой аллергии

Методом линейной регрессии с пошаговым исключением менее значимых переменных к более значимым было рассчитано линейное уравнение регрессии «вероятности формирования орального аллергического синдрома» «Y» (4.1) с помощью пакета «анализ данных» Excel Windows 10. Акцент был сделан на параметры, доступные для оценки врачом первичного звена. Также было проанализировано более 30 показателей. Получено значимое ($p < 0,0001$) уравнение с коэффициентом множественной корреляции $R=0,90$.

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

$$Y = 0,691 - 0,501 \times A1 - 0,198 \times A2 - 0,122 \times A3 \quad (4.1)$$

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).

Была проанализирована эффективность математической модели прогноза формирования синдрома оральной аллергии у детей из группы с ОАС и у детей без ОАС в соответствии с решающим правилом (табл.4.43).

Таблица 4.43 – Эффективность модели прогноза вероятности формирования орального аллергического синдрома у детей в соответствии с решающим правилом

Прогноз	Группа с ОАС (n=134)	Группа без ОАС (n=50)	Итого
Прогноз верен	126	41	167
Прогноз ошибочен	8	9	17
Итого (чел.)	134	50	184
Прогноз ошибок (%)	5,97	18,00	9,23

Примечание: ОАС – оральный аллергический синдром

Как следует из данных, представленных в таблице 4.42, общий процент ошибок не превышал 10,0%, а, следовательно, эффективность математической модели прогноза формирования орального аллергического синдрома составила 90,0%.

Резюме

На основании сведений, полученных от родителей, данных из «Истории развития ребенка» ф.112/у, результатов общеклинических обследований появилась возможность составить клинический «портрет» пациента с оральным аллергическим синдромом. Дети с ОАС имеют ряд неблагоприятных факторов, способных программировать и формировать atopическое заболевание с локальными проявлениями пищевой аллергии на растительную пищу. Рисками формирования у пациента локальных проявлений ПА являются: АБКМ (ОШ 2,19; 95% ДИ [1,11; 4,30], $p < 0,0333$), клиническая необходимость вскармливания ВГС (ОШ 4,97; 95% ДИ [1,13; 21,93], $p < 0,0378$), аллергия на яблоко в раннем детском возрасте (ОШ 3,32; 95% ДИ [1,38; 7,9535], $p < 0,0090$), аллергия на свежие фрукты в раннем детском возрасте (ОШ 3,26; 95% ДИ [1,57; 6,78], $p < 0,0020$), аллергия на орехи на 2-3 годах жизни (ОШ 3,95; 95% ДИ [1,14; 13,68], $p < 0,0369$).

Установлено, что дети с ОАС имели базовой уровень триптазы достоверно выше ($p = 0,023$), чем дети без ОАС, быстрее формировали поливалентную сенсibilизацию (68,00% против 19,00%, $p = 0,001$) и ко-сенсibilизацию (25,37%) к главным специфическим компонентам пищевых продуктов, в том числе к белкам запаса грецкого ореха (Jug r2, $p = 0,01$) и арахиса (Ara h2, $p = 0,01$), к утероглобину кошки (Fel d1) (20,15%, $p = 0,001$), на фоне снижения относительного ($p = 0,001$) и абсолютного количества ($p = 0,016$) CD3+CD8+ лимфоцитов в сыворотке крови. Корреляционный анализ, проведенный при помощи рангового коэффициента Спирмена, выявил по шкале Чеддока у детей с ОАС высокие положительные связи между эотаксином в ротовой жидкости и триптазой ($r = 0,77$, $p < 0,05$) в сыворотке крови; между IL-4 и эозинофильным катионным белком ($r = 0,72$, $p < 0,05$) в сыворотке крови; между молекулой фундука (Cor a1.0401, ISU-E) и молекулой арахиса (Ara h8, ISU-E) ($r = 0,75$, $p < 0,05$); между молекулой фундука (Cor a1.0401, ISU-E) и молекулой персика (Pru p1, ISU-E) ($r = 0,76$, $p < 0,05$); между молекулой персика (Pru p1, ISU-E) и молекулой пыльцы орешника (rCor a 1 0101, ISU-E)

($r=0,86$, $p < 0,05$), между молекулой фундука (Cor a1.0401, ISU-E) и молекулой пыльцы орешника (Cor a1.0101, ISU-E) ($r=0,71$, $p < 0,05$); между молекулой соевых бобов (Gly m4, ISU-E) и молекулой арахиса (Ara h8, ISU-E) ($r=0,71$, $p < 0,05$); между молекулой соевых бобов (Gly m4, ISU-E) и молекулой пыльцы орешника (Cor a1.0101, ISU-E) ($r=0,75$, $p < 0,05$); между молекулами арахиса (между Ara h1, ISU-E и Ara h6, ISU-E ($r=1,00$, $p < 0,05$); между Ara h2, ISU-E и Ara h6, ISU-E ($r=0,73$, $p < 0,05$)). Рассчитанное линейное уравнение регрессии «вероятности формирования орального аллергического синдрома» показало эффективность прогноза математической модели до 90,0%.

ГЛАВА 5. КЛИНИКО-АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ ИЗ ГРУППЫ С СИСТЕМНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Анафилаксия – это системная реакция гиперчувствительности, характеризующаяся быстрым началом и проявлениями со стороны дыхательных путей и/или гемодинамики потенциально угрожающая жизни [7; 377]. Показано, что в детском возрасте наиболее часто именно продукты питания становятся причиной развития ПА и ПАН [157; 158; 160].

В соответствии с дизайном и поставленной третьей задачей исследования была сформирована группа детей, перенёсших системные реакции на пищу - ПАН. Они вошли в основную группу исследования (n=76) 45 мальчиков и 31 девочка в возрасте от 6 месяцев до 16 лет, средний возраст – $5,12 \pm 3,74$ лет ($M \pm \sigma$) (рис. 5.1).

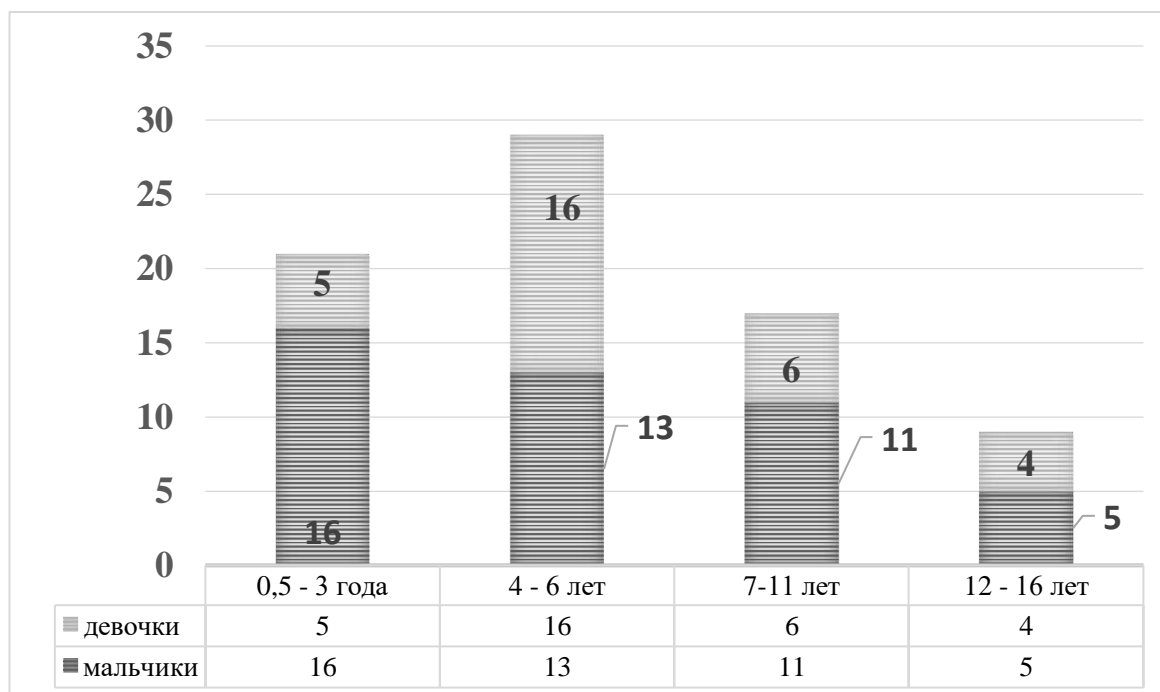


Рисунок 5.1 – Распределение больных по полу и возрасту в основной группе с системными проявлениями пищевой аллергии (n=76).

По оси абсцисс – возраст детей. По оси ординат – число пациентов в данном возрастном диапазоне.

Группой сравнения стали дети (n=134) 75 мальчиков и 59 девочек в возрасте от 5 до 16 лет, средний возраст ($M \pm \sigma$) – $7,18 \pm 2,52$ лет, имеющие локальные проявления ПА, то есть ОАС, на различные фрукты, овощи, орехи, с подтвержденной сенсibilизацией к молекуле березы Bet v1 (рис.5.2), которые были описаны в главе 4.

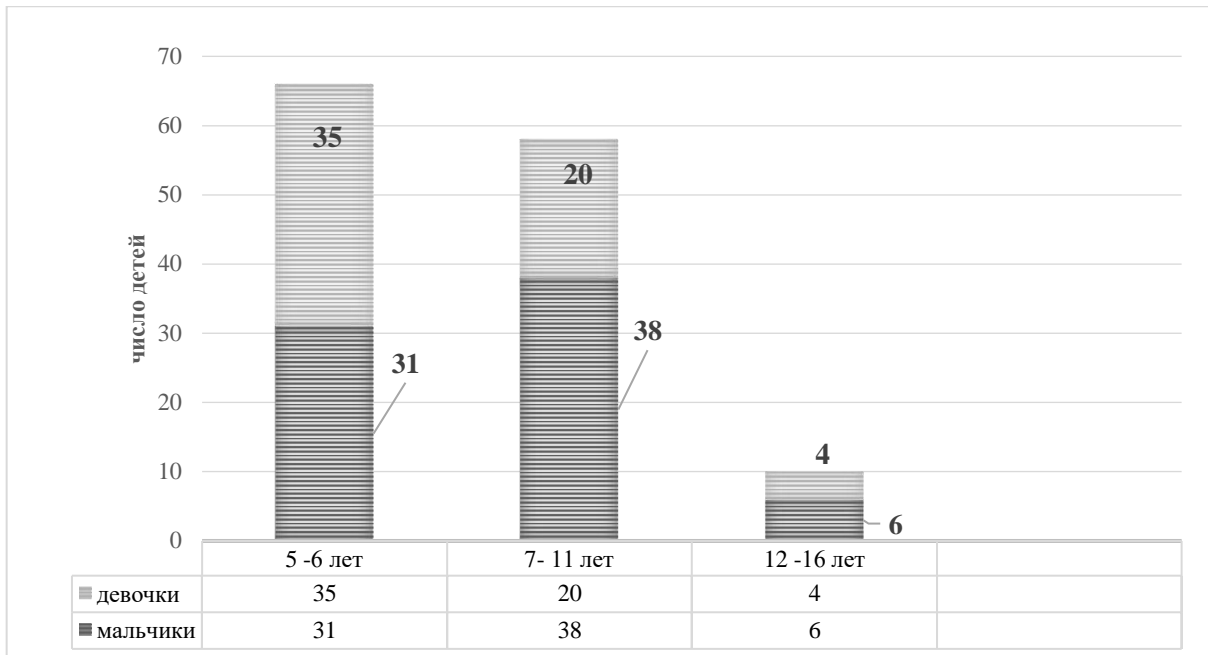


Рисунок 5.2 – Распределение больных по полу и возрасту в группе с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа сравнения, n=134).
По оси абсцисс – возраст детей. По оси ординат – число пациентов в данном возрастном диапазоне.

Возраст детей в обеих группах достоверно не различался ($p=0,188$). Статистически значимых различий в группах по полу пациентов также установлено не было (табл. 5.1).

Таблица 5.1– Распределение детей по полу в основной группе детей с системными проявлениями пищевой аллергии (группа с ПАН) и в группе детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) (n=210)

Гендерные различия	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	абс.	%	абс.	%	
Мужской пол	45	59,21	75	55,97	0,756
Женский пол	31	40,79	59	44,03	0,756

Примечание: различия между исследуемыми группами достоверны при $p<0,05$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральная аллергическая реакция.

5.1 Анамнез жизни и развития заболевания в группе детей с системными проявлениями пищевой аллергии

В ходе углубленного анализа первичной документации «Истории развития ребенка» ф.112/у, анкетирования и интервьюирования родителей нами были изучены причины и триггеры, которые способствуют формированию ПАН у детей и возрастные особенности их возникновения. Изучались наследственные факторы (наличие атопических заболеваний у взрослых родственников и сибсов детей (БА, АтД, АР, острых аллергических реакций на пищевые продукты), анализировались сведения о возрасте родителей и их здоровье на момент рождения ребенка, данные акушерско-гинекологического анамнеза, течение беременности и

родов у матерей, антропометрические показатели при рождении и состояние здоровья на первом году жизни, характер вскармливания, наличие симптомов АтД и ГПА, последовательность и сроки введения смесей, прикормов и их переносимость, а также особенности питания, физического развития и состояния здоровья в дальнейшем.

В процессе сбора информации изучались фоновые и сопутствующие заболевания, наличие сопутствующей патологии на момент обследования. Учитывалась назначаемая терапия, её эффективность, число вызовов СМП, число госпитализаций в педиатрические стационары и число госпитализаций в ОРИТ.

Важным фактором формирования atopических заболеваний является генетическая предрасположенность к atopии. Более высокой отягощённой наследственности по atopии в группе детей с ПАН зарегистрировать не удалось: 88,16% против 90,30% в сравнении с детьми с локальными проявлениями (табл. 5.2) ($p=0,801$).

Таблица 5.2 - Наследственность по atopическим заболеваниям в основной группе с системными проявлениями пищевой аллергии (группа с ПАН) и в группе детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) ($n=210$)

Наследственность	Группа с ПАН ($n=76$)		Группа с ОАС ($n=134$)		p
	абс.	%	абс.	%	
Отягощена по atopии:	67	88,16	121	90,30	0,801
БА	12	15,79	34	25,37	0,150
АтД	15	19,74	15	11,19	0,135
круглогодичный АР	19	25,00	39	29,10	0,632
сезонный АР	26	34,21	47	35,07	1,000
Не отягощена по atopии	9	11,84	13	9,70	0,801

Примечание: различия между исследуемыми группами достоверны при $p<0,05$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральная аллергический синдром, БА – бронхиальная астма; АтД – atopический дерматит; АР – аллергический ринит

Как видно из таблицы 5.2, отягощённая наследственность по отдельным заболеваниям между группами также не различалась, $p>0,05$ (табл.5.2).

При изучении atopических заболеваний у братьев и сестёр выявлено, что сибсы были здоровы только у 10,53% пациентов с ПАН (89,47% братьев и сестер имели atopические заболевания), что было достоверно меньше, чем число здоровых сибсов у детей с ОАС – 33,58% ($n=45$) ($p=0,000$) (табл.5.3).

Таблица 5.3 – Аллергические заболевания у сибсов детей основной группы с системными проявлениями пищевой аллергии (группа с ПАН) и у сибсов детей в группе с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) (n=210)

Заболевания	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	абс.	%	абс.	%	
Сибсы здоровы	8	10,53	45	33,58	0,000**
Аллергические заболевания у сибсов	32	42,11	44	32,84	0,233
БА у сибсов	10	13,16	8	5,97	0,126
АтД у сибсов	8	10,53	11	8,21	0,755
Другие аллергические заболевания	1	1,32	14	10,45	1,000
Поллиноз у сибсов	13	17,11	11	8,21	0,085
Один в семье	36	47,37	45	33,58	0,068

Примечание: ** – различия между исследуемыми группами достоверны, $p < 0,01$;
ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральная аллергический синдром.

Из выше представленной таблицы видно, что по заболеваниям у сибсов достоверных различий в группах установить не удалось ($p > 0,05$).

Были изучены особенности беременностей и родов у матерей. Отягощенный акушерский анамнез был зарегистрирован у 36,84% (n=28) и 26,12% (n=35) женщин в группах, соответственно ($p = 0,141$) (рис 5.3).

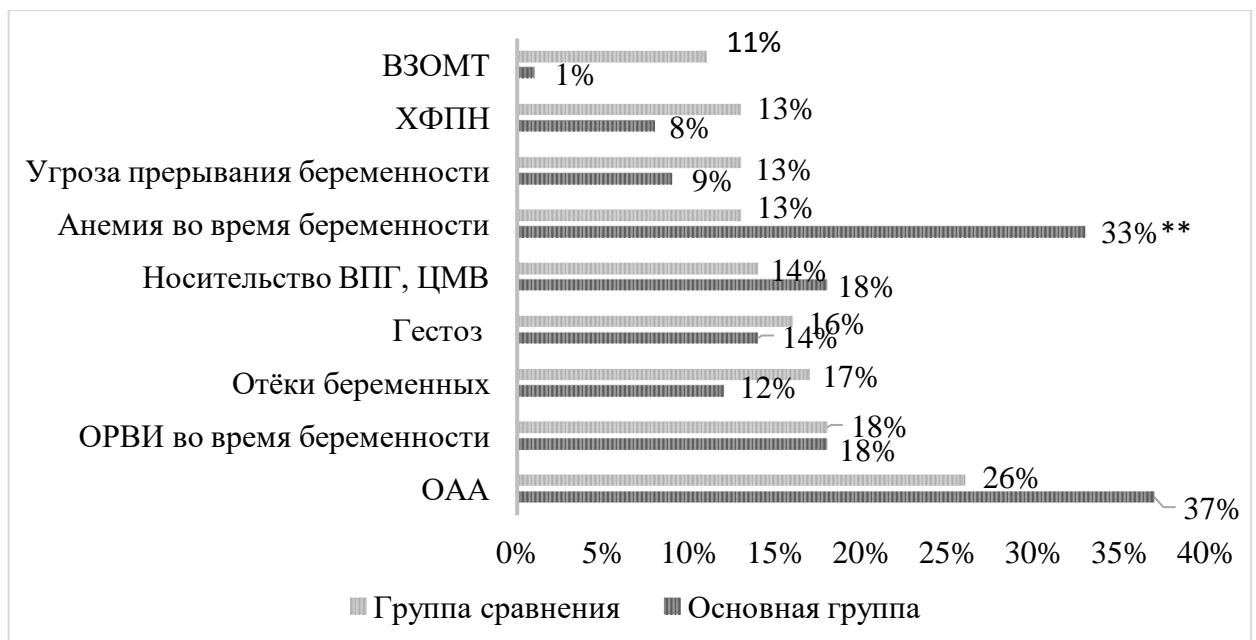


Рисунок 5.3 – Патология беременности у матерей детей с системными проявлениями пищевой аллергии (основная группа, n=76) и у матерей детей в группе с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа сравнения, n=134), ** $p < 0,01$.

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ХФПН – хроническая фетопланцентарная недостаточность

ВПГ – вирус простого герпеса

ЦМВ – цитомегаловирус

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОАА - отягощенный акушерский анамнез

На представленном рисунке 5.3 видно, что воспалительные заболевания органов малого таза ($p=0,102$), хроническую фетопланцентарную недостаточность ($p=0,402$), угрозу прерывания беременности ($p=0,493$), носительство ВПГ и ЦМВ ($p=0,406$), гестоз ($p=0,974$), отёки беременных ($p=0,482$), острые респираторные вирусные инфекции во время беременности ($p=1,000$) имели женщины обеих групп. Достоверные различия в группах были установлены только по частоте анемии у матерей во время беременности: у 32,89% ($n=25$) основной группы и 13,43% ($n=18$) у матерей группы сравнения, $p=0,001$. Известен факт, что анемия матери во время беременности влияет на здоровье ребенка и формирование у него бронхолёгочной патологии [87].

Оказалось, что возраст матерей во время беременности в основной группе детей был от 18 до 46 лет, что в среднем составило ($M\pm\sigma$, Me [Q1; Q3]): 29,84 \pm 5,21, 29 [25,00; 34,00] лет и статистически различалось с возрастом матерей группы сравнения от 17 до 38 лет ($M\pm\sigma$, Me [Q1; Q3]): 27,99 \pm 4,32, 27 [25,00; 30,75], $p=0,010$. В этой связи более старший возраст матери при возникновении беременности стоит рассматривать, как фактор риска формирования не только атопии у ребенка, но и тяжёлых реакций на пищевые продукты в дальнейшем.

Основная часть детей в обеих группах были рождены от первой беременности и первых родов: 40,79% и 60,53% в основной группе, 43,28% и 62,69% в группе сравнения, соответственно, $p=0,836$ и $p=0,831$, что достоверно не различалось (табл. 5.4). Следовательно, порядковый номер беременности и родов на формирование ПАН не влиял.

Таблица 5.4 – Порядковый номер беременности и родов при рождении детей основной группы с системными проявлениями пищевой аллергии (группа с ПАН) и в группе детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) ($n=210$)

Номер	Группа с ПАН ($n=76$)		Группа с ОАС ($n=134$)		p
	абс.	%	абс.	%	
<i>Порядковый номер беременности</i>					
Первая	31	40,79	58	43,28	0,837
Вторая	27	35,53	37	27,61	0,298
Третья и выше	18	23,68	39	29,11	0,492
<i>Порядковый номер родов</i>					
Первые	46	60,53	84	62,69	0,871
Вторые	25	32,89	46	34,33	0,953
Третьи и последующие	5	6,58	4	2,99	0,378
<i>Способ родоразрешения</i>					
Самостоятельные	36	47,37	86	64,18	0,026*
Кесарево сечение	40	52,63	48	35,82	0,026*

Примечание: * – различия между исследуемыми группами достоверны, $p < 0,05$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральный аллергический синдром.

Из таблицы 5.4 видно, что по способу родоразрешения также были выявлены достоверные различия в группах: 52,63% детей основной группы были рождены с помощью кесарева сечения, что было достоверно чаще, чем число детей, рождённых оперативным путём в группе сравнения – 35,82%, $p = 0,026$. Известно, что родоразрешение кесаревым сечением является прогностически неблагоприятным фактором в плане риска формирования атопических заболеваний в дальнейшем [9]. При этом родоразрешение у матерей основной группы происходило несколько раньше, чем у матерей группы сравнения: на $38,53 \pm 2,36$ неделе гестации и на $39,22 \pm 1,28$ неделях, соответственно ($p = 0,056$).

В группе детей с ПАН доношенными родились 86,84% ($n=66$) детей, а в группе сравнения 94,78% ($n=124$) пациентов, $p = 0,269$. Масса тела ($M \pm \sigma$, Me [Q1; Q3]) при рождении детей основной группы ($n=76$) составила $3361,42 \pm 510,97$ г, 3390 [2972,75; 3665,50], а в группе сравнения ($n=134$) - $3424,42 \pm 438,90$ г, 3370 [3108,75; 3647,50], а рост ($M \pm \sigma$, Me [Q1; Q3]): $51,57 \pm 2,79$, 52,0 [50,00; 53,25] и $51,76 \pm 2,04$ см, 51,5 [50,00; 53,00], соответственно, что было статистически не значимым ($p = 0,347$ и $p = 0,561$, соответственно).

Было установлено, что у 11,84% ($n=9$) детей основной группы и у 14,18% ($n=19$) детей группы сравнения масса при рождении была более 3,9 кг, достоверных различий по массе у крупновесных детей в группах зафиксировать также не удалось ($p = 0,789$). Следовательно, по антропометрическим показателям при рождении не установлено факторов, способствующих развитию ПАН.

По шкале Апгар дети в группах также достоверно не отличались: балл Апгар выше 7 был у 80,2% ($n=61$) пациентов основной группы и у 83,64% ($n=112$) пациентов группы сравнения ($p = 0,676$).

Важность заселения кишечника новорожденного ребенка материнской микробиотой и необходимость прикладывания к материнской груди в родильном зале поддерживается в медицинском сообществе и обществом в целом. Дети из основной группы были приложены к груди матери сразу после рождения в 53,95% ($n=41$), а в группе сравнения – в 67,16% ($n=90$) случаев, что не было статистически значимым ($p = 0,080$).

Различные патологические отклонения в здоровье детей были отражены в выписках детей из родильного дома и представлены на рисунке 5.4.

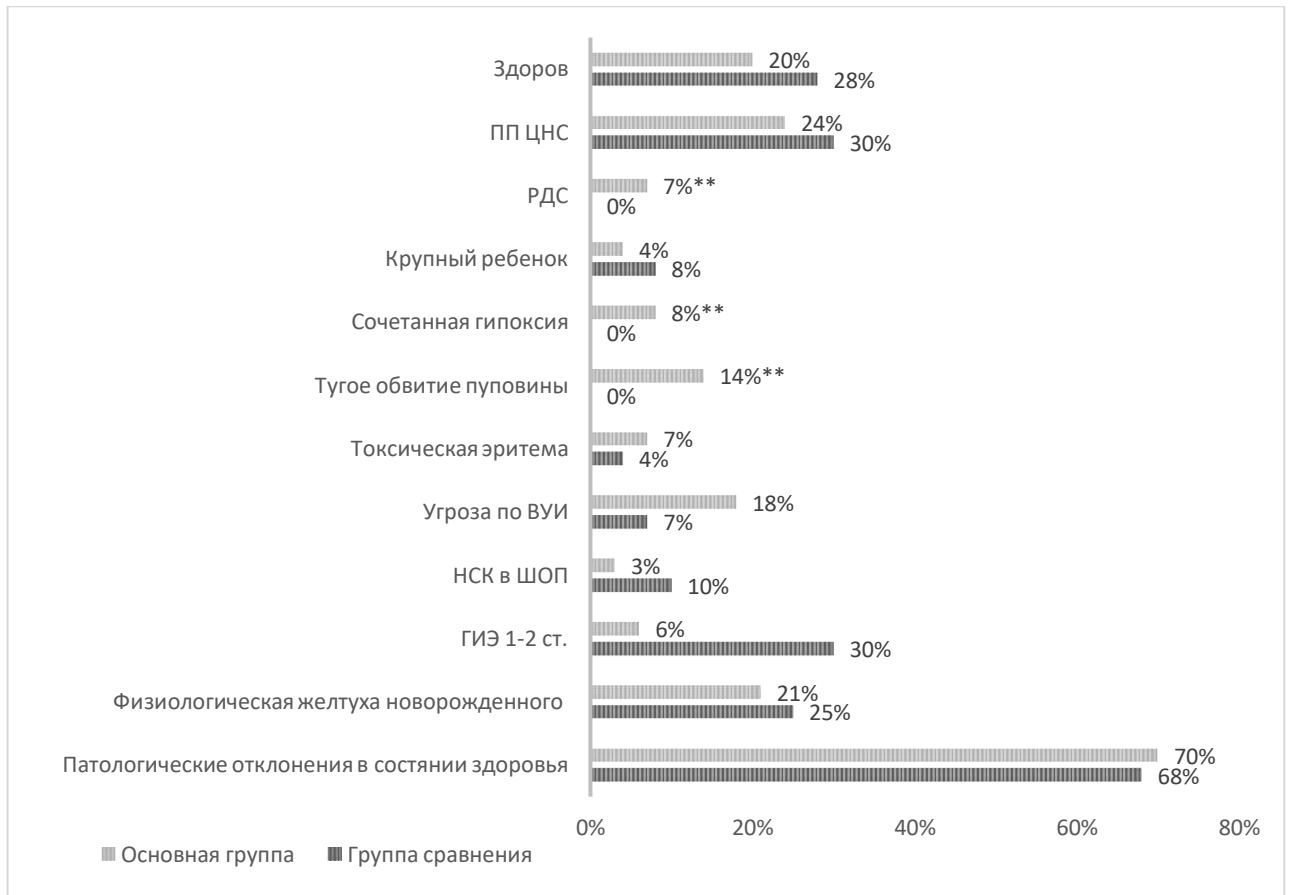


Рисунок 5.4 – Патологические состояния в здоровье детей, зафиксированные в выписках из родильного дома в группе с ПАН (основная группа, $n=76$) и в группе с ОАС (группа сравнения, $n=134$), $**p < 0,01$.

ПП ЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы

РДС – респираторный дистресс-синдром

ВУИ – внутриутробное инфицирование

НСК в ШОП – нарушение спинального кровообращения в шейном отделе позвоночника

ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия

Из рисунка 5.4 следует, что удалось зафиксировать достоверные различия в патологических состояниях здоровья детей между группами: по количеству детей с тугим обвитием пуповины 14,47% ($n=11$), сочетанной гипоксией 7,89% ($n=6$) и респираторным дистресс-синдромом 6,58% ($n=5$) в группе детей с ПАН, таких пациентов было достоверно больше, чем в группе детей с локальными проявлениями 0% ($n=0$), 0% ($n=0$) и 0% ($n=0$), соответственно ($p=0,010$). Безусловно, наличие анемии у матерей во время беременности способствовало появлению перечисленных выше патологических состояний у детей.

5.1.1 Анамнез жизни и развития заболевания у детей в период младенчества

Как видно из таблицы 5.5 на грудном вскармливании до 12 месяцев жизни находились 43,42% и 52,24% детей в обеих группах, соответственно ($p=0,278$).

Таблица 5.5 – Характер вскармливания детей на первом году жизни в основной группе с системными проявлениями пищевой аллергии (группа с ПАН) и в группе детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) (n=210)

Характер вскармливания	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	абс.	%	абс.	%	
Грудное вскармливание до 6 месяцев	33	43,42	70	52,24	0,278
Грудное вскармливание до 12 месяцев	43	56,58	64	47,76	0,278
Ранний перевод на искусственное вскармливание	0	0	1	0,75	1,000
Никакие смеси не вводили	23	30,26	70	52,24	0,015*
Хорошая переносимость молочных инстантных смесей	2	2,63	38	28,36	0,000**
Вскармливание ВГС сывороточных белков	5	6,58	23	17,16	0,050*
Вскармливание ВГС казеина	9	11,84	2	1,49	0,002**
Вскармливание аминокислотной смесью	27	35,53	1	0,75	0,000**

Примечание: * – достоверность различий между исследуемыми группами $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральная аллергическая реакция, ВГС – высоко гидролизованная смесь

Продолжительность грудного вскармливания в основной группе была от 6 месяцев до 3 лет, что в усреднённых значениях ($M \pm \sigma$) и медиана ($Me [Q1; Q3]$) составили: $12,47 \pm 8,88$ и $10,22 [4,00; 20,00]$ месяцев, а в группе сравнения от 4 месяцев до 3 лет: $10,95 \pm 7,32$ и $10,00 [6,00; 15,00]$, соответственно ($p=0,184$).

В силу разных причин (ухудшение состояние здоровья матери после родов 2,63% (n=2), гипогалактия 6,58% (n=5), недостаточной прибавки ребенка в весе 6,58% (n=5)) в группе детей с системными проявлениями ПА у некоторых пациентов были введены молочные адаптированные смеси. В группе сравнения подобные проблемы выявлялись у 2,99% (n=4), у 3,73% (n=5) и у 4,45% (n=6) семей, соответственно, что статистически не было достоверным. Однако, только 2,63% детей из группы с ПАН смогли без патологических реакций употреблять инстантную молочную смесь, что было достоверно меньше, чем в группе детей с локальными проявлениями ПА, где молочные смеси смогли усваивать 28,36% пациентов, $p=0,000$ (табл. 5.5 и табл.5.6).

Таблица 5.6– Переносимость смесей на коровьем/козьем молоке в основной группе детей с системными проявлениями пищевой аллергии (группа с ПАН) и в группе детей с локальными проявлениями (группа с ОАС) (n=210)

Переносимость молочных инстантных смесей и реакции на них	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	абс.	%	абс.	%	
Хорошая переносимость молочных инстантных смесей	2	2,63	38	28,36	0,000**
Плохая переносимость любых молочных смесей	51	67,11	31	23,13	0,000**
Плохая переносимость смеси на коровьем молоке	42	55,26	26	19,40	0,000**
Плохая переносимость смеси на козьем молоке	9	11,84	5	3,73	0,048*
Первая реакция на молочную смесь в роддоме	7	9,21	0	0	0,002**
Покраснение и высыпания на молочную смесь	4	5,26	5	3,73	0,726
Поперхивание и рвота на молочную смесь	4	2,99	0	0	0,016**
Колики на молочную смесь	4	5,26	8	5,97	1,000
Беспокойный сон на молочную смесь	1	1,32	7	5,22	0,263
Неустойчивый стул на молочную смесь	1	1,32	5	3,73	0,421
Запоры на молочную смесь	1	1,32	6	4,48	0,426
Острая крапивница на молочную смесь	5	6,58	0	0	0,011*
Пищевая анафилаксия: РКС, АО, БОС на молочную смесь	7	9,21	0	0	0,002**

Примечание: * – достоверность различий между исследуемыми группами $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральный аллергический синдром, РКС–риноконъюнктивальный синдром, АО – ангиоотёк, БОС–бронхообструктивный синдром

Из таблицы табл.5.6 видно, что реакции пациентов на введение смесей на коровьем/козьем молоке в основной группе пациентов с системными проявлениями ПА были различные: от неустойчивого стула до симптомов ПАН. Аллергические реакции на молочные смеси дети из группы с ПАН развивали уже в родильном доме - 9,21% против 0% в группе сравнения ($p=0,002$), что указывало на то, что сенсibilизация к белкам коровьего молока у этих детей сформировалась внутриутробно. Реакции у пациентов возникали как на смеси на коровьем молоке, так и на смеси на козьем молоке, и встречались достоверно чаще, чем в группе детей с локальными проявлениями, $p=0,000$ и $p=0,048$, соответственно. Поперхивание и рвота ($p=0,016$), острая крапивница ($p=0,011$) и симптомы ПАН на молочную смесь ($p=0,002$) развивались у детей из группы с ПАН достоверно чаще, чем у детей с ОАС.

Из-за возникновения острых аллергических реакций (в том числе и ПАН) на ведение молочных смесей, формирования симптомов АтД и ГПА некоторых детей возвращали на

грудное вскармливание с обязательным соблюдением матерью безмолочной диеты или переводили на другие смеси (табл. 5.7) и лечебные формулы (табл. 5.8, табл. 5.9, табл. 5.10).

Таблица 5.7 – Переносимость смесей частичного гидролиза молочного белка в группе детей с системными проявлениями пищевой аллергии (группа с ПАН) и в группе детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) (n=210)

Смеси частичного гидролиза молочного белка	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	абс.	%	абс.	%	
Данную группу смесей не вводили	58	76,32	103	76,87	1,000
Хорошая переносимость	0	0	3	2,24	0,555
Плохая переносимость	18	23,68	28	20,90	0,767
Формирование АтД	8	10,53	10	7,46	0,452
Боль в животе, слизь в стуле	2	2,63	8	5,97	0,335
Запоры	3	3,95	5	3,73	1,000
Колики	2	2,63	5	3,73	1,000
Пищевая анафилаксия: РКС, АО, БОС	1	1,32	0	0	-

Примечание: достоверность различий между исследуемыми группами при $p < 0,05$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральная аллергический синдром, РКС – риноконъюнктивальный синдром, АО – ангиоотёк, БОС – бронхообструктивный синдром

Как видно из таблицы 5.7, у детей обеих групп была плохая переносимость смесей частичного гидролиза, поскольку данные смеси не являются лечебными, а содержат достаточно крупные пептидные цепочки и способны вызывать проявления ПА у сенсibilизированных к БКМ детей. В этой связи перевод больных на смеси высокого гидролиза (ВГС) молочного белка был необходимым. Однако эти лечебные формулы получали только 6,58% пациентов из группы с системными проявлениями, что было достоверно меньше, чем в группе детей с локальными проявлениями 17,16% ($p = 0,050$), (табл. 5.8).

Таблица 5.8 – Частота употребления и переносимость смесей высокого гидролиза сывороточных белков в группе детей с системными проявлениями пищевой аллергии (группа с ПАН) и в группе детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) (n=210)

Смеси высокого гидролиза сывороточного белка	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	абс.	%	абс.	%	
Данную группу смесей не вводили	54	71,05	108	80,60	0,158
Хорошая переносимость	5	6,58	23	17,16	0,035*
Плохая переносимость	17	22,37	3	2,24	0,000**
Симптомы АтД	10	13,16	2	1,49	0,001**
Острая крапивница	2	2,63	0	0	1,000
Ангиоотёк	1	1,32	0	0	1,000

Смеси высокого гидролиза сывороточного белка	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	абс.	%	абс.	%	
Пищевая анафилаксия: РКС, АО, БОС	2	2,63	0	0	1,000
Диарея	1	1,32	1	0,75	1,000
Отсутствие прибавки массы тела	1	1,32	0	0	-

Примечание: * – достоверность различий между исследуемыми группами $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральная аллергический синдром, РКС – риноконъюнктивальный синдром, АО – ангиоотёк, БОС – бронхообструктивный синдром.

Как видно из таблицы 5.8, плохая переносимость ВГС сывороточных белков наблюдалась у 22,37% детей с системными проявлениями ПА и только у 2,24% с локальными проявлениями ($p=0,000$), что стало причиной перехода на смеси ВГС казеина и аминокислотные формулы (табл.5.9, табл. 5.10).

Таблица 5.9 – Частота употребления и переносимость смесей ВГС казеина в группе детей с системными проявлениями пищевой аллергии (группа с ПАН) и в группе детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) (n=210)

Смеси высокого гидролиза казеина	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	абс.	%	абс.	%	
Данную группу смесей не вводили	64	84,21	131	97,76	0,001**
Хорошая переносимость	9	11,84	2	1,49	0,002**
Плохая переносимость	3	3,95	1	0,75	0,136
Симптомы АтД	1	1,32	1	0,75	1,000
Диарея	1	1,32	0	0	-
Отсутствие прибавки массы тела	1	1,32	0	0	-

Примечание: достоверность различий между исследуемыми группами при $p < 0,05$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральная аллергический синдром.

Необходимо отметить, что симптомы ПАН стали причиной более частого назначения детям основной группы аминокислотных смесей (АКС) (табл. 5.10).

Таблица 5.10 – Частота употребления аминокислотных смесей в группе детей с системными проявлениями пищевой аллергии (группа с ПАН) и в группе детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) (n=210)

Применение аминокислотных смесей	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	абс.	%	абс.	%	
Данную группу смесей не вводили	49	64,47	133	99,25	0,000**
Получали АКС	27	35,53	1	0,75	0,000**

Примечание: ** – достоверность различий между исследуемыми группами, $p < 0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральная аллергический синдром, АКС – аминокислотные смеси

Как следует из таблицы 5.10, АКС получала треть детей из группы с ПАН (35,53%), что было достоверно чаще, чем в группе детей с ОАС (0,75%), $p=0,000$.

Формирование АтД у детей в обеих группах происходило с 1-го до 12-го месяцев жизни, составляя в среднем значении медианы (Me [Q1; Q3]) у детей из группы с системными проявлениями - 3,62 [1,50; 6,00] месяцев, а у детей группы с локальными проявлениями - 3,00 [0,25; 6,00] месяцев, $p=0,554$. Нами были выявлены достоверные различия в сравниваемых группах по тяжести течения и по площади поражения кожи у детей при АтД (табл. 5.11).

Таблица 5.11 – Тяжесть течения и распространенность АтД у детей в группе с системными проявлениями (группа с ПАН) и в группе детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) на первом году жизни (n=210)

Клинические проявления АтД	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	абс.	%	абс.	%	
Симптомы АтД (всего)	58	76,32	96	71,64	0,215
Ограниченный вариант, легкое течение	37	48,68	79	58,96	0,507
Диссеминированный, среднетяжелое течение	18	23,68	15	11,19	0,028*
Диффузный, тяжелое течение	3	3,95	2	1,49	0,355

Примечание: * – достоверность различий между исследуемыми группами, $p<0,05$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральная аллергическая реакция, АтД – атопический дерматит

Ограниченный с лёгким течением АтД был у 48,68% (n=37) детей из группы с системными проявлениями и 58,96% (79) детей из группы с локальными проявлениями, $p=0,215$; диффузный с тяжёлым течением – у 3,95% (n=3) и 1,49% (n=2), соответственно, $p=0,35$. Диссеминированный АтД со среднетяжёлым течением в группе детей с системными проявлениями имел место у 23,68% (n=18), в то время как у больных из группы с локальными проявлениями только у 11,19% (n=15), $p=0,028$.

У большинства детей на фоне АБКМ кроме симптомов АтД наблюдались различные нарушения со стороны органов пищеварения. Формирование гастроинтестинальных нарушений было неразрывно связано с употреблением матерью молочных продуктов или введением молочных смесей детям. Ослабление, а затем и полное купирование симптомов ГПА происходило при соблюдении матерью безмолочной диеты или при введении ребенку ВГС или аминокислотных смесей. Были установлены достоверные различия в симптомах ГПА на первом году жизни в исследуемых группах детей (табл. 5.12).

Таблица 5.12 - Клиника ГПА у детей в группе с системными проявлениями пищевой аллергии (группа с ПАН) и в группе детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) на первом году жизни (n=210)

Клинические проявления	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	абс	%	абс.	%	
Диагностирована ГПА	58	76,32	58	43,28	0,000**
Лактазная недостаточность (вторичная)	52	68,42	50	37,31	0,000**
Любые изменения характера стула	52	68,42	67	50,00	0,015*
Разжиженный стул	43	56,58	46	34,33	0,001**
Запоры	9	11,84	30	22,39	0,406
Неустойчивый стул с чередованием диареи и запоров	58	76,31	44	32,84	0,000**
Учащённый стул	23	30,26	14	10,45	0,001**
Патологические примеси, прожилки крови, слизь	15	19,73	14	10,44	0,096
Неукротимые колики	23	30,26	7	5,22	0,000**

Примечание: * – достоверность различий между исследуемыми группами $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральный аллергический синдром, ГПА – гастроинтестинальная пищевая аллергия

Из таблицы 5.12 видно, что дети с системными проявлениями ПА достоверно чаще имели ГПА (76,32%), чем дети с локальными проявлениями – 43,28%, $p=0,000$. Симптомы ГПА проявлялись разнообразными изменениями характера стула ($p=0,015$), коликами ($p=0,000$), проявлениями вторичной лактазной недостаточности ($p=0,000$) и другими нарушениями, представленными в таблице 5.12.

При анализе пищевых аллергенов, влиявших на возникновение, а затем и на усиление симптомов АтД и ГПА у детей, находившихся как на грудном (употребление данных продуктов матерью), так и на смешанном вскармливании, первоочередное место заняли БКМ (96,05% и 52,90%, соответственно, $p=0,000$) (табл. 5.13).

Таблица 5.13 – Пищевые продукты, влиявшие на возникновение и усиление симптомов АтД и ГПА у детей в группе с системными проявлениями пищевой аллергии (группа с ПАН) и в группе детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) в период младенчества (n=210)

Продукт	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	абс.	%	абс.	%	
Белки коровьего молока	73	96,05	71	52,99	0,000**
Куриное яйцо	3	3,95	10	7,46	0,473
Злаки	3	3,95	4	2,99	0,705
Грецкий орех	2	2,63	0	0	-

Продукт	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	абс.	%	абс.	%	
Орехи	2	2,63	6	4,48	0,714
Рыба	6	7,89	2	1,46	0,028*
Некоторые свежие фрукты (яблоки) и овощи	2	2,63	15	11,19	0,034*

Примечание: * – достоверность различий между исследуемыми группами $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральный аллергический синдром.

Как видно из таблицы 5.13, протеины БКМ были повинны в проявлениях АтД, ГПА и ПАН. Диагностика АБКМ проводилась с помощью оценочной таблицы CoMiss [Приложение Б]. При клинических симптомах ≥ 12 по шкале CoMiss ПА к БКМ была высоко вероятна. У детей из группы с системными проявлениями ПА балл CoMiss был $26,08 \pm 6,06$, что достоверно превышало балл CoMiss в группе детей с локальными проявлениями ПА – $14,97 \pm 2,12$, **$p=0,024$** .

Установлено, что дети обеих групп значимо реже, чем на БКМ, реагировали на куриное яйцо – в 3,95% и 7,46% ($p=0,473$), а также на глютен 3,95% и 2,99%, соответственно ($p=0,705$), и другие продукты, **$p=0,000$** .

Важно заметить, что у только 2,63% детей из группы с системными проявлениями ПА на первом году жизни имелись аллергические реакции на сырые фрукты (яблоки, груши, персики и другие) и овощи, что было достоверно реже, чем в группе пациентов с локальными проявлениями перекрестной ПА – 11,19%, где обострение кожных и гастроинтестинальных симптомов вызывали растительные продукты (табл.5.13), пептиды которых, являются перекрестными с мажорным аллергеном березы (**$p=0,000$**).

Доказательством того, что дети на первом году жизни имели симптомы IgE-зависимой ПА, стали результаты аллергологических исследований в «Историях развития» детей (ф.112/у). Все аллергологические обследования, имевшиеся в картах пациентов, были сделаны методом иммуноферментного анализа и представлены в таблице 5.14.

Таблица 5.14 – Уровень специфических IgE антител (МЕ/ml) к пищевым продуктам на первом году жизни у детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии при референсном значении нормы $< 0,35$ МЕ/ml, (Ме [Q1; Q3])

Аллерген	Группа с ПАН		Группа с ОАС		p
	n	уровень [Q1; Q3] ↑	n	уровень [Q1; Q3] ↑	
Коровье молоко	n=29	2,12 [0,63; 32,96] ↑	n=26	1,09 [0,45; 2,09] ↑	0,047*
Альфа - лактальбумин	n=30	5,52 [0,74; 36,63] ↑	n = 19	0,96 [0; 1,82] ↑	0,041*
Бета- лактоглобулин	n=30	0,42 [0,00; 8,83] ↑	n = 19	0 [0,00; 0,72] ↑	0,074

Аллерген	Группа с ПАН		Группа с ОАС		p
Казеин	n=34	0,77 [0,00; 11,19] ↑	n = 20	0,42 [0; 0,70] ↑	0,206
Бычий сывороточный альбумин	n=26	0,03 [0,00; 0,13]	n = 20	0 [0,00; 0,00]	0,777
Белок куриного яйца	n=19	2,84 [0,63; 13,38] ↑	n = 52	0 [0,00; 0,37]	0,049*
Желток куриного яйца	n=26	1,23 [0,00; 5,65] ↑	n = 50	0 [0,00; 0,00]	0,000**
Овомукоид куриного яйца	n=20	0,67 [0,00; 3,13] ↑	n = 40	0 [0,00; 0,00]	0,014*
Овальбумин куриного яйца	n=26	1,49 [0,00; 8,64] ↑	n=40	0 [0,00; 0,00]	0,022*
Лосось	n=10	0,1 [0,00; 0,9] ↑	n=40	0 [0,00; 0,00]	0,03**
Пшеничная мука	n=21	0,34 [0,00; 2,31] ↑	n = 50	0 [0,00; 0,00]	0,029*
Глиадин/глутен	n=20	0,92 [0,00; 4,84] ↑	n = 50	0 [0,00; 0,00]	0,182
Яблоко	n=30	0,05 [0,00; 0,87] ↑	n=31	2,03[0,39;5,58] ↑	0,042*
Греча	n=20	0,10 [0,00; 0,39]	n=43	0 [0,00; 0,00]	0,000**
Арахис	n=24	1,44 [0,00; 28,81] ↑	n=41	2,02 [0; 4,82] ↑	0,038*

Примечание: * – достоверность различий между исследуемыми группами $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; ↑ – показатель выше референсного значения; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральный аллергический синдром.

Из таблицы 5.14 видно, что у детей основной группы были повышены уровни sIgE к БКМ, куриному яйцу, пшенице, глютену, арахису, а также к отдельным протеинам КМ и куриного яйца в сравнении с референсными значениями, что доказывало факт наличия сенсibilизации у детей к данным пищевым продуктам и объясняло причину появления аллергических реакций на молочные смеси и формирование АтД, ГПА и симптомов ПАН. Более высокий уровень sIgE антител в группе детей с системными проявлениями обуславливал также быстроту наступления аллергических реакций на пищу. У детей с локальными проявлениями достоверно чаще отмечалась сенсibilизация к яблоку по сравнению с группой больных с системными реакциями ($p=0,042$).

Нами была изучена быстрота наступления реакций на поступление пищевого аллергена в организм каждого ребенка на первом году жизни пациентов (табл.5.15).

Таблица 5.15 – Быстрота наступления аллергической реакции при попадании пищевого аллергена у детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии на первом году жизни (n=210)

Реакции	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	абс.	%	абс.	%	
Быстрое (в течение 2 часов)	52	68,42	20	14,92	0,000**
Медленное (через 48 - 72 часа)	18	23,68	114	85,07	0,000**
Смешанное начало (от 24 до 48 часов)	6	7,90	0	0,00	0,002**

Примечание: ** – достоверность различий между исследуемыми группами $p < 0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральная аллергический синдром.

Как видно из таблицы 5.15, у 68,42% детей с системными проявлениями аллергические реакции на случайный или преднамеренный контакт с пищевым аллергеном возникали в течение первых суток (чаще до 2 часов), в то время как у детей с локальными реакциями немедленные симптомы появлялись у меньшего числа пациентов - 14,92% пациентов ($p=0,000$) и реакции на пищевые аллергены чаще носили медленный характер, что было статистически достоверным с группой детей с системными проявлениями, $p=0,000$. Смешанное начало реакций отмечалось только у детей в группе с системными проявлениями пищевой аллергии – 7,90%, $p=0,002$.

Как было замечено ранее, быстрота наступления реакций у детей с системными проявлениями была обусловлена главным образом высокой сенсibilизацией к БКМ. Проявления ПАН в 90% случаев возникали из-за перорального контакта: с молочной смесью (первые дни и далее до 3-6 месяцев), с кефиром, творогом или сыром (7-10 месяцы), с блинами на молоке (7-9 месяцы), с творожным печеньем (8-10 месяцы), после употребления кормящей матерью мороженого или молочных продуктов (в течение всего периода грудного вскармливания высокосенсibilизированных детей). Значимо реже на первом году жизни системные реакции развивались на введение в рацион куриного яйца – 8%, овсяной крупы – 1% или гречи – 1%. Клинические симптомы немедленных аллергических реакций на первом году жизни представлены в таблице 5.16.

Таблица 5.16 – Клинические симптомы аллергической реакции при попадании пищевого аллергена у детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии на первом году жизни (n=210)

Клинические симптомы ПАН	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	абс.	%	абс.	%	
Обострение АД	57	75,00	96	71,64	0,716
ПАН без падения АД: плач, АО, РКС, БОС, крапивница, ринорея, нарушение сознания	44	57,89	0	0	0,000**

Клинические симптомы ПАН	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	абс.	%	абс.	%	
ПАН с падением АД	6	7,89	0	0	0,010**
Разлитая эритема без других симптомов	1	1,32	5	3,73	0,421
Периоральный дерматит без других симптомов	3	3,95	0	0	0,046*
Острая крапивница без других симптомов	12	15,79	1	0,75	0,000**
Острый ангиоотёк локальный без других симптомов	6	7,89	1	0,75	0,010**
Острые колики без других симптомов	3	3,95	6	4,48	1,000
Острая диарея без других симптомов	1	1,32	2	1,49	1,000

Примечание: * – достоверность различий между исследуемыми группами $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральная аллергический синдром, АД – атопический дерматит, АО – ангиоотёк, РКС – риноконъюнктивальный синдром, БОС – бронхообструктивный синдром, АД – артериальное давление.

Как видно из таблицы (табл.5.16), системные тяжёлые реакции уже на первом году жизни переносили 57,89% (n=44) пациентов основной группы, что достоверно отличалось от детей группы сравнения, где таких симптомов не было ни у кого из детей, $p=0,000$. У пациентов с системными проявлениями ПА зафиксировано падение АД у 7,89% пациентов ($p=0,010$), пероральный дерматит – у 3,95% ($p=0,046$), острая аллергическая крапивница – у 15,79% ($p=0,000$) и ангиоотёки – у 7,89%, ($p=0,010$), что было достоверно чаще, чем у детей с локальными симптомами ПА.

При острых аллергических реакциях у детей обеих групп возникала необходимость в приеме антигистаминных препаратов. Как правило, пациентам из группы с системными проявлениями ПА в большом числе случаев требовался вызов бригады СМП и госпитализация. По данным, полученным от родителей, проявления аллергических реакций на первом году жизни удалось купировать антигистаминными препаратами в первые 20 – 30 минут у 14,47% (n=11) детей основной группы; в течение 1 – 2 часов – у 13,16% (n=10); в течение 2 – 4 часов у 3,95% (n=3); до 24 часов – 10,52% (n=8), однако 57,89% (n=44) пациентам при ПА всякий раз требовалась госпитализация, что было значимо чаще, чем в группе сравнения, где госпитализация не требовалась ($p=0,000$).

Для оценки нутритивного статуса в 12 месяцев жизни у детей основной группы и у детей группы сравнения были оценены показатели индекса Z-score (длина к возрасту, массы тела/возрасту и масса тела/длине). У большинства детей показатели Z-score роста находились в пределах ± 2 стандартных отклонений, достоверных различий в группах установить не удалось (табл. 5.17).

Таблица 5.17 – Показатели Z-score у детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии в 12 месяцев жизни пациентов (n=210)

Индекса Z – score	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p	
	абс.	%	абс.	%		
<i>длина относительно возраста</i>						
меньше -2 SDS	2	2,64	2	1,49	> 0,05	
от -2- до -1	9	11,84	14	10,44	0,163	
от -1 до +1	норма	49	64,47	97	72,34	0,298
от +1 до +2		16	21,05	15	11,19	0,083
больше +2 SDS	0	0	6	4,48	> 0,05	
<i>Масса относительно длины</i>						
меньше -2 SDS	2	2,64	1	0,78	> 0,05	
от -2- до -1 SDS	11	14,47	16	11,94	0,117	
от -1 до +1 SDS	54	71,05	100	74,63	0,689	
от +1 до +2 SDS	9	11,84	12	8,96	0,667	
больше +2 SDS	0	0,00	5	3,73	> 0,05	
<i>Масса относительно возраста</i>						
меньше -2 SDS	3	3,95	1	0,78	> 0,05	
от -2- до -1 SDS	12	15,79	9	6,71	0,308	
от -1 до +1 SDS	54	71,05	107	78,10	0,201	
от +1 до +2 SDS	7	9,21	12	8,96	1,000	
больше +2 SDS	0	0	5	3,73	> 0,05	

Примечание: достоверность различий между исследуемыми группами при $p < 0,05$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральный аллергический синдром.

Однако, как видно из таблицы выше, были дети с ПАН и с ОАС, у которых показатели Z-score длина/к возрасту (по 2 ребенка из каждой группы) и масса тела/возрасту был ниже -2SDS (табл. 5.17), что указывало на хроническую недостаточность питания у этих детей на первом году. Только в группе с ОАС были дети, превышавшие +2SDS по росту или показателям массы в 12 месяцев жизни, среди детей с ПАН таких не было.

При анализе первичной документации «Истории развития ребенка» ф.112/у изучались перенесённые на первом году жизни заболевания у детей с системными проявлениями и с локальными проявлениями ПА (табл. 5.18).

Таблица 5.18 – Структура заболеваемости (фоновых заболеваний) детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии на первом году жизни (n=210)

Заболевания	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	абс.	%	абс.	%	
Острые респираторные инфекции (J00, J01, J02, J03, J05, J06)	18	23,68	11	10,45	0,004**
Неуточненное внутриутробное инфицирование (P35.9)	9	11,84	9	6,71	0,308

Заболевания	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	абс.	%	абс.	%	
Перинатальная энцефалопатия (P 91.6, P91.9)	15	19,74	47	35,07	0,029
Транзиторная нейтропения (P61.5)	5	6,58	3	2,23	1,000
Гипоплазия тимуса (Q 89.8)	3	3,95	0	0,00	1,000
Гипогаммаглобулинемия раннего детского возраста (D80.7)	16	21,05	1	0,76	0,000**
Ларингит, трахеит (J04)	17	22,36	21	15,67	0,305

Примечание: ** – достоверность различий между исследуемыми группами $p < 0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральная аллергический синдром.

Как следует из таблицы 5.18, на первом году жизни острые респираторные инфекции и нарушения иммунологического характера в виде транзиторной гипогаммаглобулинемии раннего детского возраста, достоверно чаще были установлены в группе детей с системными проявлениями ПА ($p=0,004$ и $p=0,000$).

5.1.2 Анамнез жизни и динамика развития заболевания у детей в период раннего детского возраста

Из опроса родителей стало известно, что на втором - третьем годах жизни у детей к ранее значимым пищевым аллергенам добавились новые продукты, которые также вызывали острые симптомы ПА, и обострение АтД (табл. 5.19).

Таблица 5.19 – Клинически значимые продукты на втором - третьем годах жизни у детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии (n=210)

Продукты, вызывавшие проявления аллергии	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	абс.	%	абс.	%	
Белки коровьего молока	67	88,16	28	20,90	0,000**
Куриное яйцо	40	52,63	18	23,68	0,000**
Злаки	16	21,05	8	5,97	0,002**
Рыба	8	10,53	9	6,72	0,478
Яблоко	11	14,47	47	35,07	0,002**
Многие свежие фрукты	4	5,26	68	50,75	0,000**
Орехи	7	9,21	27	20,15	0,050*
Груша	3	3,95	16	11,94	0,078
Морковь	5	6,58	13	9,70	0,609

Продукты, вызывавшие проявления аллергии	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	абс.	%	абс.	%	
Персик	2	2,63	12	8,96	0,090
Киви	1	1,32	5	3,73	0,421
Арахис	4	5,26	0	0,00	1,000

Примечание: * – достоверность различий между исследуемыми группами $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральная аллергический синдром.

Как видно из таблицы 5.19, и на втором - третьем годах жизни оставалась актуальной значимость БКМ. Однако важное клиническое значение для детей из группы с системными проявлениями ПА приобрели белки куриного яйца, злаков, рыбы. Были подтверждены статистически значимые различия в частоте реагирования на эти продукты между двумя рассматриваемыми группами: БКМ ($p=0,000$), куриное яйцо ($p=0,000$), злаки ($p=0,002$). В отношении свежих фруктов ($p=0,000$), яблока ($p=0,002$) и орехов ($p=0,050$) число реагирующих детей в группе с системными проявлениями ПА было достоверно меньше, чем в группе детей с локальными проявлениями (табл. 5.19), что доказывает разную значимость животных и растительных групп пищевых аллергенов для детей с системными и локальными проявлениями ПА.

Ниже представлены изменения в переносимости продуктов у детей сравниваемых групп (табл. 5.20)

Таблица 5.20 – Изменения переносимости причинно-значимых продуктов, как аллергенов, в раннем детском возрасте у детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии в сравнении с периодом младенчества (n=210)

Продукты, вызывавшие проявления аллергии и возраст		Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
		абс.	%	абс.	%	
Белки коровьего молока	1 год	73	96,05	71	52,99	0,000**
	2 - 3 год	67	88,16	28**↓	20,90	0,000**
Куриное яйцо	1 год	3	3,95	10	7,46	0,473
	2 - 3 год	40*↑	52,63	18	23,68	0,000**
Злаки	1 год	3	3,95	4	2,99	0,705
	2 - 3 год	16*↑	21,05	8	5,97	0,002**
Рыба	1 год	6	7,89	2	1,49	0,028*
	2 - 3 год	8	10,53	9	6,72	0,478
Орехи	1 год	2	2,63	6	4,48	0,714

Продукты, вызывавшие проявления аллергии и возраст	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	абс.	%	абс.	%	
2 - 3 год	7	9,21	27**↑	20,15	1,000
Многие свежие фрукты	1 год	2	31	23,13	0,000**
2 - 3 год	4	5,26	68**↑	50,75	0,000**

Примечание: * – достоверность различий между исследуемыми группами $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; достоверное увеличение (↑) или снижение (↓) числа детей с аллергией на продукт внутри группы (*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$); ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральная аллергический синдром.

Как следует из представленной выше таблицы (табл. 5.20), на втором - третьем годах жизни достоверно снизилось число детей, реагирующих на БКМ в группе детей с локальными проявлениями ПА ($p=0,000$). Между тем, дети с системными проявлениями ПА достоверно чаще продолжали реагировать на БКМ в раннем детском возрасте и значительно реже формировали толерантность к молочным протеинам, чем дети группы сравнения ($p=0,000$). Значимо чаще дети с ПАН присоединяли аллергию на куриное яйцо ($p=0,000$) и глютен ($p=0,002$), но достоверно реже реагировали на свежие фрукты ($p=0,000$), чем пациенты в группе с ОАС.

По данным литературы известно, что в раннем детском периоде жизни начинается присоединение новых симптомов аллергии за счет расширения чувствительности к спектру респираторных аллергенов [4]. Формирование круглогодичных респираторных симптомов аллергии произошло у детей в обеих изучаемых группах (табл. 5.21), и достоверно не различалось.

Таблица 5.21– Присоединение симптомов круглогодичной респираторной аллергии в раннем детском возрасте у детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии (n=210)

Проявления респираторной аллергии	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	абс.	%	абс.	%	
Симптомы круглогодичного аллергического риноконъюнктивита	59	77,63	104	77,91	0,428
Симптомы круглогодичного аллергического риноконъюнктивита + острой аллергической крапивницы	2	2,63	2	1,49	0,622

Примечание: достоверность различий между исследуемыми группами при $p < 0,05$;

Появление первых симптомов свистящего дыхания происходило раньше у детей с ПАН (табл. 5.22).

Таблица 5.22 – Возраст появления первых симптомов свистящего дыхания и установления диагноза бронхиальной астмы у детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии(месяцы), Ме [Q1; Q3] (n=210)

Показатели	Группа с ПАН (n=76)	Группа с ОАС (n=134)	p
Возраст появления первых симптомов свистящего дыхания (мес.)	11,00 [0;18,00]	24,00 [0,00;39,00]	0,000**
Возраст установления бронхиальной астмы (мес.)	16,00 [0;30,00]	32,00 [0,00; 60,00]	0,005**

Примечание: ** – достоверность различий между исследуемыми группами $p < 0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральный аллергический синдром.

Из таблицы 5.22 следует, что у детей с ПАН достоверно раньше формировались симптомы свистящего дыхания и затем устанавливался диагноз БА, нежели у детей с локальными проявлениями ПА ($p < 0,01$). Симптомы свистящего дыхания по данным из ф.112/у фиксировались у пациентов с системными проявлениями ПА с 2-12 месяцев жизни – 36,84% (n=28), а в группе сравнения на 3-12 месяцах - 8,96% (n=12), **p=0,000**.

Первые симптомы сезонной респираторной аллергии у пациентов с системными проявлениями ПА начинали формироваться на 9 – 24 месяце жизни 15,79% (n=12), на 25 – 36 месяцах – у 19,74% (n=15), на 37 – 48 месяцах – 9,21% (n=7), на 49 – 60 месяце – 5,26% (n=4), а после 60 месяцев – ещё у 5,26% (n=4). Стоит заметить, что сезонная аллергия на цветение березы сформировалась у 55,26% (n=42) детей с системными проявлениями ПА. Не сформировали симптомы поллиноза 44,74% (n=34) пациентов с системными проявлениями ПА.

Оральный аллергический синдром на косточковые фрукты появился у 34,21% (n=26) детей с системными проявлениями ПА, что было достоверно реже, чем в группе детей с локальными проявлениями ПА, где ОАС был у 100% больных, **p=0,000**. Нужно обратить внимание на то, что симптомы сезонной респираторной аллергии дети с системными проявлениями ПА формировали достоверно быстрее, чем дети с локальными проявлениями пищевой аллергии, **p=0,000**. Средний возраст появления первых симптомов сезонного риноконъюнктивита и ОАС в исследуемых группах (месяцы) представлен в таблице 5.23.

Таблица 5.23 – Средний возраст появления первых симптомов сезонного риноконъюнктивита и орального аллергического синдрома у детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии(месяцы), (Ме [Q1; Q3]), (n=210)

Симптомы	Группа с ПАН (n=76)	Группа с ОАС (n=134)	p
Возраст формирования симптомов РКС (мес.), Ме [Q1; Q3]	19,00 [0,00; 36,00]	48,00 [36,00; 60,00]	0,000**
Возраст формирования ОАС (мес.), σ , Ме [Q1; Q3]	0,00 [0,00; 12,00]	48,00 [36,00; 68,00]	0,128

Примечание: **– достоверность различий между исследуемыми группами $p < 0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральный аллергический синдром.

Таким образом, при детальном изучении и сравнительном анализе биологического анамнеза детей с системными проявлениями ПА с группой детей с локальными проявлениями перекрестной ПА были установлены отягощающие факторы, которые способствовали формированию ПАН. Так, для детей с ПАН было характерно: что их сибсы были здоровы в меньшем проценте случаев (10,53%); более старший возраст матерей при рождении детей $29,84 \pm 5,21$ лет; беременность матерей протекала в большом проценте случаев на фоне анемии (32,89%); дети были, нередко, рождены оперативным путем (52,63%) с тугим обвитием пуповины (14,47%) или с сочетанной гипоксией (7,89%) или с респираторным дистресс-синдромом (6,58%); дети не могли переносить БКМ (97,0%) и развивали аллергические симптомы в виде рвоты и поперхивания (2,99%), острой аллергической крапивницы (6,58%) или ПАН (9,21%) часто при первом употреблении молочной смеси (67,11%), даже в родильном доме (9,21%) или при употреблении молочных продуктов матерью (43,42%); формировали немедленные реакции (68,42%) на любой контакт с БКМ (96,05%); имели диссеминированный среднетяжёлый АтД (23,68%) и ГПА (76,32%) на пищевые аллергены животного происхождения с первого года жизни; продолжали реагировать в раннем детском возрасте на коровье молоко (88,16%), куриное яйцо (52,63%), рыбу (10,53%), злаки (21,05%); имели проявления гипогаммаглобулинемии раннего детского возраста (21,05%) и частые респираторные инфекции (23,68%), которые приводили к быстрому присоединению симптомов свистящего дыхания в возрасте $13,12 \pm 1,70$ месяцев, установления БА в $14,51 \pm 2,62$ месяцев и респираторных симптомов сезонной аллергии в $20,72 \pm 2,67$ месяцев.

5.2 Клинико-лабораторная характеристика детей из группы с системными проявлениями пищевой аллергии

На момент включения в исследование в группу детей с системными проявлениями пищевой аллергии у всех пациентов 100% ($n=76$) в анамнезе были эпизоды ПАН на продукты питания, потребовавшие вызова СМП и госпитализации. Некоторые дети нуждались в реанимобиле и госпитализировались в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Большинство пациентов переносили по 2-3 эпизода ПАН и им было показано тщательное медицинское обследование для установления всех причинно-значимых аллергенов и триггерных факторов, способствующих возникновению повторных эпизодов системных реакций на пищевые продукты. На рисунке 5.5 представлены клинические симптомы, возникавшие в момент анафилаксии у детей с системными проявлениями ($n=76$).

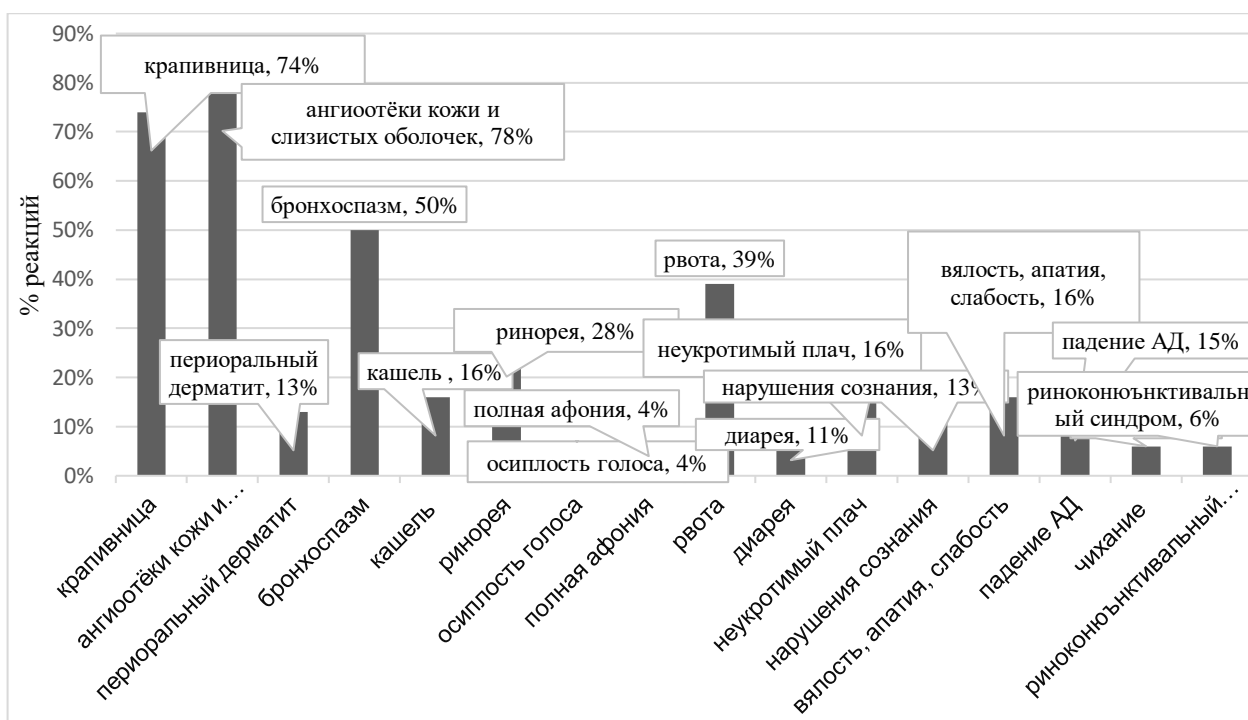


Рисунок 5.5 – Клинические симптомы пищевой анафилаксии у детей с системными проявлениями пищевой аллергии (n=76).

Как видно, из рисунка 5.5 наиболее часто симптомы ПАН включали: крапивницу (74%), ангиоотёки слизистых оболочек и кожи (78%), проявления бронхоспазма (50%), рвоту (39%) и ринорею (28%). Стоит заметить, что у некоторых детей (22%) кожных симптомов не возникало, а ПАН проявлялась нарушениями со стороны бронхолегочной, пищеварительной, нервной и сердечно-сосудистой систем организма.

На рисунке 5.6 показаны продукты питания, которые вызвали клинические симптомы ПАН у детей из группы с системными проявлениями ПА (n=76).

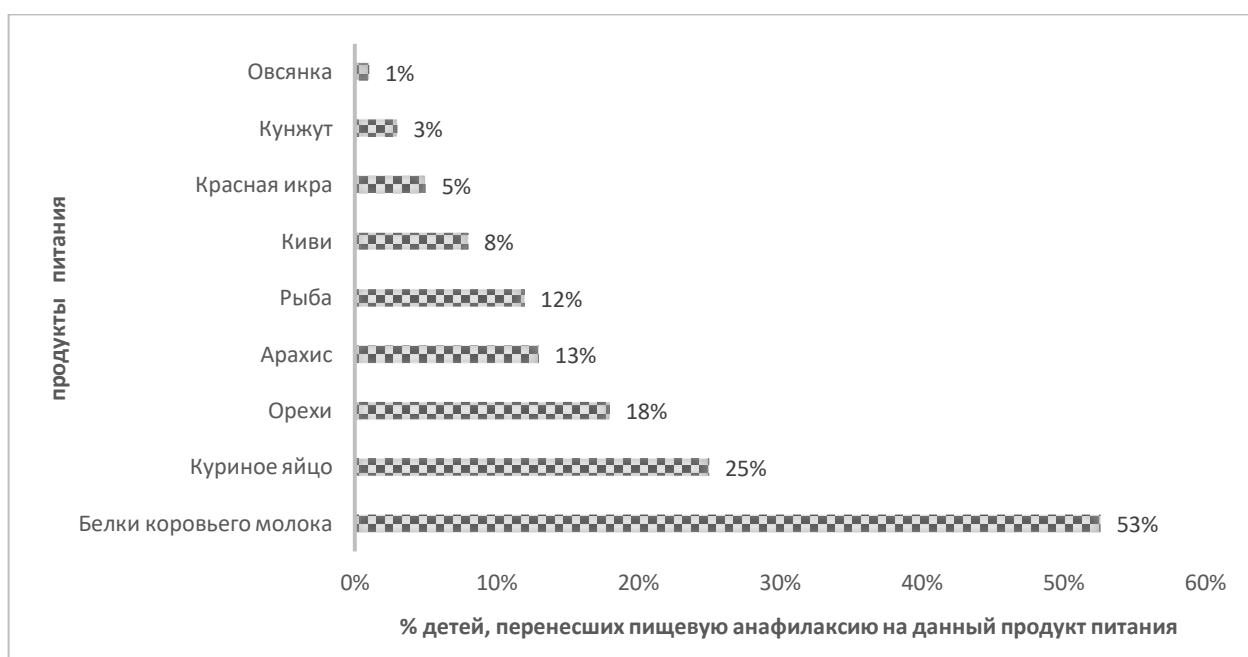


Рисунок 5.6 – Продукты питания, вызывавшие симптомы пищевой анафилаксии у детей в группе с системными проявлениями пищевой аллергии (n=76).

Как видно из рисунка 5.6, БКМ продолжали оставаться главными причинно-значимыми пищевыми аллергенами для детей из группы с системными проявлениями ПА. Число детей, у которых симптомы ПА стали проявляться в виде ПАН значительно увеличилось в дошкольном периоде, поскольку толерантность к БКМ не сформировалась. Куриное яйцо, орехи, арахис, рыба, киви, красная икра, овсяная крупа также были повинны в инициации клинических проявлений ПАН у детей изучаемой группы. В этой связи многие дети отказывались от употребления высокоаллергенных продуктов сами или по настоятельному решению их родителей.

Три четверти пациентов 75% (n=57) в группе детей с системными проявлениями, кроме проявлений ПАН, на ряд продуктов развивали ангиоотеки лица и конечностей или слизистой оболочки полости рта. У каждого такого ребенка был определенный набор причинно-значимых продуктов, на одни из которых развивалась системная реакция (ПАН), а на другие – ангиоотёки с острой аллергической крапивницей или без неё и без вовлечения в патологический процесс бронхолёгочной, пищеварительной, нервной и сердечно-сосудистой систем организма.

Одни и те же продукты питания у разных пациентов провоцировали разные симптомы. Продукты питания, вызывавшие ангиоотёки у 75,0% (n=57) детей из группы с системными проявлениями ПА представлены на рисунке 5.7.

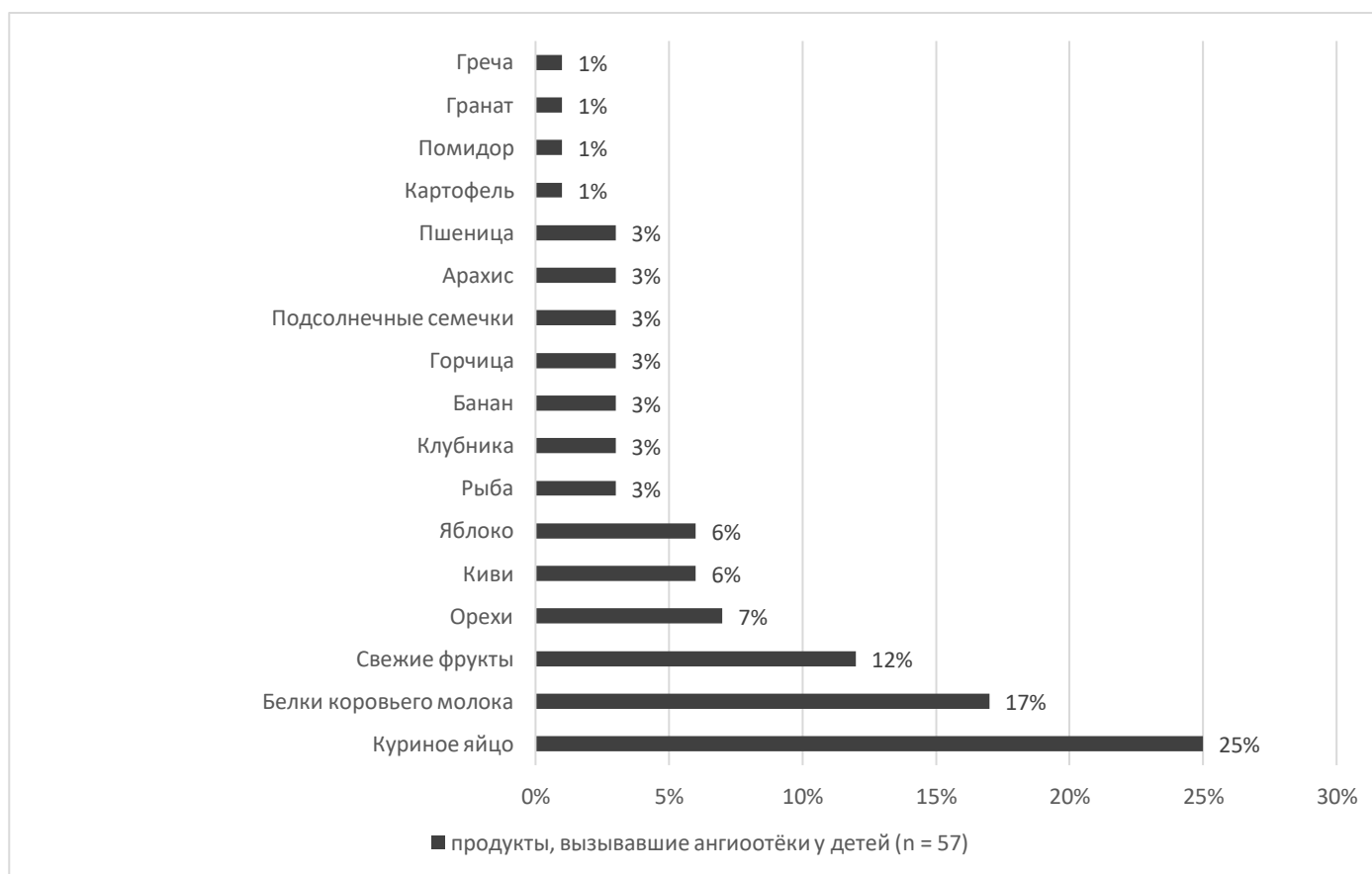


Рисунок 5.7 – Продукты питания, вызывавшие ангиоотёки у детей из группы с системными проявлениями пищевой аллергии (n=57).

Как видно из представленного выше рисунка 5.7, куриное яйцо часто провоцировало ангиоотёки с симптомами крапивницы, однако суммарно БКМ оставались главным продуктом, вызывавшим тяжёлые системные реакции и ангиоотёки у 70% детей в группе с системными проявлениями ПА. Дети с ПА на БКМ нуждались в соблюдении строгой безмолочной диеты. Поскольку половина детей 50% (n=38) из группы с системными проявлениями реагировали системно или ангиоотёком слизистых и кожи ещё и на куриное яйцо, то им была назначена ещё и диета с исключением куриного яйца. Таким образом, много детей 63,16% (n=48) из группы с системными проявлениями имели одновременно ПА на БКМ и куриное яйцо и не могли употреблять в пищу эти важные для человека белки животного происхождения; они дополнительно нуждались в белках животного происхождения из рыбы и мяса, а также в белках растительного происхождения из орехов, арахиса и сои, которые у части детей также становились причинно-значимыми аллергенами.

Поскольку сезонная аллергия на цветение березы сформировалась у 55,26% (n=42) детей с системными проявлениями ПА, эти пациенты стали испытывать симптомы оральной ПА на свежие фрукты, овощи, орехи и арахис. По причине боязни ангиоотёков в полости рта, как симптома ПАН, пациенты самостоятельно или их родители исключили детям из рациона орехи, арахис, косточковые фрукты (яблоки, киви, груши и другие) и некоторые овощи.

Дети из группы с системными проявлениями ПА часто формировали сенсibilизацию как к пищевым, так и респираторным аллергенам и все имели более трёх аллергических заболеваний 100% (n=76), в то время как у детей с локальными проявлениями ПА три аллергических заболевания зафиксировано у 39,55% (n=53) больных, четыре – у 23,88% (n=32) пациентов, что было достоверно меньше, чем у детей с системными проявлениями ПА ($p=0,000$). Диагнозы детей, приведенные в таблице 5.24, выставлялись в соответствии с существующими федеральными клиническими рекомендациями РФ и международными критериями.

Таблица 5.24 – Аллергические заболевания у детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии (n=210)

Аллергические заболевания	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	абс.	%	абс.	%	
Пищевая анафилаксия T 78.0, T 78.9	76	100	0	0	0,000**
Рецидивирующая аллергическая крапивница L 50.0	60	78,95	38	28,36	0,000**
Ангиоотёки T 78.3	57	75,00	64	47,76	0,000**
Аллергический ринит сезонный (САР) J 30.1	42	55,26	134	100,00	0,000**

Аллергические заболевания	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	абс.	%	абс.	%	
Аллергический конъюнктивит сезонный (САК) H 10.1	42	55,26	134	100,00	0,000**
Оральный аллергический синдром (ОАС) T 78.9	26	34,21	134	100,00	0,000**
Бронхиальная астма (БА) J 45.0	26	34,21	50	37,31	0,764
Аллергический ринит круглогодичный (КАР) J 30.3	52	68,42	83	61,94	0,428
Атопический дерматит (АтД) L 20	24	31,57	28	20,89	0,119
Лекарственная непереносимость T80	29	38,16	34	25,37	0,074

Примечание: ** – достоверность различий между исследуемыми группами $p < 0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральный аллергический синдром.

В таблице 5.24 можно увидеть, что дети с системными проявлениями ПА имели достоверные различия в частоте некоторых диагнозов с группой детей с локальными проявлениями. Так дети с системными проявлениями ПА достоверно чаще имели пищевую анафилаксию ($p=0,000$), рецидивирующую аллергическую крапивницу ($p=0,000$), ангиоотёки ($p=0,000$) и достоверно реже проявления сезонного аллергического ринита ($p=0,000$), сезонного аллергического конъюнктивита ($p=0,000$) и оральный аллергический синдром ($p=0,000$), чем дети из группы с локальными проявлениями ПА.

Показатели Z-score роста у большинства детей находились в пределах ± 2 стандартных отклонений. У пациентов с ИМТ/возрасту ниже $-1,0$ SDS корректировали недостаточность питания, а выше $+1,0$ SDS – избыточность пищевого рациона. Единичные пациенты, имевшие показатели Z-score ниже -2 SDS по ИМТ/возрасту (4 человека с ПАН и 2 ребенка с ОАС) и Z-score ниже -2 SDS по росту/возрасту, были тщательно обследованы, им скорректированы рационы питания. Показатели Z-score выше $+2$ SDS по ИМТ/возрасту имели 5 детей с из группы с ОАС и один ребенок с ожирением среди детей с ПАН.

В структуре соматических заболеваний были установлены достоверные различия у детей с системными и локальными проявлениями ПА, которые приведены в таблице 5.25.

Таблица 5.25 – Соматические заболевания у детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии, абс. (%) (n=210)

Заболевания	Группа с ПАН (n=76)	Группа с ОАС (n=134)	p
<i>Болезни органов дыхания J00 – J99</i>			
Гипертрофия аденоидов 2-3ст J35.2	15 (19,74)	22 (16,42)	0,676
Гипертрофия небных миндалин J35.1	12(15,79)	7 (5,22)	0,021*
Хр. тонзиллофарингит J35.0	3(3,95)	5 (3,73)	1,000
Гиперреактивность дыхательных путей J39.3	52 (68,42)	27 (20,15)	0,000**

Заболевания	Группа с ПАН (n=76)	Группа с ОАС (n=134)	P
Рецидивирующий ларинготрахеит J04.2	20 (26,32)	22 (16,42)	0,123
Острый бронхит с бронхообструктивным синдромом, повторяющиеся эпизоды J40	48(63,16)	27 (20,15)	0,000**
Внебольничная пневмония J12- 18	10 (13,16)	4 (2,99)	0,008**
<i>Отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм D 80 – D89</i>			
Транзиторная гипогаммаглобулинемия раннего детского возраста D80.7	16 (21,05)	1 (0,75)	0,000**
Транзиторная нейтропения P61.5	5 (6,58)	2 (1,49)	0,101
<i>Некоторые персистирующие вирусные инфекции</i>			
Персистирующая герпетическая инфекция (ВПГ1-2 тип) B00	10 (13,16)	14 (10,45)	0,713
Персистирующая ВЭБ-инфекция B25	9 (11,84)	18 (13,43)	0,907
<i>Болезни органов пищеварения K00 – K 93</i>			
ГЭР без эзофагита (1-2 ст) K21.9	46 (60,53)	18 (13,43)	0,000**
ГЭР с эзофагитом K 21.0	1 (1,32)	2 (1,49)	1,000
Дуоденогастральный рефлюкс	3 (3,95)	15 (11,19)	0,122
Хр. антральный гастрит с Нр (+) K 29	1 (1,32)	7 (5,22)	1,000
Хр. гастродуоденит K 29.9	1(1,32)	1 (0,75)	1,000
Билиарная дисфункция K83.9	10 (13,16)	10/7,46	0,269
Р. панкреатит K86.9	1 (1,32)	2 (1,49)	1,000
ФНК со склонностью к запорам K59.8	8 (10,53)	8 (5,97)	0,355
Болезнь Жильбера K76.8	0 (0,00)	2 (1,49)	1,000
СРК без диареи K58	1 (1,32)	1 (0,75)	1,000
Первичная лактазная недостаточность (выявление мутации МСМ6(-13910) в гене LCT, генотип - СС)	8 (10,53)	4 (2,99)	0,051
<i>Болезни костно – мышечной системы и соединительной ткани M 00 – M99</i>			
Нарушение осанки	8 (10,53)	16 (11,94)	0,933
Плоско-вальгусная деформация стоп	15(19,74)	10 (7,46)	0,016
Плоскостопие обеих стоп	7 (9,21)	9 (7,71)	0,701
Б-нь Шинца слева	0 (0,00)	1 (0,75)	1,000
Б-нь Бехтерева	0 (0,00)	1 (0,75)	1,000
<i>Болезни глаза и его придаточного аппарата H 00 – H59</i>			
Синдром сухого глаза	6 (7,89)	15 (11,19)	0,599
Миопия 1-2 ст	5 (6,58)	24 (17,98)	0,731
Астигматизм	5 (6,58)	5 (3,73)	1,000
Экзофария	0 (0,00)	1 (0,75)	1,000
Расходящееся или сходящееся косоглазие	1 (1,32)	1 (0,75)	1,000
Ангиопатия сосудов сетчатки	2 (2,63)	1 (0,75)	1,000
Амблиопия	1 (1,32)	0 (0,00)	-
<i>Болезни нервной системы G 00 – G99</i>			
С-м вегетативной дисфункции	3 (3,95)	11(8,21)	0,367
Неврозоподобный синдром	2 (2,63)	2 (1,49)	1,000
Астеновегетативный синдром	0 (0,00)	1 (0,75)	-
Миотонический синдром	1 (1,32)	2 (1,49)	1,000
Неврозоподобный энурез	3 (3,95)	1 (0,75)	1,000
Аномалия Киммерле	0 (0,00)	1 (0,75)	1,000

Заболевания	Группа с ПАН (n=76)	Группа с ОАС (n=134)	p
Нейропатия VII ч.н.	0 (0,00)	1 (0,75)	1,000
Эпилептиформная готовность	0 (0,00)	1 (0,75)	1,000
Атипичные фебрильные судороги	0 (0,00)	0 (0,00)	1,000
Нарушение кровообращения в ШОП	1 (1,32)	5 (3,73)	1,000
Цефалгия	3 (3,95)	2 (1,49)	1,000
Ротационный подвывих С1	0 (0,00)	2 (1,49)	1,000
Задержка речевого развития у ребенка	3 (3,95)	3 (2,24)	1,000
Дизартрия	4 (5,26)	4 (2,99)	1,000
Дизлалия	0 (0,00)	1 (0,75)	1,000
Головные боли напряжения	0 (0,00)	1 (0,75)	1,000
<i>Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ E 00- E90</i>			
Коллоидные кисты щитовидной железы	0 (0,00)	7 (5,22)	1,000
Конституционально-экзогенное ожирение	1 (1,32)	5 (3,73)	1,000
Избыт. масса тела	2 (2,63)	1 (0,75)	1,000
Недостаточность питания	0 (0,00)	2 (1,49)	1,000
Конституциональная высокорослость	1 (1,32)	1 (0,75)	1,000
Конституциональная низкорослость	0 (0,00)	1 (0,75)	1,000
Задержка физического развития	2 (2,63)	0 (0,00)	1,000
Белково-энергетическая недостаточность	2 (2,63)	2 (1,49)	1,000
Соматогенный субнанизм	1 (1,32)	0 (0,00)	1,000
Врождённый гипотиреоз	1 (1,32)	0 (0,00)	1,000
Аутоиммунный тиреоидит	1 (1,32)	0 (0,00)	1,000
<i>Болезни системы кровообращения I00 - I99</i>			
Синдром малых аномалий развития сердца (ФОО, ДХЛЖ)	17 (22,37)	31 (23,13)	1,000
Вегетативная дисфункция синусового узла (миграция водителя ритма)	4 (5,26)	3 (2,24)	1,000
С-м вегетативной дисфункции	1 (1,32)	6 (4,48)	1,000
Синусовая брадиаритмия	2 (2,63)	1 (0,75)	1,000
С-м соединительнотканной дисплазии	1 (1,32)	1 (0,75)	1,000
Функциональная кардиопатия	0 (0,00)	1 (0,75)	1,000
С-м дезадаптации интервала Qt	0 (0,00)	2 (1,49)	1,000
Синусовая аритмия	0 (0,00)	1 (0,75)	1,000
<i>Болезни мочеполовой системы N 00 –N99</i>			
Пиелозктазия (слева или справа)	6 (7,89)	6 (4,48)	0,474
Двусторонняя пиелозктазия	2 (2,63)	2 (1,49)	1,000
Дисметаболическая нефропатия	2 (2,63)	2 (1,49)	1,000
Тубулоинтерстициальный нефрит	0 (0,00)	2 (1,49)	1,000
Хр. пиелонефрит	1 (1,32)	2 (1,49)	1,000
<i>Болезни кожи и подкожной клетчатки L 00- L99</i>			
Микробная экзема	1 (1,32)	3 (2,24)	1,000
Дисгидротическая экзема	0 (0,00)	1 (0,75)	1,000
Рецидивирующий контагиозный моллюск, бородавки, папилломы кожи	4 (5,26)	3 (2,24)	1,000

Примечание: * – достоверность различий между исследуемыми группами $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральный аллергический синдром.

Как видно из таблицы 5.25, достоверные различия в группах были выявлены со стороны органов дыхания, иммунной и пищеварительной систем. У детей с системными проявлениями ПА достоверно чаще, чем у детей с локальными симптомами ПА, выявлялись: гипертрофия небных миндалин ($p=0,021$), гиперреактивность дыхательных путей ($p=0,000$), острый бронхит с бронхообструктивным синдромом, повторяющиеся эпизоды ($p=0,000$), внебольничная пневмония ($p=0,080$), транзиторная гипогаммаглобулинемия раннего детского возраста ($p=0,000$), гастро-эзофагеальный рефлюкс без эзофагита (1-2 стадия) ($p=0,000$).

Для оценки клинико-лабораторных показателей в группах детей с системными и локальными аллергическими симптомами были проведены общеклинические исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, кал на яйца глист, биохимический анализ крови) (табл. 5.26 – 5.29).

Таблица 5.26 – Характеристика показателей общего анализа крови у детей с системными (группа с ПАН) и локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии, ($M \pm \sigma$), Me [Q1; Q3], (n=210)

Показатели	Группа с ПАН (n=76)	Группа с ОАС (n=134)	Норма	p
Эритроциты (RBC), $\times 10^{12}/л$	4,59±0,41 4,66 [4,38; 4,87] (n=76)	4,72±0,37 4,75 [4,49; 4,93] (n=134)	3,7 – 5,2	0,025*
Скорость оседания эритроцита (СОЭ), мм/ч	5,67±1,33 3,00 [2,00; 5,50] (n=76)	4,88±3,03 4,0 [2,0; 7,0] (n=134)	1 - 11	0,524
Гемоглобин (HGB), г/л	124,71±16,48 125,50 [119,0; 133,00] (n=76)	131,91±8,62 131,0 [125,75; 137,0] (n=134)	115,0 – 155,0	0,000**
Гематокрит (HCT), %	36,88±4,26 36,75 [34,60; 38,85] (n=68)	38,26±3,35 38,30 [36,2; 40,10] (n=127)	33,0 – 45,0	0,010**
Средний объем эритроцита (MCV), fl	80,06±4,87 80,50 [76,70; 83,00] (n=69)	81,04±4,95 81,10 [78,78; 83,93] (n=127)	72,0– 100,0	0,185
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	31,27±32,41 27,30 [26,10; 28,45] (n=69)	27,84±1,45 27,90 [26,88; 28,70] (n=127)	24,8 - 30,3	0,971
Сред. конц. гемоглобина в эритроците (MCHC), г/л	324,34±73,69 341,00 [331,0; 350,50] (n=69)	344,9±19,59 343,0 [333,75; 354,0] (n=127)	300,0 – 380,0	0,925
Распр. по v-станд. откл. (RDW-SD), fl	37,11±4,48 36,80 [35,10; 39,70] (n=58)	38,23±4,75 37,95 [35,63; 39,90] (n=127)	39,9 – 52,2	0,158
Распр. по V-коэф. варианс (RDW-CD), %	13,03±1,04 12,80 [12,30; 13,40] (n=63)	12,84±1,39 12,8 [12,20; 13,30] (n=123)	11,5– 18,5	0,359

Показатели	Группа с ПАН (n=76)	Группа с ОАС (n=134)	Норма	p
Тромбоциты (PLT) x10 ⁹ /л	335,59±91,70 331,00 [266,0; 408,0] (n=71)	284,74±63,89 277,0[145,00; 481,00] (n=130)	150,0 – 350,0	0,000**
Ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW), fl	12,14±2,11 11,55 [10,70; 13,80] (n=54)	12,65±2,50 12,30 [10,65; 14,10] (n=123)	9,8 - 15,2	0,207
Средний объем тромбоцита (MPV), fl	11,66±1,59 10,20 [9,45; 10,85] (n=60)	9,18±1,30 9,10 [8,28; 10,10] (n=123)	8,65 - 12,16	0,030*
Тромбокрит (PCT), %	0,32±0,09 0,31 [0,25; 0,39] (n=45)	0,25±6,97 0,25 [0,20; 0,31] (n=127)	0,16 - 0,32	0,000**
Лейкоциты*10 ⁹ /л	7,92±2,24 7,61 [6,49; 9,28] (n=76)	6,73±0,07 6,60 [5,40; 7,90] (n=134)	4,85 – 7,49	0,154
Нейтрофилы*10 ⁹ /л	2,73±1,18 2,56 [1,95; 3,25] (n=76)	2,99±1,06 2,74 [2,11; 3,43] (n=134)	2,04 – 4,34	0,281
Нейтрофилы, %	34,81±12,67 32,70 [25,90; 42,80] (n=76)	42,79±9,26 43,70 [36,90; 49,50] (n=134)	43 - 59	0,000**
Лимфоциты *10 ⁹ /л	4,01±1,62 3,78 [3,03; 5,00] (n=76)	3,03±0,99 2,91 [2,41; 3,45] (n=134)	2,00 – 8,00	0,000**
Лимфоциты, %	50,33±13,58 51,10 [43,40; 59,70] (n=76)	45,14±9,29 45,20 [39,00; 52,00] (n=134)	38 - 53	0,000**
Моноциты*10 ⁹ /л	0,62±0,33 0,57 [0,44; 0,73] (n=76)	0,49±0,21 0,48 [0,31; 0,64] (n=134)	0,09 – 0,80	0,000**
Моноциты, %	7,68±3,32 7,30 [6,10; 8,85] (n=76)	7,24±2,71 7,40 [5,40; 9,20] (n=134)	2 - 10	0,303
Базофилы*10 ⁹ /л	0,10±0,50 0,03 [0,02; 0,05] (n=76)	0,03±0,05 0,02 [0,01; 0,04] (n=134)	0,00 – 0,20	0,141
Базофилы, %	0,51±0,39 0,40 [0,30; 0,70] (n=76)	0,50±0,54 0,4 [0,20; 0,60] (n=134)	0– 1,4	0,904
Эозинофилы*10 ⁹ /л	0,48±0,34 0,40 [0,24; 0,61] (n=76)	0,29±0,23 0,22 [0,13; 0,39] (n=134)	0,00- 0,60	0,000**
Эозинофилы, %	5,91±3,81 5,45 [3,05; 8,00] (n=76)	4,36±3,14 3,80 [2,08; 5,85] (n=134)	1 - 6	0,000**
Эозинофилы, кл/мкл	475,27±338,04 396,02 [236,60; 611,90] (n=76)	292,75±229,84 220,0 [131,10; 390,00] (n=134)	100 - 600	0,000**

Примечание: * – достоверность различий между исследуемыми группами $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральная аллергический синдром.

Как следует из таблицы 5.26, в средних значениях основные гематологические показатели в группах соответствовали нормальным параметрам. Однако при сравнении средних значений по группам были выявлены достоверные различия. Установлено, что у детей с системными проявлениями ПА при нормальных референсных значениях количество эритроцитов ($p=0,025$), гемоглобина ($p=0,000$), показатели гематокрита ($p=0,010$) были достоверно ниже, чем у пациентов из группы с локальными проявлениями.

Напротив, выявлено, что у детей с системными проявлениями ПА количество тромбоцитов ($p=0,000$), средний объем тромбоцита ($p=0,030$), тромбоцит ($p=0,000$) были достоверно выше, чем у пациентов из группы с локальными проявлениями. Однако данные изменения находились в пределах нормальных референсных значений.

Оказалось, что при нормальных референсных значениях у детей с системными проявлениями ПА достоверно выше были абсолютное число моноцитов ($p=0,000$), относительное и абсолютное количество лимфоцитов ($p=0,000$) и эозинофилов ($p=0,000$) крови в сравнении с пациентами из группы с локальными проявлениями ПА. Количество эозинофилов у пациентов с системными проявлениями в мкл было также достоверно выше ($p=0,000$).

В общем анализе мочи у детей в обследуемых группах достоверных различий установлено не было: pH мочи была $-6,50 \pm 0,08$ у детей с системными проявлениями ПА и $5,65 \pm 0,05$ – у детей с локальными проявлениями ($p=0,184$); относительная плотность мочи – $1,030 \pm 0,001$ и $1,020 \pm 0,001$, соответственно ($p=0,056$). Уробилиногена, билирубина, белка, микроальбумина, креатинина у обследуемых детей в моче не обнаруживалось.

Результаты обследования кала на яйца глист и простейшие представлено в таблице 5.27.

Таблица 5.27 – Обследование кала детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии на яйца гельминтов и простейших, абс. (%), (n=210)

Кал на паразитоз	Группа с ПАН (n=76)	Группа с ОАС (n=134)	p
Кал на яйца гельминтов (обнаружение яиц аскарид)	0 (0,00)	1 (0,74)	1,000
Кал на простейших (обнаружение - бластоцисты, лямблии, кишечная амёба)	4 (5,26)	3 (2,24)	1,000

Примечание: достоверность различий при $p < 0,05$

При обследовании кала пациентов на глистно-паразитарные инвазии (табл. 5.27) достоверных различий не найдено. У детей с системными проявлениями пищевой аллергии у четырех детей была выявлена кишечная амёба – 5,26%. У пациентов из группы с локальными проявлениями пищевой аллергии были обнаружены: яйца аскарид - 0,74% (n=1) и бластоцисты - у 2,24% (n=3). Все дети (n=8) получили антигельминтную и противопаразитарную терапию.

У детей, имевших рецидивы крапивницы, дополнительно определяли антитела (IgM, IgG) к гельминтам и простейшим. Результаты обследования на выявление антител в сыворотке к гельминтам и простейшим совпали с результатами анализа кала и представлены в таблице 5.28.

Таблица 5.28– Обследование сыворотки крови на выявление антител (IgM, IgG) к гельминтам и простейшим методом иммуноферментного анализа у детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии (n=72)

Результат обследования	Группа с ПАН (n=60)		Группа с ОАС (n=42)		p
	абс.	%	абс.	%	
Отрицательный результат обследования	60	100,0	41	97,62	1,000
Положительный результат АТ к лямблиям суммарный (IgM, IgG)	0	0,00	0	0,00	1,000
Положительный результат АТ к описторхам (IgG)	0	0,00	0	0,00	1,000
Положительный результат АТ к токсокарам (IgG)	0	0,00	0	0,00	1,000
Положительный результат АТ к аскаридам (IgG)	0	0,00	1	2,38	1,000

Примечание: достоверность различий при $p < 0,05$

Обследование сыворотки крови на выявление антител (IgM, IgG) к гельминтам и простейшим методом иммуноферментного анализа у детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями ПА выявило антитела к аскаридам у одного пациента из группы с локальными проявлениями (табл.5.28). У этого же пациента были обнаружены яйца аскарид в кале, он получил антигельминтную терапию.

Биохимические показатели (глюкоза, общий белок, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, амилаза, креатинин, амилаза, общий холестерин) у детей с системными проявлениями ПА в сравнении с группой с локальными проявлениями ПА также изучались. При сравнении средних значений между группами были выявлены достоверные различия, так у детей с системными проявлениями ПА были установлены достоверно более низкие показатели глюкозы ($p=0,000$), общего белка ($p=0,000$), общего билирубина ($p=0,000$), общего холестерина ($p=0,000$) при сравнении с соответствующими показателями пациентов с локальными проявлениями ПА, однако все описанные выше данные соответствовали нормальным референсным значениям и приведены в таблице 5.29.

Таблица 5.29 – Биохимические показатели крови у детей с системными (группас ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии ($M \pm \sigma$), Me [Q1; Q3] (n=162)

Показатели	Группа с ПАН (n=76)	Группа с ОАС (n=86)	Референсные значения (Н.У.Тиц,2003)	p
Глюкоза, ммоль/л	4,25±0,63	4,80±0,53	3,30 – 5,60	0,000 **
Общий белок, г/л	66,22±7,02	70,53±3,87	60,00 - 80,00	0,000**

Показатели	Группа с ПАН (n=76)	Группа с ОАС (n=86)	Референсные значения (Н.У.Тиц,2003)	p
Билирубин общ, мкмоль/л	8,99±4,32	11,64±6,59	5,00 – 21,00	0,000**
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,56±5,24	2,75±1,99	0,00 – 5,10	0,3273
Билирубин не прямой	6,17±3,26	9,06±5,80	4,90 – 16,10	0,000**
АЛТ, Ед/л	17,55±8,98	16,07±6,99	4,00 – 30,00	0,2352
АСТ, Ед/л	32,53±12,51	26,02±8,30	12,00 – 44,00	0,000**
Щелочная фосфатаза, Ед/л	293,02±83,47	214,23±95,58	86,00 – 315,00	0,000**
Амилаза	57,97±16,38	50,48±9,33	0,00 – 61,00	0,0796
Креатинин, мкмоль/л	52,54±14,48	55,51±13,75	27,00 – 62,00	0,2750
Мочевина, ммоль/л	4,05±1,01	6,01±0,90	1,80 - 6,40	0,2578
Холестерин общ, ммоль/л	3,78±0,70	4,32±0,81	3,30 – 5,60	0,000**

Примечание: **– достоверность различий между исследуемыми группами $p < 0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральный аллергический синдром.

Как видно из таблицы 5.29, у детей с системными проявлениями ПА при нормальных референсных значениях были также установлены достоверно более высокие показатели АСТ ($p=0,000$) и щелочной фосфатазы ($p=0,000$) при сравнении с соответствующими показателями пациентов с локальными проявлениями ПА, что, вероятно, было связано с выявленным в большом проценте случаев дефицитом или недостаточностью витамина D (25(OH)D) у детей с ОАС (табл. 5.30).

Таблица 5.30 - Обеспеченность детей витамином D (25(OH)D) с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии (n=89)

Результат обследования	Группа с ПАН (n=36)		Группа с ОАС (n=53)		p
	чел	%	чел	%	
Нормальная обеспеченность (30 - 50 нг/мл)	22	61,11	14	26,41	0,002**
Недостаточная обеспеченность (29 - 20 нг/мл)	10	27,78	18	33,96	0,701
Дефицит (19 - 10 нг/мл)	2	5,55	18	33,96	0,000**
Глубокий дефицит (<10 нг/мл)	2	5,55	3	5,66	1,000

Примечание: **– достоверность различий между исследуемыми группами $p < 0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральный аллергический синдром.

Из таблицы 5.30 следует, что достаточную обеспеченность витамином D (25(OH)D) имели 61,11% детей с системными проявлениями ПА, что было достоверно выше, чем в группе

с локальными проявлениями ПА, где нормальную обеспеченность имели 26,41% ($p=0,002$). Дефицит витамина D (25(OH)D) (в том числе и глубокий) был установлен у 11,10% пациентов с системными проявлениями ПА, что было достоверно меньше, чем число детей с дефицитом данного витамина в группе с локальными проявлениями ПА, где дефицит (в том числе и глубокий) отмечался у 39,62% пациентов ($p=0,000$).

Таблица 5.31 – Содержание витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови у детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии (($M\pm\sigma$), Me [Q1; Q3]) (n=89)

Результат обследования	Группа с ПАН (n=36)	Группа с ОАС (n=53)	p
Витамин D (25(OH)D), нг/мл	31,57±12,34	22,96±10,45	0,000 **
Me [Q1; Q3]	30,0 [20,20; 35,75]	21,9 [16,00; 29,00]	

Примечание: **– достоверность различий между исследуемыми группами $p < 0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральный аллергический синдром.

Средние значения содержания витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови у детей с системными проявлениями ПА были достоверно выше, чем показатели витамина D (25(OH)D) у детей из группы с локальными проявлениями ($p=0,000$) (табл.5.31).

Биоразнообразие микробиоты кожи, слизистых оболочек и кишечника в последние годы приобрело важное значение с точки зрения естественного барьера организма, препятствующего заселению слизистых оболочек и кожи патогенами и их колонизации. Поскольку у детей как с системными, так и с локальными проявлениями ПА острые реакции начинались со стороны полости рта (ангиоотёки слизистой оболочки полости рта и оральный аллергический синдром) было важно оценить разнообразие микробиоты слизистой оболочки ротовой полости и её состав, который в нормальных условиях препятствует заселению слизистых патогенными микроорганизмами и проникновению респираторных и пищевых аллергенов. Полученные данные представлены в таблице 5.32 и на рисунках 5.8, 5.9.

Таблица 5.32 – Микробиота полости рта у детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии (n=81)

Представители микроорганизмов	Группа с ПАН (n=30)		Группа с ОАС (n=51)		p
	чел	%	чел	%	
Представители нормобиоты (<i>Neisseria sicca/mucosa/subflava</i> *10*4КОЕ/мл, <i>Str. viridans</i> 10*5 КОЕ/мл, <i>Str.salivarius</i> 10*5КОЕ/мл, <i>Str. epidermidis</i> 10*2КОЕ/мл, <i>Str. mitis/oralis</i> *10*5 КОЕ/мл, <i>Corynebacterium spp.</i> 10*3 КОЕ/мл)	30	100	50	98,04	1,000
<i>St. aureus</i> 10*6-9 КОЕ/мл	0	0	5	9,80	1,000
<i>St. aureus</i> 10*2-5 КОЕ/мл	0	0	15	29,41	1,000
<i>Enterobacter cloacae</i> 10*2 КОЕ/мл	0	0	1	1,96	1,000

Представители микроорганизмов	Группа с ПАН (n=30)		Группа с ОАС (n=51)		p
	чел	%	чел	%	
Haemophilus influenzae 10*2-3 КОЕ/мл	1	3,33	2	3,92	1,000
Haemophilus parainfluenza 10*2 КОЕ/мл	0	0	5	9,80	1,000
Rothia dentocariosa 10*4 КОЕ/мл	0	0	1	1,96	1,000
Rothia mucilaginosa 10*3 КОЕ/мл	0	0	2	3,92	1,000
E. coli 10*4 КОЕ/мл	0	0	2	3,92	1,000
Candida albicans 10*2-5 КОЕ/мл	2	6,66	3	5,88	1,000
Str. pneumoniae 10*5 КОЕ/мл	0	0	2	3,92	1,000
Acinetobacter baumannii 10*5 КОЕ/мл	0	0	2	3,92	1,000
Klebsiella pneumoniae 10*3-6 КОЕ/мл	0	0	1	1,96	1,000
Enterobacter cloacae 10*2 КОЕ/мл	0	0	1	1,96	1,000

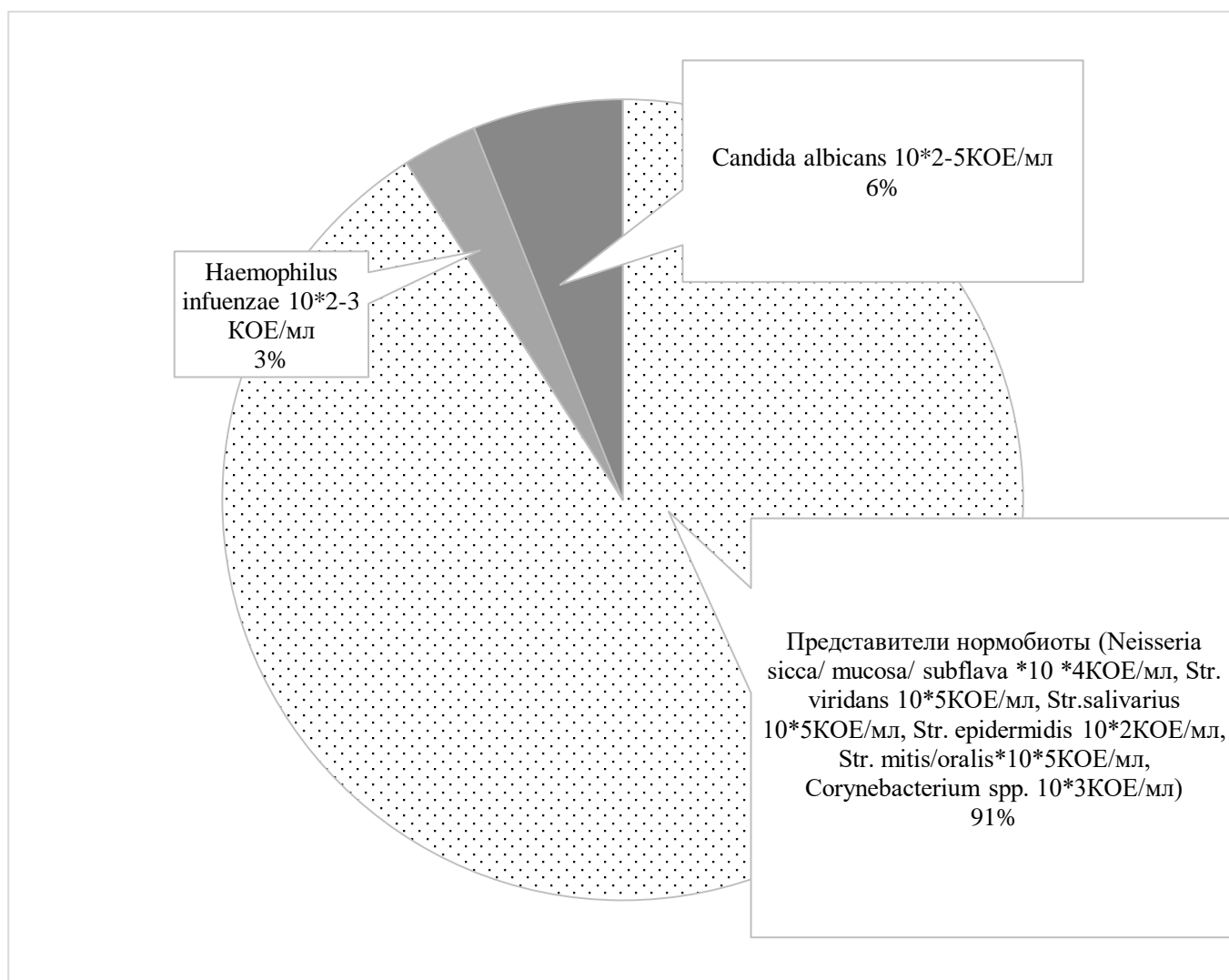


Рисунок 5.8 - Микробиота ротовой полости у детей с системными проявлениями пищевой аллергии.

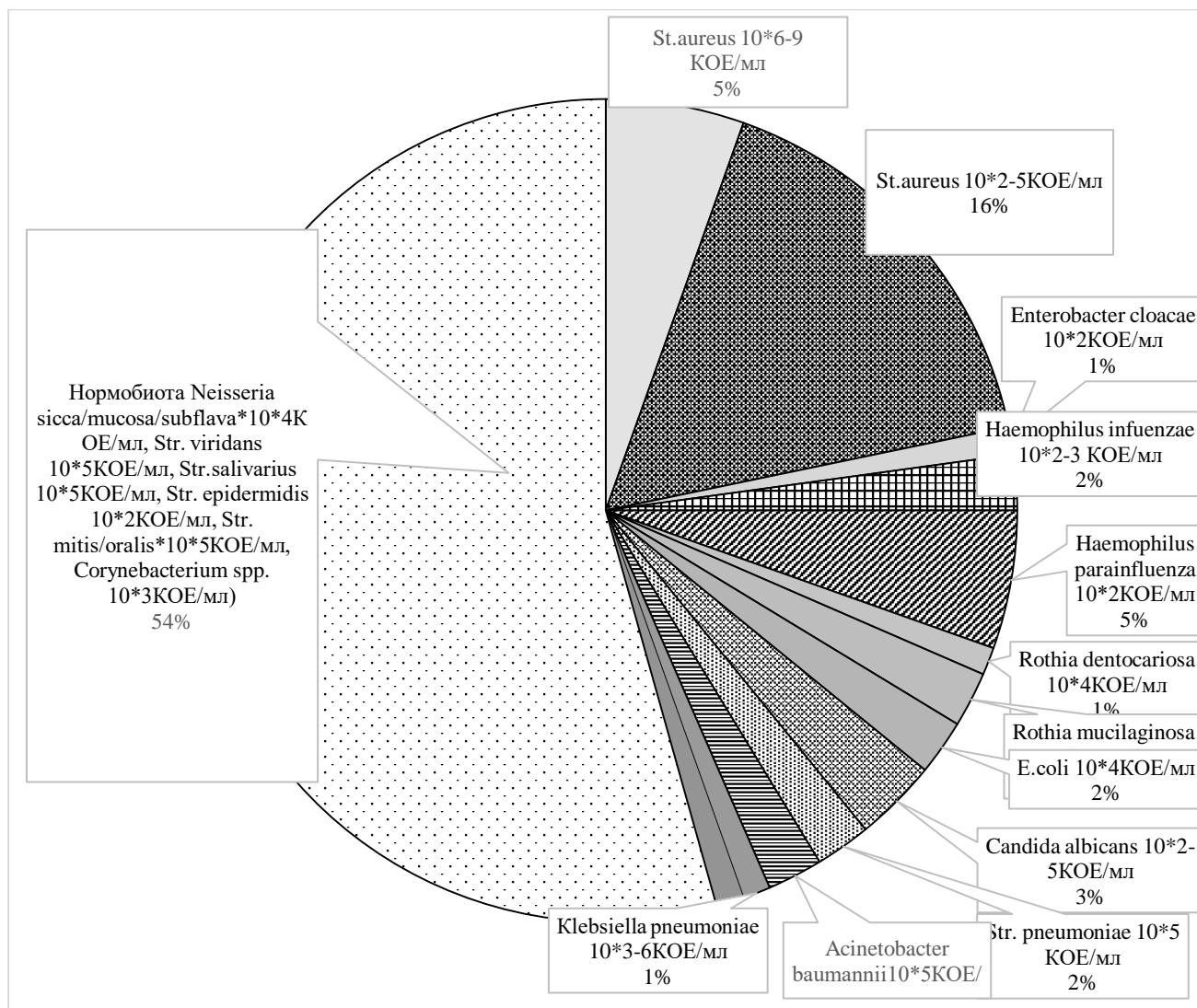


Рисунок 5.9 - Микробиота ротовой полости у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии.

Как видно из таблицы 5.32 и рисунков 5.8 и 5.9, дети с системными проявлениями ПА в отличие от детей с локальными проявлениями имеют скудный микробный пейзаж ротовой полости. Недостаточное биоразнообразие слизистой оболочки полости рта, несомненно, влияет на недостаточную выработку провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-2, γ -IFN и др.) клетками, находящимися в подслизистом слое, и работу системы местного иммунитета у детей с системными проявлениями ПА. Вероятно, быстрое присоединение новых сенсбилизаций как к респираторным, так и к пищевым аллергенам происходит по причине излишней активности провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13 и др.) в силу активации TH2 и снижения TH1 иммунного ответа местной защиты слизистой оболочки ротовой полости.

Нередко нормальный барьер слизистой оболочки верхних дыхательных путей и глотки заселяют вирусы рода герпеса, способствуя развитию инфекционного воспаления. В таблице 5.33 представлены данные, полученные с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) при

обследовании слизистой оболочки полости рта детей с системными и локальными проявлениями ПА на присутствие вирусов рода герпеса на ней.

Таблица 5.33 – ПЦР - обследование слизистой оболочки полости рта пациентов на присутствие на ней вирусов рода герпеса (мазок из зева) у детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии (n=84)

Результат обследования	Группа с ПАН (n=31)		Группа с ОАС (n=53)		p
	чел	%	чел	%	
Положительный результат обследования на ВПГ1 типа	0	0,00	0	0,00	-
Положительный результат обследования на ВПГ2 типа	0	0,00	0	0,00	-
Положительный результат обследования на ВЭБ	1	3,23	6	11,32	0,375
Положительный результат обследования на ВПГ6 типа	5	16,13	18	33,96	0,130
Положительный результат обследования на ЦМВ	1	3,23	1	1,88	1,000
Всего	7	22,58	25	47,17	0,000**

Примечание: ** – достоверность различий между исследуемыми группами $p < 0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральный аллергический синдром, ВПГ – вирус простого герпеса, ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр, ЦМВ – цитомегаловирус, ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Как видно из представленной выше таблицы 5.33, у детей с системными проявлениями ПА различные вирусы рода герпеса были выявлены в 22,58% случаев, что было достоверно реже, чем у пациентов с локальными проявлениями перекрестной пищевой аллергии - в 47,17% ($p=0,000$).

Микроокружение человека также способно активировать провоспалительные (IL-1, IL-2, γ -IFN и др.) или противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-5, IL-13, IL-17 и т.д.), таким образом влияя на характер иммунного ответа. Для изучения влияния на здоровье детей были проанализированы жилищные условия, курение родителей/родственников и наличие домашних животных в семьях (табл. 5.34 и 5.35).

Таблица 5.34 – Жилищные условия семей и факторы микроокружения у детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии (n=210)

Жилищные условия и внешние факторы	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	чел	%	чел	%	
Благоустроенная квартира	67	88,15	120	89,55	0,935
Коттедж	5	6,58	11	8,21	0,875
Частный дом	3	3,95	3	2,24	1,000
Курение родственников	31	40,79	42	31,34	0,218

Примечание: достоверность различий между исследуемыми группами при $p < 0,05$

Таблица 5.35 – Наличие домашних животных у детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии (n=210)

Наличие домашних животных	Группа с ПАН (n=76)		Группа с ОАС (n=134)		p
	чел	%	чел	%	
Есть домашние животные/птицы	26	21,05	62	46,27	0,120
Одна кошка	7	9,21	23	17,16	0,168
Одна собака	11	14,47	16	11,34	0,755
Кошка + собака/рыбки/птицы и др.	5	6,58	11	8,21	0,875
Попугай, морская свинка, черепаха	0	0,00	1	0,75	-
Морская свинка, кролик	0	0,00	4	2,99	-
Животные есть у бабушки/дедушки	6	7,89	6	4,48	0,474

Примечание: достоверность различий между исследуемыми группами при $p < 0,05$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральный аллергический синдром.

Из таблиц 5.34 и 5.35, видно, что по жилищным условиям, числу курящих родственников и по наличию домашних животных у детей с системными и с локальными проявлениями ПА достоверных различий не найдено ($p < 0,05$).

Таким образом, в результате проведения клинического осмотра и общеклинических исследований была сформулирована клиническая характеристика детей с системными проявлениями ПА. Дети с системными проявлениями пищевой аллергии достоверно чаще имели ПАН ($p=0,000$), рецидивирующую аллергическую крапивницу ($p=0,000$), ангиоотёки ($p=0,000$) и достоверно реже - проявления сезонного аллергического ринита ($p=0,000$), сезонного аллергического конъюнктивита ($p=0,000$) и ОАС ($p=0,000$) в сравнении с детьми из группы с локальными проявлениями ПА. Симптомы ПАН включали в себя крапивницу (74%), ангиоотёки слизистых оболочек и кожи (78%), проявления бронхоспазма (50%), рвоту (39%) и ринорею (28%), симптомы со стороны нервной (16%) и сердечно-сосудистой систем (15%) организма.

При общеклинических исследованиях было обнаружено, что при нормальных референсных показателях дети с системными проявлениями ПА имели достоверно более высокое количество лимфоцитов ($p=0,000$), эозинофилов ($p=0,000$) и тромбоцитов ($p=0,000$) крови при достоверно более низких показателях количества эритроцитов ($p=0,025$), гемоглобина ($p=0,000$), гематокрита ($p=0,010$) и средней концентрации гемоглобина ($p=0,010$) в эритроците, чем дети с локальными проявлениями ПА.

В биохимическом исследовании у детей с системными проявлениями пищевой аллергии было установлено, что при нормальных референсных значениях выявлялись достоверно более низкие показатели глюкозы ($p=0,000$), общего белка ($p=0,000$), общего билирубина ($p=0,000$), общего холестерина ($p=0,000$) и достоверно более высокие показатели АСТ ($p=0,000$) и

щелочной фосфатазы ($p=0,000$) в сравнении с соответствующими показателями пациентов с локальными симптомами ПА.

Дети с системными проявлениями ПА имели более скудный микробный пейзаж ротовой полости и достоверно чаще, чем дети с локальными симптомами, страдали гипертрофией небных миндалин ($p=0,021$), гиперреактивностью дыхательных путей ($p=0,000$), острыми бронхитами с бронхообструктивным синдромом ($p=0,000$), острой внебольничной пневмонией ($p=0,080$). Наличие достоверно более частой транзиторной гипогаммаглобулинемии раннего детского возраста, недостаточного микробного биоразнообразия на слизистой оболочке полости рта у детей и респираторных заболеваний в группе детей с системными проявлениями ПА определили необходимость проведения иммунологического исследования. Важность комплексного аллергологического обследования была продиктована клиническими симптомами детей, проявляющихся системными реакциями.

После изучения всех анамнестических и клинических данных было рассчитано отношение шансов (ОШ) формирования у пациента тяжёлых проявлений ПА (рис.5.10).

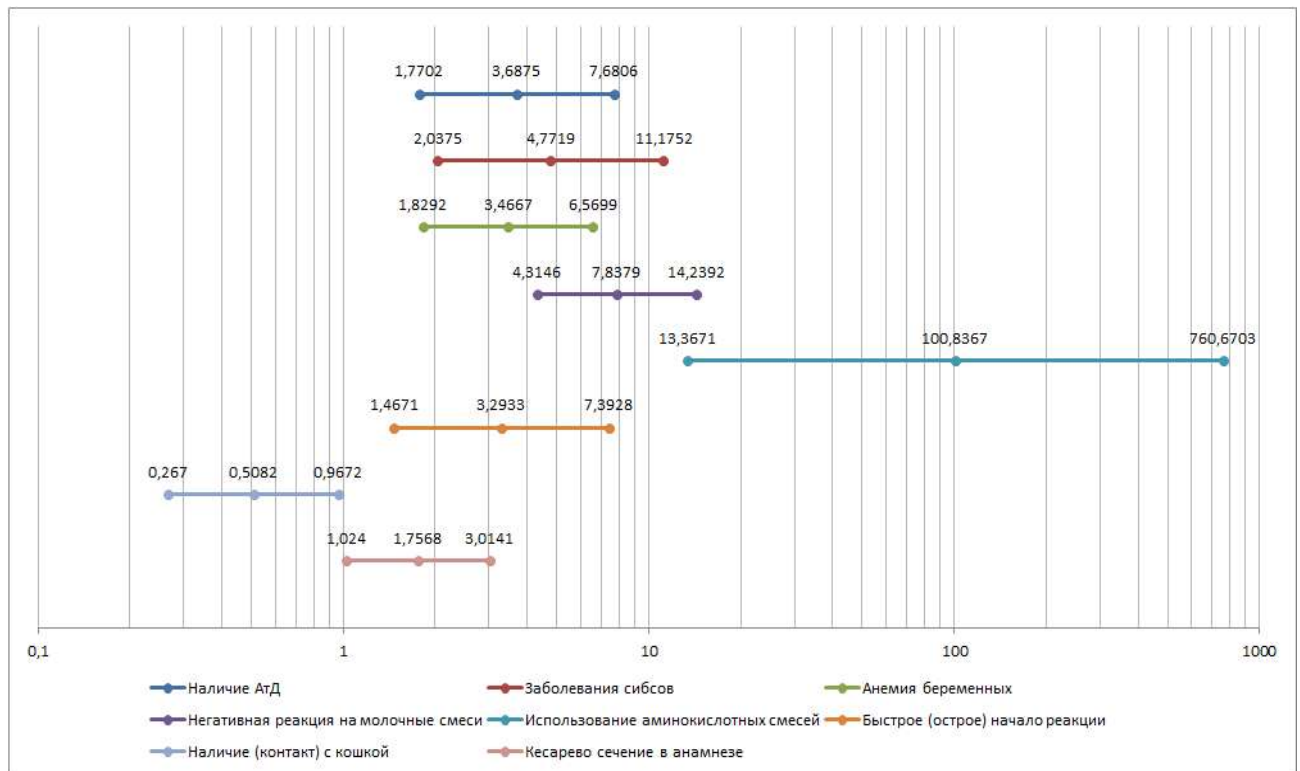


Рисунок 5.10 – Оценка отношения шансов с 95% Доверительным интервалом для факторов, способных влиять на исход – формирование системных проявлений при пищевой аллергии.

Из рисунка 5.10, видно, что наличие АтД продемонстрировало прямую статистически значимую связь фактора и исхода, то есть 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], $p < 0,05$).

5.3 Аллергологическая характеристика детей из группы с системными проявлениями пищевой аллергии

Проведение комплексного аллергологического обследования детям из группы с системными проявлениями ПА стало одним из этапов терапевтической тактики для уточнения спектра сенсибилизации и разработки индивидуальной лечебной диеты для каждого ребенка.

После сбора общеклинического и аллергологического анамнезов у детей с системными проявлениями ПА принималось решение о необходимом спектре обследования при проведении лабораторного аллергологического обследования. Системные реакции на пищевые аллергены являются противопоказанием для проведения аллергологического исследования *in vivo*, в связи с чем детям с системными проявлениями кожные тесты не проводились.

Известно, что существуют лабораторные показатели, которые можно измерить в сыворотке крови и которые могут указывать на наличие атопической природы аллергических реакций в организме человека до проведения специфических аллергологических обследований. Данные показатели были изучены у детей с системными и с локальными проявлениями ПА и представлены в таблицах 5.36 и 5.37.

Таблица 5.36 – Показатели общего IgE в сыворотке крови и в ротовой жидкости, эозинофильного катионного белка, базового уровня триптазы у детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии, (($M \pm \sigma$), Me [Q1; Q3]), n.

Показатели	Группа с ПАН	Группа с ОАС	Референсные значения	p
общий IgE (кровь), МЕ/мл,	270,62±460,62 ↑ 81,25 [33,00; 248,70] (n=70)	281,47±398,96 ↑ 122,15 [59,63; 306,73] (n=92)	0 – 75,00	0,873
общий IgE (ротовая жидкость), МЕ/мл	1,07±0,30 1,00 [0,90; 1,00] (n=19)	2,29±1,93 1,00 [1,00; 4,10] (n=20)	-	0,176
ЭКБ, мг/мл	60,26±7,30 ↑ 55,00 [28,75; 76,60] (n=37)	45,13±43,55 ↑ 30,30 [17,95; 55,00] (n=83)	0 – 24 мг/мл	0,084
триптаза (базовый уровень), нг/мл	4,19±44,40 3,13 [2,09; 4,20] (n=37)	4,24±0,42 3,21 [2,26; 4,83] (n=51)	0 – 11,40 нг/мл	0,947

Примечание: достоверность различий между исследуемыми группами при $p < 0,05$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральный аллергический синдром, ЭКБ – эозинофильный катионный белок, ↑ - значения в группе выше референсных показателей.

Как видно из таблицы 5.36, средние показатели общего IgE и эозинофильного катионного белка по группам были выше референсных значений и достоверно по группам не отличались. Базовый уровень триптазы у детей обеих групп находился в пределах нормы и статистически у детей с системными и с локальными проявлениями ПА не различался.

Для получения более точного результата дети обеих групп были разделены на подгруппы в соответствии с нормальными референсными значениями (в норме и выше нормы) общего IgE и эозинофильного катионного белка в сыворотке крови (табл. 5.37).

Таблица 5.37 – Показатели общего IgE и эозинофильного катионного белка ($M \pm \sigma$) в сыворотке крови у детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии в зависимости от нормальных значений

Показатели	Группа с ПАН	Группа с ОАС	p
Общий IgE в пределах нормы (15,0 – 75,0 МЕ/мл)	43,37±27,69 (n=40)	43,11±17,72 (n=35)	0,965
Общий IgE выше нормы (>75,00 МЕ/мл)	573,61±587,29 ↑ (n=30)	422,45±452,90 ↑ (n=57)	0,785
ЭКБ, в пределах нормы (до 24,0 нг/мл)	11,61±4,15 (n=6)	14,89±5,58 (n=35)	0,658
ЭКБ выше нормы (> 24,0 нг/мл), min – max	60,26 ± 45,02 ↑ (n=31)	67,17±45,92 ↑ (n=48)	0,786

Примечание: ЭКБ – эозинофильный катионный белок, ↑ - значения в группе выше референсных показателей.

Из таблицы 5.37 видно, что по средним значениям в подгруппах в норме и выше нормы общего IgE и эозинофильного катионного белка в сыворотке крови достоверных различий в основных исследуемых группах установить также не удалось. Между тем, оказалось, что показатель общего IgE более 75,00 МЕ/л имели 42,86% пациентов с системными проявлениями ПА и 63,33% детей с локальными проявлениями ПА ($p=0,056$). Эозинофильный катионный белок выше референсных значений имели 83,78% детей с системными проявлениями ПА, что было достоверно чаще, чем в группе детей с локальными проявлениями – 57,83% ($p=0,000$), т.е. активность аллергического воспаления лучше характеризуют показатели, демонстрирующие функциональную деятельность клеток.

В доказательство сенсibilизации к аллергенам обнаруживали sIgE антитела в сыворотке. Исследование проводилось методом ImmunoCap и представлено в таблице 5.38. Степень сенсibilизации к sIgE оценивалась в kU/l (норма <0,10 kU/l):

0 степень <0,35 – необнаруживаемый уровень антител;

1 степень - 0,35 – 0,7 – низкий уровень антител;

2 степень - 0,7 – 3,5 – умеренный уровень антител;

3 степень - 3,5 – 17,0 – повышенный уровень антител;

4 степень - 17,1 – 50,0 – высокий уровень антител;

5 степень - 50,1 – 100,0 – очень высокий уровень антител;

6 степень - более 100 – экстремально высокий уровень антител.

Таблица 5.38 – Уровень специфических IgE антител (kU/l) к пищевым и респираторным аллергенам у детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии при референсном значении нормы <0,10 kU/l (метод ImmunoCap), (Me [Q1; Q3]), n.

Аллерген	Группа с ПАН		Группа с ОАС		p
	n	Me [Q1; Q3] ↑	n	Me [Q1; Q3]	
Коровье молоко (экстракт)	n=39	4,23 [1,17; 28,03] ↑	n=28	0,21 [0,0; 0,38]	0,018*
Альфа-лактальбумин (Bos d4)	n=39	2,68 [0,21; 7,64] ↑	n=24	0,01 [0,02;0,18]	0,151
Бета-лактоглобулин (Bos d5)	n=38	0,99 [0,13; 5,16] ↑	n=20	0,01[0,00;0,14]	0,249
Казеин (Bos d8)	n=45	1,80 [0,13; 12,58] ↑	n=24	0,06 [0,01;0,11]	0,092
Бычий альбумин (Bos d6)	n=45	0,01 [0,00; 0,04]	n=12	0,00 [0,00;0,00]	0,325
Куриное яйцо (экстракт)	n=34	3,6[0,44; 12,20] ↑	n=24	0,26 [0,11;1,04]	0,156
Белок куриного яйца	n=30	2,18 [0,41; 6,84] ↑	n=24	0,19 [0,10;0,30]	0,526
Желток куриного яйца	n=30	2,18 [0,13; 5,79] ↑	n=24	0,05 [0,02 0,08]	0,167
Овомукоид (Gal d1)	n=38	0,32 [0,08; 2,69] ↑	n=12	0,06 [0,02;0,15]	0,348
Овальбумин (Gal d2)	n=40	2,10 [0,58; 9,16] ↑	n=24	0,10 [0,09;0,12]	0,092
Лизоцим (Gal d4)	n=30	0,41 [0,02; 2,09] ↑	n=24	0,07 [0,05;0,09]	0,388
Пшеница (экстракт)	n=32	0,46 [0,10; 3,62] ↑	n=24	0,10 [0,10;0,14]	0,326
Глютен (экстракт)	n=30	0,61 [0,16; 3,62] ↑	n=24	0,10 [0,07;0,21]	1,000
Треска (экстракт)	n=32	4,84 [0,02;15,60] ↑	n=24	0,05 [0,03;0,08]	0,504
Береза (экстракт)	n=36	0,99 [0,13; 5,16] ↑	n=90	61,9 [23,35;100] ↑	0,502
Полынь (экстракт)	n=24	0,11 [0,0; 0,89] ↑	n=24	0,05 [0,0; 3,31] ↑	0,194
Тимофеевка (экстракт)	n=24	1,21 [0,0; 4,79] ↑	n=24	1,34[0,02;5,47] ↑	0,627
Кошка (экстракт)	n=22	2,45 [0,0; 9,56] ↑	n=22	3,36[1,28; 48,8] ↑	0,122
Собака (экстракт)	n=22	6,00 [0,0; 22,30] ↑	n=22	1,25 [0,01; 23,7] ↑	0,122
Dermatophagoides pteronyssinus (экстракт)	n=22	0,03 [0,0; 0,15]	n=31	0,06 [0,00;0,31]	0,198
Dermatophagoides farinae (экстракт)	n=22	0,02 [0,0; 0,08]	n=31	0,03 [0,00;0,09]	0,335

Примечание: * – достоверность различий между исследуемыми группами, p <0,05; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральная аллергический синдром, ↑ - значения в группе выше референсных показателей.

Дети с системными и локальными проявлениями ПА ко многим аллергенам имели повышенный, высокий, очень высокий или экстремально высокий уровни антител в сравнении с референсными значениями ($<0,10$ kU/l). Как видно из таблицы 5.38, разброс данных между пациентами был значительный, в этой связи достоверность различий между группами с системными и локальными проявлениями ПА была зафиксирована только по отношению к экстракту КМ ($p=0,018$).

Молочные белки являются одной из наиболее частых причин ПА и ПАН у детей [12; 91; 157; 158]. Пациенты, имеющие ПАН на БКМ, нередко подвергаются риску повторных реакций из-за случайного контакта с молочными протеинами или их пептидами в продуктах (следы молока, сыворотки, казеина), в медикаментах (плохо очищенная лактоза в лекарственном препарате может содержать пептиды казеина) или в средствах ухода за зубами, кожей и телом (зубные пасты, крема и гели для тела и душа и т.п.). В настоящее время известно более 200 белков коровьего молока [74]. Причиной развития анафилактических реакций могут быть как сывороточные, так и казеиновые протеины [139; 245]. В таблице 5.39 перечислены аллергены и пептиды, которые можно выявить на «Молочном чипе» - «Milk Allergen Micro-Array (МАМА)» (ISAC).

Таблица 5.39 - Аллергены и пептиды, представленные на «Milk Allergen Micro-Array (МАМА)» для выявления sIgE антител к белкам коровьего молока в сыворотке крови

Источник аллергенов и пептидов		№	Название аллергенов и пептидов
7 натуральных аллергенов коровьего молока		1	n α -casein
		2	n β -casein
		3	nk-casein
		4	n α -lactalbumin
		5	n β -lactoglobulin
		6	nbovine serum albumin (BSA, IgG-free)
		7	nlactoferrin
10 рекомбинантных аллергенов коровьего молока		8	r α S1-casein
		9	r α S1-casein
		10	r β -casein
		11	rk-casein
		12	r α -lactalbumin
		13	r β -lactoglobulin
		14	rBSA fragment 1
		15	rBSA fragment 2
		16	rBSA fragment 3
		17	rlactoferrin
30 пептидов из четырех	α -S1 – пептиды казеина	18	Cas1
		19	Cas2
		20	Cas3

Источник аллергенов и пептидов	№	Название аллергенов и пептидов
аллергенов коровьего молока	21	Cas4
	22	Cas5
	23	Cas6
b – пептиды казеина	24	Casb1
	25	Casb2
	26	Casb3
	27	Casb4
пептиды α-лактальбумина	28	Lac1
	29	Lac2
	30	Lac3
	31	Lac4
	32	Lac5
	33	Lac6
	34	Lac7
	35	Lac8
пептиды β-лактоглобулина	36	BLG1
	37	BLG2
	38	BLG3
	39	BLG4
	40	BLG5
	41	BLG6
	42	BLG7
	43	BLG8
	44	BLG9
	45	BLG9iso
	46	BLG10
47	BLG11	

Пациенты с аллергией к белкам коровьего молока (АБКМ) с ПАН (n=22) и дети с АБКМ из группы с локальными проявлениями (n=22) без системных реакций на БКМ, средний возраст которых детей составил ($M \pm \sigma$) $4,17 \pm 2,14$ лет, 31 мальчик и 13 девочек, были обследованы на панели «Milk Allergen Micro-Array (MAMA)» на 52 аллергенных компонента для выявления sIgE антител к молочным протеинам и пептидам. В таблицах (5.40, 5.41) представлены результаты обследования 11 детей с АБКМ без системных реакций на БКМ и 22 пациентов с ПАН на БКМ.

Таблица 5.40 – Уровень sIgE к протеинам и пептидам коровьего молока на панели «Milk Allergen Micro-Array (МАМА)» (ISAC, ImmunoCAP) у пациентов с АБКМ без системных аллергических реакций на молочные протеины (n=11), Jek - номер образца сыворотки норма <0,1kUA/l

	пациент (Jek)	Jek 30	Jek 37	Jek 18	Jek 89	Jek 25	Jek 94	Jek 95	Jek 96	Jek 62	Jek 8	Jek 9
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	аллерген	Slide15An	Slide16An	Slide14An	Slide20An	Slide14An	Slide21An	Slide21An	Slide21An	Slide19An	Slide13An	Slide13Arra
1	na-cas (1)	0,0	0,2	0,1	0,0	0,1	0,3	0,2	0,1	0,1	0,3	0,3
2	nb-cas (1)	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,2	0,2	0,1	0,3	0,8
3	nk-cas (1)	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,2
4	nALA (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
5	nBLG (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
6	nBSA (IgG-free) (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
7	nLf (1)	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
8	raS1-cas (1)	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
9	raS2-cas (2)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
10	rb-cas (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
11	rk-cas (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
12	rALA (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
13	rBLG (1)	0,0	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
14	rBSAF1 (1)	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
15	rBSAF2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
16	rBSAF3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,1	0,1
17	rLf (1)	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
18	Cas1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
19	Cas2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0
20	Cas3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
21	Cas4 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
22	Cas5 (3)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
23	Cas6 (2)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
24	Casb1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
25	Casb2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
26	Casb3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
27	Casb4 (3)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
28	Lac1 (1)	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0	0,2	0,2
29	Lac2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	Lac3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
31	Lac4 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
32	Lac5 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
33	Lac6 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
34	Lac7 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
35	Lac8 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
36	BLG1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1
37	BLG2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0
38	BLG3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
39	BLG4 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
40	BLG5 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
41	BLG6 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
42	BLG7 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
43	BLG8 (1)	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	0,0	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1
44	BLG9 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2
45	BLG9iso (1)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,4	0,7
46	BLG10 (2)	0,1	0,2	0,1	0,0	0,1	0,3	0,2	0,1	0,1	0,4	0,3
47	BLG11 (1)	0,0	-0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,6
48	Bovine Serum Albumin (1)	0,0	1,4	0,0	0,1	0,0	0,3	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2
49	β-Lactoglobulin (1)	0,1	1,0	0,1	0,2	0,1	1,7	0,2	0,1	0,1	1,5	0,2
50	Lactoferrin Bovine Milk (2)	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	0,0	2,1	0,1	0,0	0,0	0,2	0,0
51	HSA (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1
52	Casein (1), Conc. 0.5mg/mL	0,1	3,5	0,1	0,1	0,1	5,6	0,4	0,1	0,2	0,2	0,2
	сумма sIgE антител	0,9	6,4	0,5	1,0	0,7	11,4	2,3	1,2	1,4	4,9	4,2

Таблица 5.41 – Уровень sIgE к аллергенам и пептидам коровьего молока на панели «Milk Allergen Micro-Array (MAMA) (ISAC, ImmunoCAP) у пациентов с пищевой анафилактией на молочные протеины (n=22), норма - 0,0 kUА/L. Jek – номер образца сыворотки.

пациент	Jek																					
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22			
1	18,2	2,7	0,7	0,8	18,8	2,3	1,1	1,0	1,1	6,4	1,0	7,3	0,4	0,3	0,3	0,6	0,1	0,1	0,1	0,4	0,4	
2	14,4	0,0	11,8	1,2	0,0	0,1	0,6	1,2	14,9	48,4	4,2	4,0	2,0	1,5	0,0	0,8	0,9	0,0	0,3	0,1	0,0	
3	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	2,4	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,3	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	
4	18,9	0,7	18,9	0,9	20,0	0,5	1,7	0,8	0,3	37,8	0,3	1,1	0,4	0,5	0,2	0,9	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	
5	12,8	0,4	0,0	0,8	30,1	1,7	1,5	0,6	0,4	0,3	2,2	2,8	0,3	0,1	0,2	0,2	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	
6	15,3	0,5	1,5	0,2	17,5	0,5	0,4	0,0	0,2	33,6	0,3	0,2	0,0	0,1	0,4	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	
7	7,2	1,1	0,0	-0,1	3,4	0,5	0,2	1,1	0,0	2,2	0,3	0,1	0,1	0,1	0,2	0,5	-0,1	-0,1	0,1	0,0	0,0	
8	7,8	0,9	2,3	0,2	20,2	0,9	0,1	0,2	0,9	2,7	0,3	1,5	0,2	0,0	0,3	0,1	0,2	0,3	0,2	0,2	0,0	
9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
10	0,0	0,0	1,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	3,6	4,1	0,1	0,1	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
11	17,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	3,3	2,3	2,9	0,6	0,2	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	
12	4,3	0,0	1,6	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	3,7	2,4	0,3	0,4	0,1	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
13	0,0	0,1	-0,1	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
14	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
15	3,2	0,3	0,3	0,2	26,2	0,3	0,8	0,2	0,2	36,3	0,3	1,2	0,4	0,8	0,1	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
16	9,2	0,2	0,3	0,2	7,0	0,2	0,5	0,2	0,0	10,0	0,0	1,4	0,1	0,0	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
17	14,5	1,0	19,3	3,2	30,3	2,8	1,7	0,6	0,4	13,8	0,9	1,3	0,3	0,6	0,2	0,2	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	
18	40,6	0,5	13,7	0,4	17,4	0,6	1,0	0,3	0,2	17,0	0,7	1,3	0,3	0,5	0,4	0,7	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	
19	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
20	40,2	0,3	14,4	0,5	15,7	3,6	1,5	0,2	0,0	17,4	0,3	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	
21	2,8	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
22	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
23	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
24	0,2	0,1	0,5	0,1	0,4	0,0	0,1	0,1	4,5	0,1	0,0	0,4	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
26	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
27	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
28	0,3	0,0	0,1	-0,1	0,1	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1	0,2	0,0	0,1	0,2	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	
29	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
30	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
31	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
32	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
33	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
34	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
35	19,3	1,4	0,0	0,6	2,4	0,0	0,1	0,2	0,3	0,0	2,3	0,1	0,0	0,0	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
36	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
37	3,6	0,3	0,0	0,2	0,3	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
38	0,0	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
39	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
40	6,2	1,4	0,0	0,0	0,3	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
41	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
42	0,1	0,0	0,0	0,1	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
43	2,8	2,8	-0,1	-0,1	19,3	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	0,4	0,0	0,1	7,2	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	
44	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,1	0,1	0,1	0,2	0,0	0,2	0,0	0,1	0,0	
45	17,0	0,1	15,8	1,2	0,1	0,1	0,5	1,2	11,4	30,8	4,0	4,8	2,1	1,3	0,2	0,7	0,9	0,7	0,4	0,2	0,1	
46	20,3	2,8	0,5	0,7	19,9	2,0	1,2	1,1	1,1	6,1	1,0	7,3	0,0	0,4	0,5	0,6	0,2	0,1	0,1	0,1	0,3	
47	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	2,9	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
48	0,3	0,1	1,4	0,2	0,1	0,5	0,3	0,0	0,2	0,6	0,0	0,0	0,6	0,4	0,1	0,3	0,4	0,1	0,1	1,2	0,1	
49	0,1	0,4	1,7	0,4	0,1	0,4	0,6	0,2	0,2	1,2	0,1	0,5	0,9	0,1	0,2	1,6	0,2	0,1	0,1	0,4	0,3	
50	0,0	0,9	-0,1	-0,1	0,0	-0,1	2,4	-0,1	0,3	11,8	-0,1	-0,1	2,9	-0,1	0,3	0,5	0,2	-0,1	0,0	-0,1	0,0	
51	11,1	0,5	12,6	0,7	19,2	1,4	1,3	0,4	0,1	13,3	0,3	1,4	0,2	0,3	0,5	0,4	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	
52	0,2	0,4	2,0	0,5	0,1	0,1	0,9	0,5	0,2	2,6	0,1	0,6	1,2	0,2	0,2	0,8	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1	
сумма sIgE антител	325,3	21,2	232,5	17,6	346,0	25,9	19,4	9,9	53,3	305,9	22,6	45,7	14,9	7,5	6,8	10,9	4,4	2,3	2,4	2,8	2,0	

Как видно из таблиц 5.40 и 5.41, у пациентов обеих представленных групп сенсibilизация была обнаружена к натуральным аллергенам КМ (α -casein, β -casein, κ -casein, α -lactalbumin, β -lactoglobulin, bovine serum albumin (BSA, IgG-free), lactoferrin), к рекомбинантным аллергенам молока ($r\alpha$ S1-casein, $r\beta$ -casein, $r\kappa$ -casein и др.), к пептидам α -S1-казеина (Cas1 – Cas4) и пептидам β -лактоглобулина (BLG 8 – BLG11). Отмечено, что уровень сенсibilизации был существенно выше у детей с ПАН (интенсивная цветовая окраска) и каждый ребенок с ПАН имел высокую сенсibilизацию хотя бы к одному из казеинов (в частности, к α -казеину), что было причиной выраженных аллергических реакций на молочные протеины и их пептиды, проявлявшихся системными реакциями.

У многих детей с ПАН сенсibilизация к БКМ была обнаружена как к сывороточным белкам, так и к казеиновой фракции. Суммарно уровень sIgE к протеинам и пептидам КМ у каждого отдельного пациента из 11 детей с ПАН был достоверно выше (от 17,6 до 346,0 kUA/l), чем уровень аллергенов и протеинов КМ у каждого из 11 пациентов с АБКМ без ПАН (от 0,5 до 11,4kUA/l), $p=0,000$ (табл. 5.40 и 5.41).

Данные исследования выявили детей с высокой и низкой вероятностью формирования толерантности к БКМ и прогностически определили риски возникновения повторных реакций на БКМ, в том числе и системных у каждого обследованного пациента.

Известно, что практически любая пища может стать причиной анафилаксии у детей [130; 310; 331; 228; 244; 308; 190; 107]. Для выявления неизвестных возможных триггеров анафилактических реакций и скрытых сенсibilизаций детям с системными проявлениями ПА ($n=60$) было проведено мультиплексное исследование на 112 аллергокомпонентов из 51 источника на панели аллергочип ISAC-112 (ImmunoCAP), рекомендованное международными экспертами при ведении пациентов, перенесших анафилактические реакции [74] (табл.5.42 (а) и 5.42(б)). Сравнение проводили с исследованиями детей, имеющих локальные проявления ПА ($n=40$), проведенными на подобной панели аллергочип ISAC-112 (ImmunoCAP) и ранее описанные в главе 4.

Известно, что IgE–зависимые реакции не могут происходить, без предшествующей сенсibilизации. Проведенное молекулярное обследование в 100% случаев выявило сенсibilизацию к молекуле (-ам) пищевого (-ых) аллергена (-ов), вызвавшего (-их) системную аллергическую реакцию у детей (рис. 5.11).

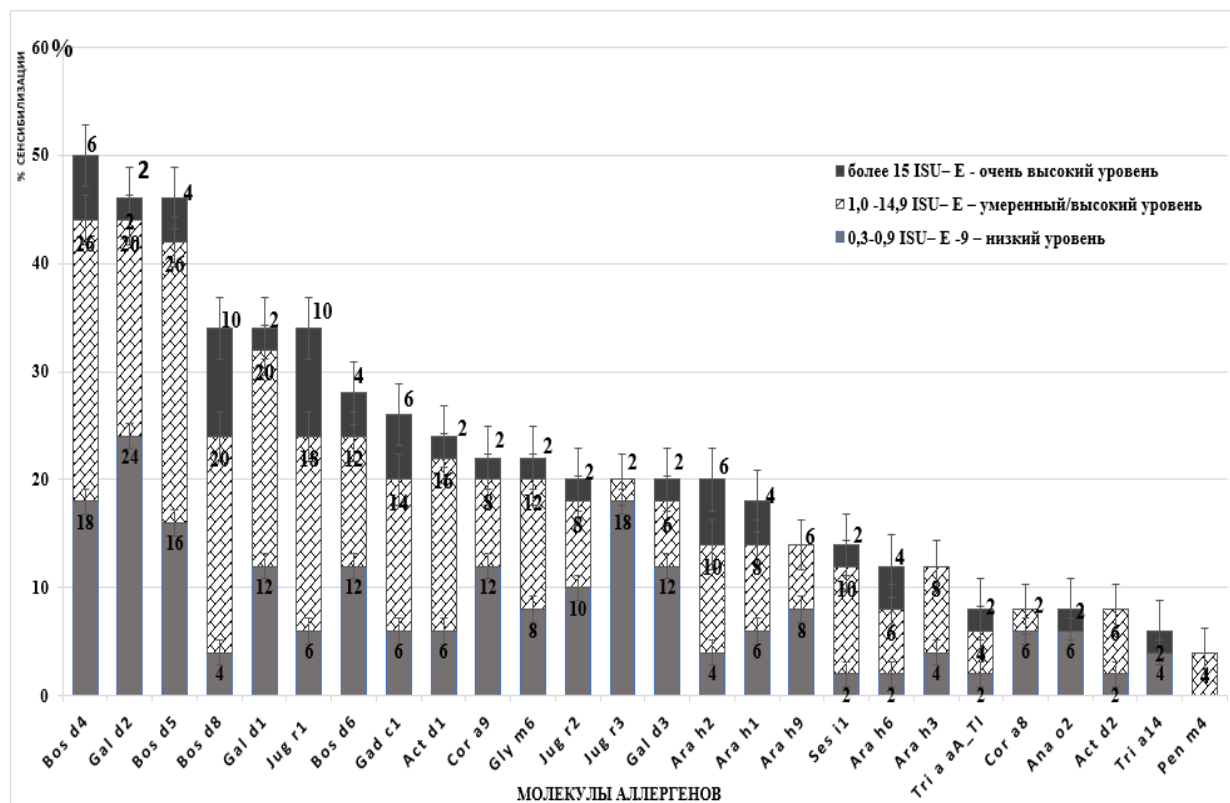


Рисунок 5.11 – Уровень sIgE антител к главным компонентам пищевых аллергенов на панели аллергочип ISAC – 112 у пациентов, переносивших системную пищевую аллергию (n=60) в стандартизованных ISAC единицах (ISU–E): <0,3 – необнаруживаемый уровень, 0,3 – 0,9 – низкий уровень; 1,0 - 14,9 – умеренный/высокий; ≥ 15 – очень высокий уровень.

Как видно из рис. 5.11, наибольшее число детей было сенсibilизировано к молочным протеинам. Клинических случаев ПАН по вине молочных протеинов (Bos d4, Bos d5, Bos d8, Bos d6) произошло больше, чем по причине других аллергенов. Вторым продуктом по частоте анафилактических реакций стало куриное яйцо (Gal d2, Gal d1). Третьим причинно – значимым аллергеном ПАН оказался грецкий орех (Jug r1, Jug r2, Jug r3). ПАН развивалась также на рыбу (Gad c1), киви (Act d1), фундук (Cor a9) и арахис (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6).

Было установлено, что пациенты с системными проявлениями ПА имели поливалентную сенсibilизацию и были суммарно сенсibilизированы к 102 молекулам из 112 компонентов аллергенов, что было достоверно больше, чем число молекул, составившее 76, к которым были сенсibilизированы дети с локальными проявлениями ПА (p=0,000).

В нашем исследовании, клинически симптомы ПАН на БКМ переносили 40 детей (52,63%) из группы с системными реакциями (n=76), при этом анафилактические реакции вызывали как сывороточные белки (α-лактальбумин, β-лактоглобулин), так и казеины.

Сенсибилизация к молекулам КМ (Me [Q1; Q3], min - max) была установлена у всех больных (n=40), переносивших ПАН на БКМ: 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). Важно заметить, что уровень специфических IgE антител для всех молекул КМ (Bos d4, Bos d5, Bos d8, Bos d6, Bos d lac) варьировал в широком диапазоне (рис.5.12).

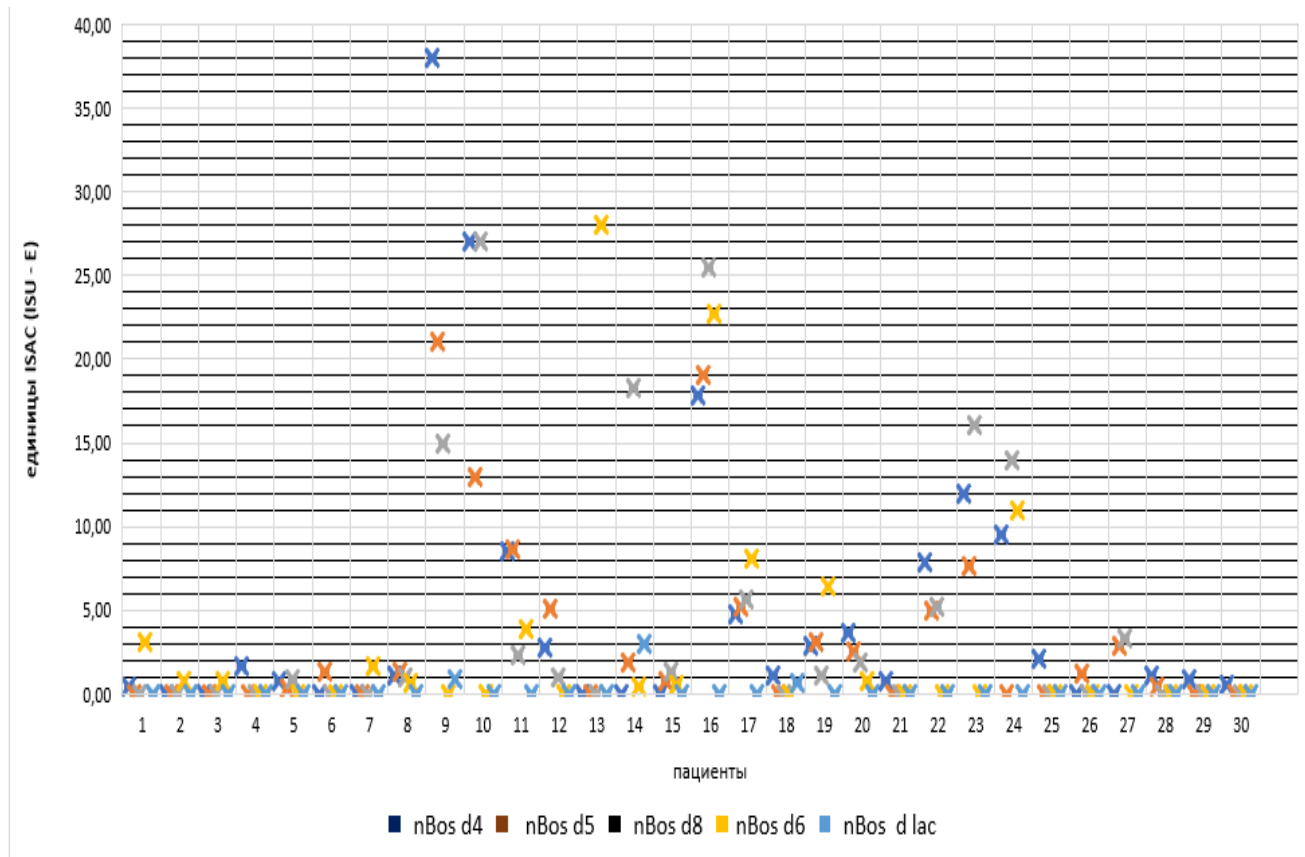


Рисунок 5.12 – Уровень sIgE антител к молекулам коровьего молока на панели аллергочип ISAC – 112 у пациентов с системной пищевой аллергией (n=60) в стандартизованных ISAC единицах (ISU-E), <0,3 – необнаруживаемый уровень, 0,3 – 0,9 – низкий уровень; 1,0 - 14,9 – умеренный/высокий; ≥ 15 – очень высокий уровень.

Сенсибилизация к одной молекуле молока была у 10,53% (n=8) пациентов, к двум молекулам – 6,58% (n=5), к трём – 11,84% (n=9), к четырём – 10,53% (n=8) больных, у остальных – ко всем молекулам. Некоторые пациенты были сенсибилизированы к обеим фракциям (сывороточной и казеиновой) сразу. Удалось выявить достоверные различия по уровню сенсибилизации к молекуле α -лактальбумина (Bos d4, ISU-E) на мультиплексной панели аллергочип ISAC-112 между детьми с системной ПА ($M \pm \sigma$) $3,91 \pm 3,59$ и группой детей с локальными проявлениями ПА - $0,06 \pm 0,27$, ($p=0,000$).

Корреляционный анализ, проведённый при помощи рангового коэффициента Спирмена, между молекулами ISAC-112 внутри группы детей с системными проявлениями пищевой аллергии выявил высокие по шкале Чеддока положительные корреляционные связи между

молекулой казеина (Bos d8, ISU-E) и молекулой β -лактоглобулина (Bos d5, ISU-E) $r=0,78$, $p<0,05$. Была установлена высокая корреляционная связь между молекулой бычьего сывороточного альбумина (Bos d6, ISU-E) с молекулой сывороточного альбумина собаки (Can f3, ISU-E): $r=0,77$ ($p<0,05$), и с молекулой сывороточного альбумина кошки (Fel d2, ISU-E), $r=0,80$ ($p<0,05$), в группе детей с системными проявлениями ПА (рис.5.13).

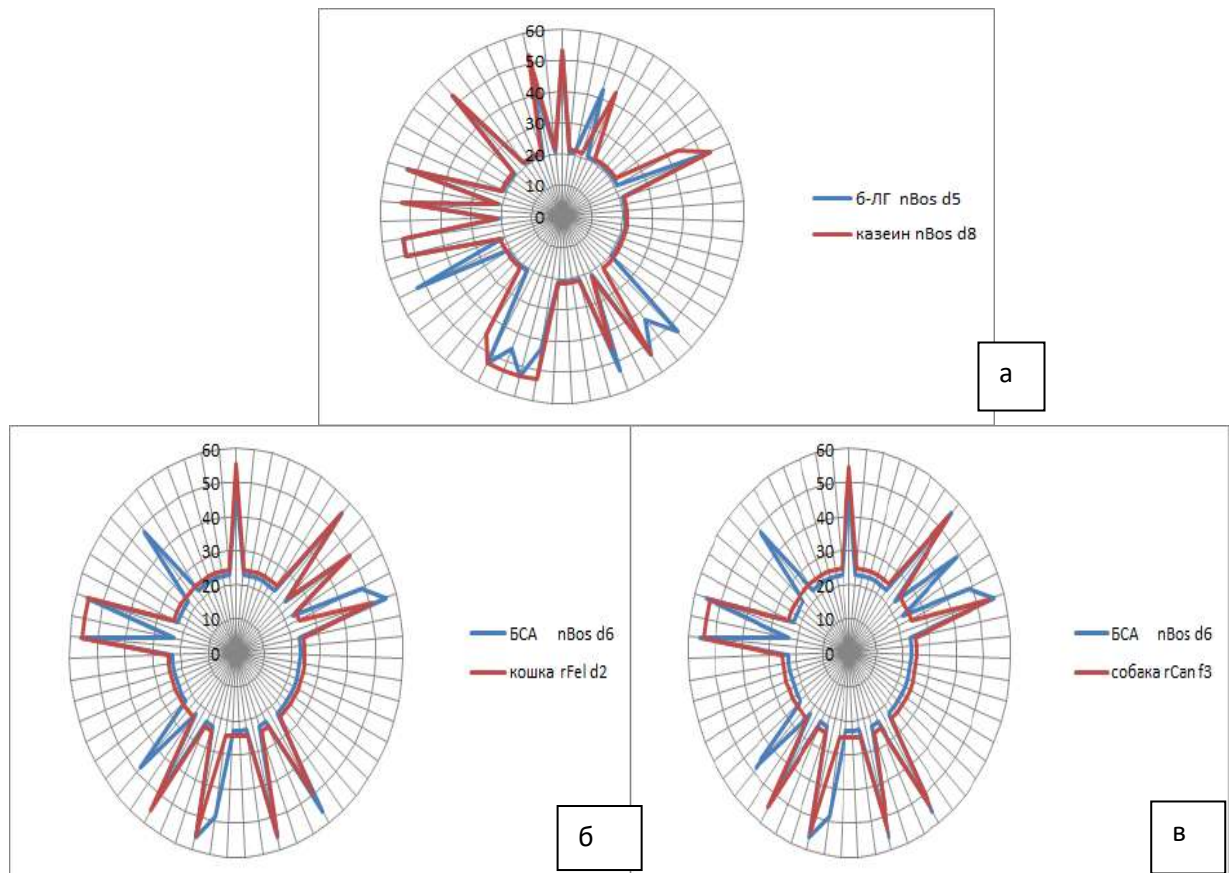


Рисунок 5.13 – Корреляционная связь, установленная при помощи рангового коэффициента Спирмена, между молекулами ISAC-112 внутри группы детей с системными проявлениями пищевой аллергии: между молекулой казеина (Bos d8, ISU-E) и молекулой β -лактоглобулина (Bos d5, ISU-E) $r=0,78$ ($p < 0,05$) (а), а также между молекулой бычьего сывороточного альбумина (Bos d6, ISU-E) с молекулой сывороточного альбумина кошки (Fel d2, ISU-E), $r=0,80$ ($p < 0,05$) (б) и с молекулой сывороточного альбумина собаки (Can f3, ISU-E): $r=0,77$ ($p < 0,05$) (в).

Яйцо, наряду с КМ, - наиболее частый аллерген, провоцирующий симптомы анафилаксии у детей первых лет жизни [69; 265; 286; 333]. ПАН на куриное яйцо перенесли 10 детей (13,16%), а ещё 18 человек (23,68%) имели в анамнезе ангиоотёки слизистой оболочки полости рта, лица и конечностей, а также острую крапивницу при контакте с нативным куриным яйцом.

Главные аллергены куриного яйца: овомукоид (Gal d1), овальбумин (Gal d2), овотрансферрин/кональбумин (Gal d3), лизоцим (Gal d4) и сывороточный альбумин/альфа-ливетин (Gal d5) имеют молекулярную массу от 25 до 76 кДа и способны выступать анафилактогенами [224, 363]. Сенсibilизация на мультиплексной платформе к различным молекулам куриного яйца была установлена у 55,26% ($n=42$) пациентов (рис. 5.14).

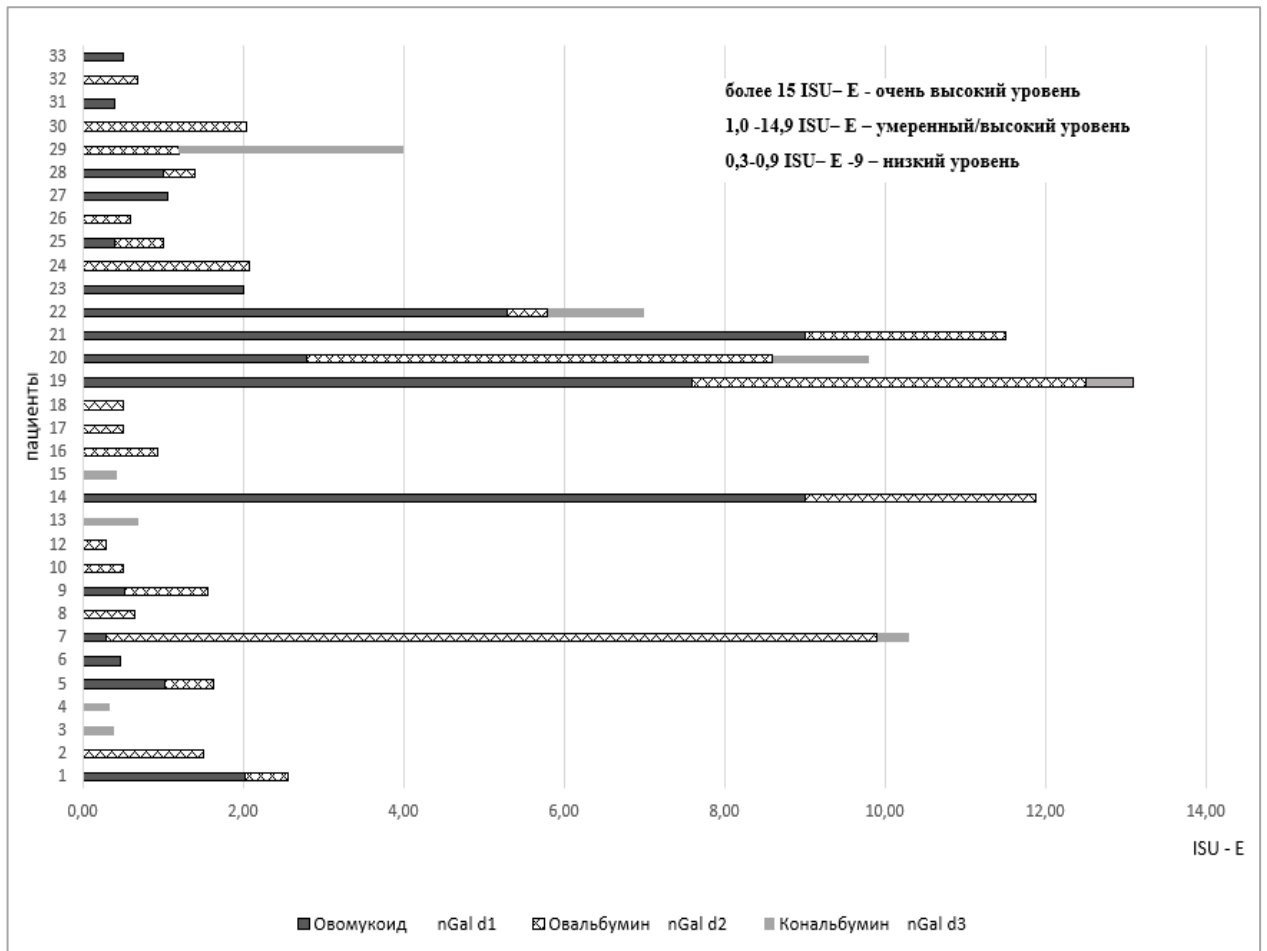


Рисунок 5.14 – Уровень sIgE-антител к молекулам куриного яйца на панели аллергочип ISAC – 112 у пациентов с системной пищевой аллергией (n=60) в стандартизованных ISAC-единицах (ISU-E), <0,3 – необнаруживаемый уровень, 0,3 – 0,9 – низкий уровень; 1,0 - 14,9 – умеренный/высокий; ≥ 15 – очень высокий уровень.

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) (Me [Q1; Q3], min - max) (0,00 [0,00; 1,07], min - max: 0,50 – 9,60 ISU-E) куриного яйца.

Данные Европейского Регистра Анафилаксии, свидетельствуют о том, что при ПАН к рыбе, наиболее часто первые реакции на этот продукт фиксируются у детей в дошкольном возрасте [97]. Основным аллергеном рыбы, способным инициировать пищевую анафилаксию, является парвальбумин (саркоплазматический белок) [74]. ПАН на рыбу произошла у 15,79% (n=12) наших пациентов из группы с системными реакциями. Она была подтверждена сенсibilизацией к молекуле трески (Gad c1) (Me [Q1; Q3], min - max) (0,00 [0,00; 0,63], min - max: 0,4 – 100,0 ISU-E), которая обладает высокой перекрестной реактивностью между различными видами рыбы и вызывает IgE ответ у большинства сенсibilизированных к рыбе

пациентов (рис.5.15). Ещё у одного пациента сенсibilизация к рыбе оказалась латентной (рис.5.15).

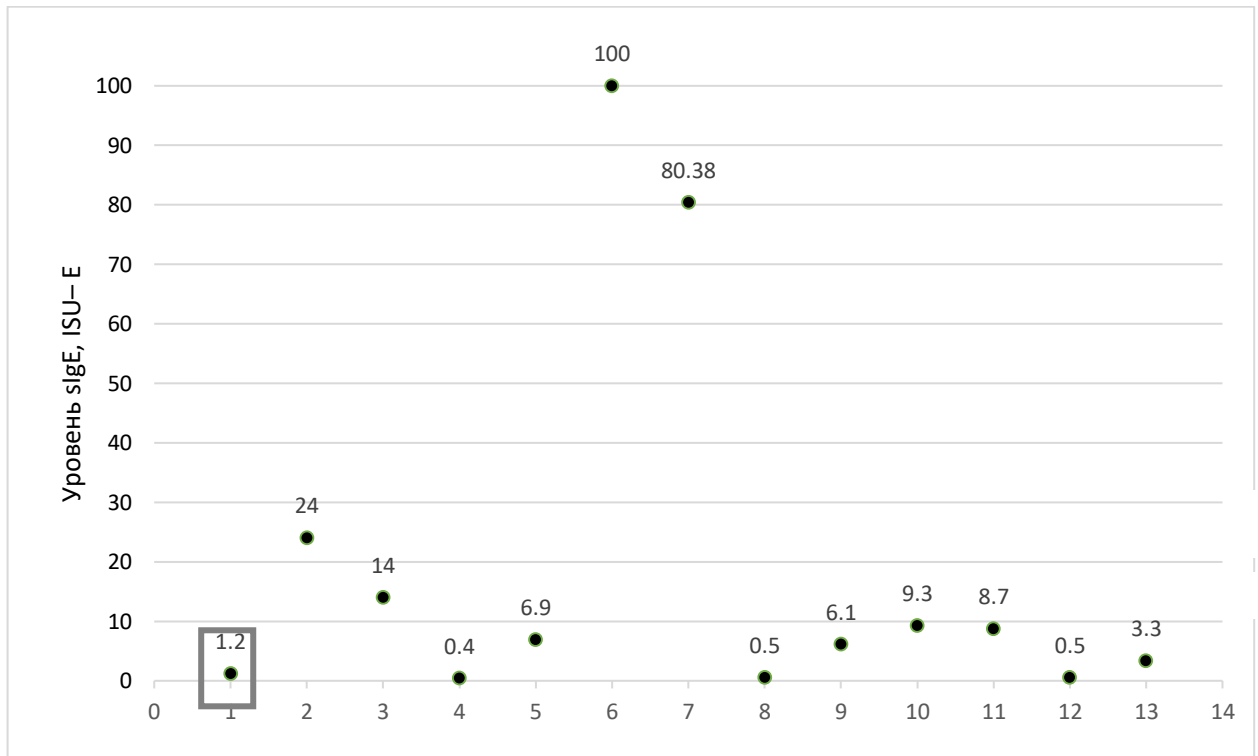


Рисунок 5.15 – Уровень sIgE антител к молекуле трески (Gad c1) на панели аллергочип ISAC-112 у 12 пациентов с системной пищевой аллергией и одного латентного пациента (n=60) в стандартизованных ISAC единицах (ISU-E), <0,3 – необнаруживаемый уровень, 0,3 – 0,9 – низкий уровень; 1,0 - 14,9 – умеренный/высокий; ≥ 15 – очень высокий уровень.

На морепродукты не было зарегистрировано клинических симптомов. Латентной оказалась сенсibilизация у двух пациентов, имеющих повышенные уровни sIgE антител к саркоплазматическому кальций-связывающему белку креветки (Pen m4) (min - max: 1,3 – 2,78 ISU-E).

Известно, что из растительных пищевых аллергенов приблизительно 65% острых аллергических реакций приходится на 4 суперсемейства белков: проламины, купины, Vet v1-подобные протеины и профилины [313]. Пациенты с гиперчувствительностью к белкам хранения семени (проламины и купины) часто страдают тяжелыми системными реакциями, связанными с высокой устойчивостью данных протеинов к термическому и пепсиновому воздействию [74]. Для прогноза повторных жизнеугрожающих эпизодов должна быть исключена также сенсibilизация к белкам неспецифическим переносчикам липидов (LTP) [27; 37].

Аллергены пшеницы часто ассоциированы с аллергическими реакциями гиперчувствительности и способны вызывать тяжелые анафилактические реакции [91; 127; 372]. Мультиплексное обследование детей, перенесших системные реакции на продукты, выявило 6 пациентов с сенсibilизацией на молекулы пшеницы. Известно, что все три

молекулы пшеницы (омега-5 глиадин - Tri a19.0101, альфа-амилаза /ингибитор трипсина Tri a aA_TI, Tri a14), входящие в панель ISAC – 112, способны вызывать атопический дерматит или анафилактические реакции, поскольку являются белками хранения (омега-5 глиадин - Tri a19.0101, альфа-амилаза /ингибитор трипсина Tri a aA_TI) и белками-переносчиками липидов (nLTP - Tri a14). Среди наших пациентов анафилаксию на пшеницу ни один пациент не развивал, а реакции проявлялись в виде тяжёлого течения атопического дерматита. Корреляционный анализ по Спирмену выявил высокие положительные корреляционные связи между собой двух молекул пшеницы: (омега-5глиадин - Tri a19.0101, ISU-E) и альфа-амилаза /ингибитор трипсина (Tri a aA_TI, ISU-E) $r=0,72$ ($p < 0,05$), а также между молекулой пшеницы (Tri a14, ISU-E) и молекулами: платана (Pla a3, ISU-E) $r=0,77$ ($p < 0,05$), пшеницы (Tri a14) и оливы (Ole e7, ISU-E) $r=0,71$ ($p < 0,05$), являющихся представителями одного семейства (LTP).

Компонентная диагностика установила: у 4 больных сенсibilизацию к кешью (Ana o2) (белок хранения, 11S глобулин), min - max: 0,52 – 73,0 ISU– E; у 2 детей – к бразильскому ореху (Ber e1) (белок хранения, 2S альбумин) min - max: 0,6 – 0,8 ISU– E; у 14 пациентов – к молекулам фундука (Cor a9) (11 S глобулин-белок хранения) и (Cor a8) (белок переносчик липидов, LTP), min - max: 0,6 – 42,0 ISU– E. Все эти пациенты переносили ПАН на орехи, потребовавшую госпитализации и введения адреналина. Ни пациенты, ни их родители точно не знали какой из орехов был повинен в симптомах системной аллергии, поскольку до возникновения острой аллергической реакции дети употребляли внутрь ореховую смесь. Корреляционный анализ, проведённый при помощи рангового коэффициента Спирмена, установил, что у детей с системными проявлениями ПА молекула бразильского ореха (Ber e1) высоко коррелировала с пылью оливы (Ole e7) $r=0,70$ ($p < 0,05$).

Кунжут также может являться причиной тяжёлых IgE-опосредованных аллергических реакций у детей [133; 348]. Сенсibilизация у 7 детей к кунжута (Ses i1), белок хранения, 2S альбумин, min - max: 0,5 – 100,0 ISU-E клиническими симптомами не проявлялась, а была латентной.

Клинические проявления аллергии на грецкий орех часто бывают системными и потенциально опасными для жизни [69; 135; 145]. По-мнению WAO, повышенную чувствительность к молекулам грецкого ореха (Jug r1, Jug r2, Jug r3) следует рассматривать, как фактор риска развития анафилаксии [74]. Сенсibilизация к белкам хранения грецкого ореха (Jug r1, Jug r2, Jug r3) (min - max: 0,34 – 100,0 ISU-E) была установлена у 30,26% (n=23) наших пациентов (рис. 5.16).

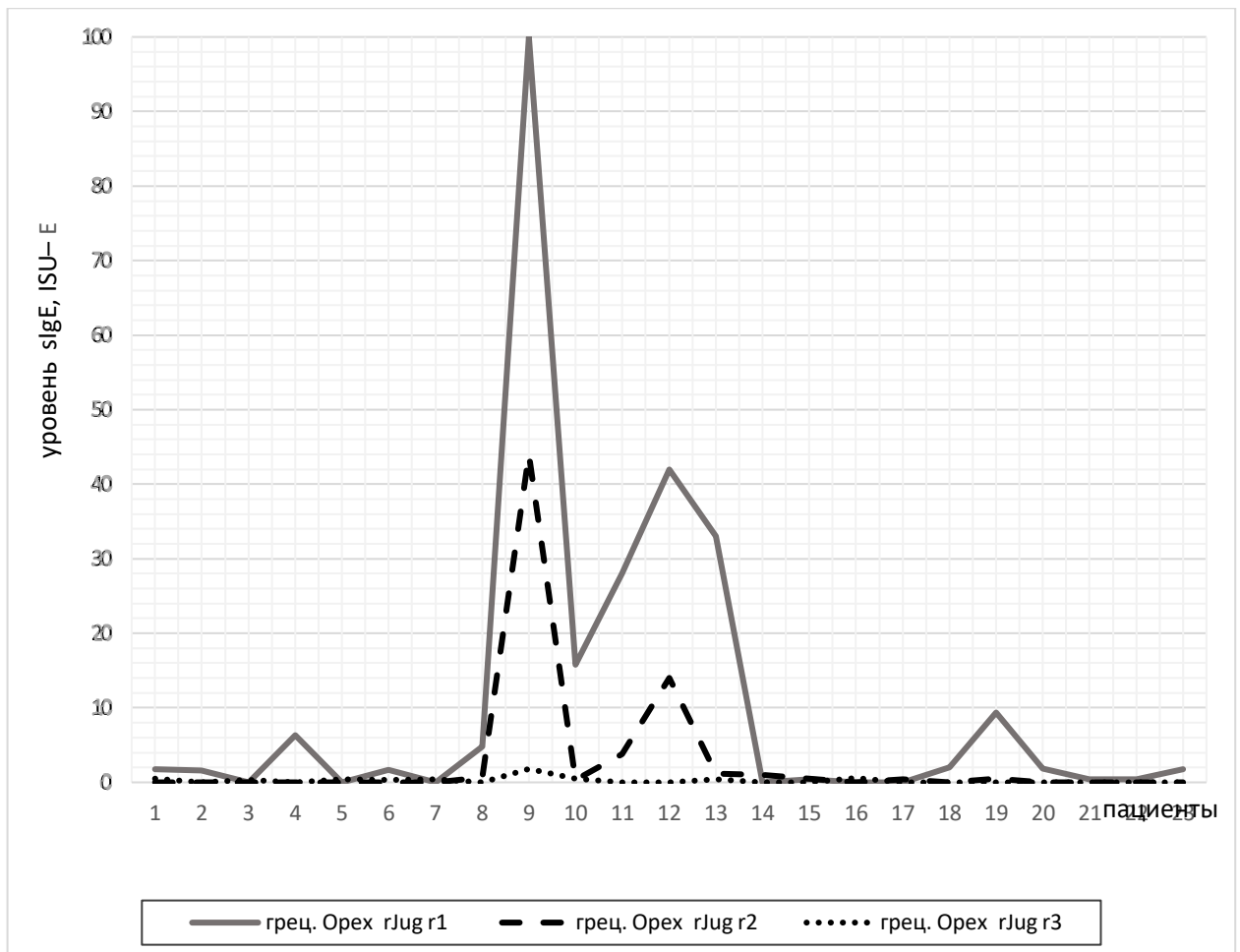


Рисунок 5.16 – Уровень sIgE антител к молекулам грецкого ореха на панели аллергочип ISAC – 112 у пациентов с системной пищевой аллергией (n=60) в стандартизованных ISAC единицах (ISU-E), <0,3 – необнаруживаемый уровень, 0,3 – 0,9 – низкий уровень; 1,0 - 14,9 – умеренный/высокий; ≥ 15 – очень высокий уровень.

ПАН на грецкий орех (ангиоотёк, крапивница, ринорея, бронхоспазм, плач, рвота, нарушение сознания) произошла у 8 детей. Ещё у двух пациентов развился анафилактический шок. У четырёх пациентов аллергическая реакция на грецкий орех была в виде ангиоотёка и крапивницы, для купирования которых потребовался прием антигистаминных препаратов и введение ГКС средств. У 9 пациентов сенсibilизация к грецкому ореху была латентной.

Молекулы грецкого ореха (Jug r1, ISU-E и Jug r2, ISU-E) продемонстрировали высокую положительную статистически значимую корреляционную связь между собой, $r=0,94$ ($p<0,05$) (рис.5.15). Кроме того, молекула грецкого ореха (Jug r3, ISU-E) имела высокую положительную корреляционную связь с молекулой персика (Pru p3), $r=0,87$ ($p <0,05$), с молекулой арахиса (Ara h9, ISU-E), $r=0,73$ ($p <0,05$), с молекулой платана (Pla a3, ISU-E), $r=0,84$ ($p <0,05$) и с молекулой полыни (Art v3, ISU-E), $r=0,73$ ($p <0,05$), являющихся представителями одного семейства (LTP) (рис.5.17).

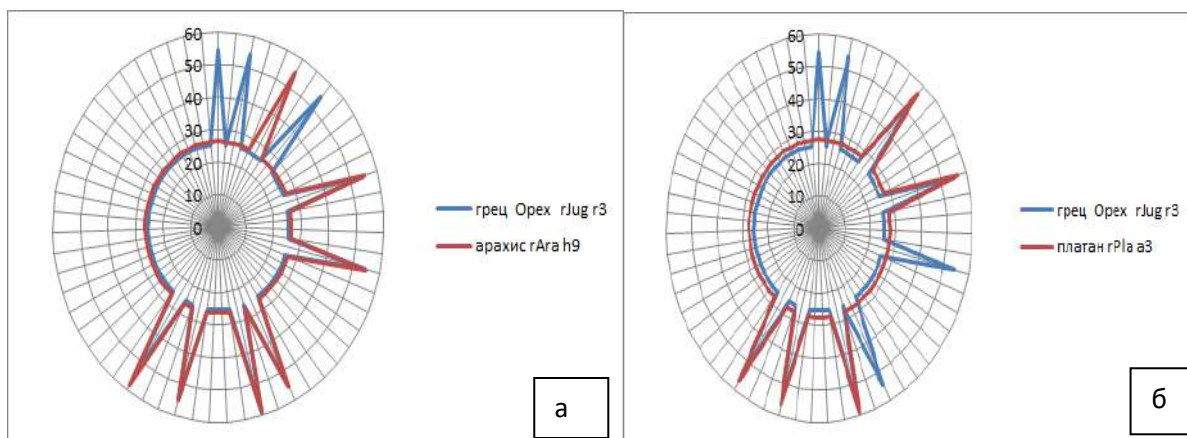


Рисунок 5.17 – Корреляционная связь, установленная при помощи рангового коэффициента Спирмена, между молекулами ISAC-112 внутри группы детей с системными проявлениями пищевой аллергии: между молекулой грецкого ореха (Jug r3, ISU-E) и молекулой арахиса (Ara h9, ISU-E), $r=0,73$ ($p < 0,05$) (а), а также между молекулой грецкого ореха (Jug r3, ISU-E) и молекулой платана (Pla a3, ISU-E), $r=0,84$ ($p < 0,05$) (б).

В состав арахиса входит не менее 32-х различных молекул, обладающих аллергенными свойствами [74; 102; 103; 235]. Наиболее значимыми для клинической диагностики, с точки зрения анафилаксии, являются Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6, Ara h7, Ara h9 [40; 102; 120; 302]. Сенсibilизация к арахису была выявлена у 43,42% ($n=33$) детей с системными реакциями, при этом симптомы ПАН имели 9,21% ($n=7$) детей после употребления ядер арахиса или трансдермального контакта с ним. Спектр сенсibilизации к молекулам арахиса представлен на рисунке 5.18.

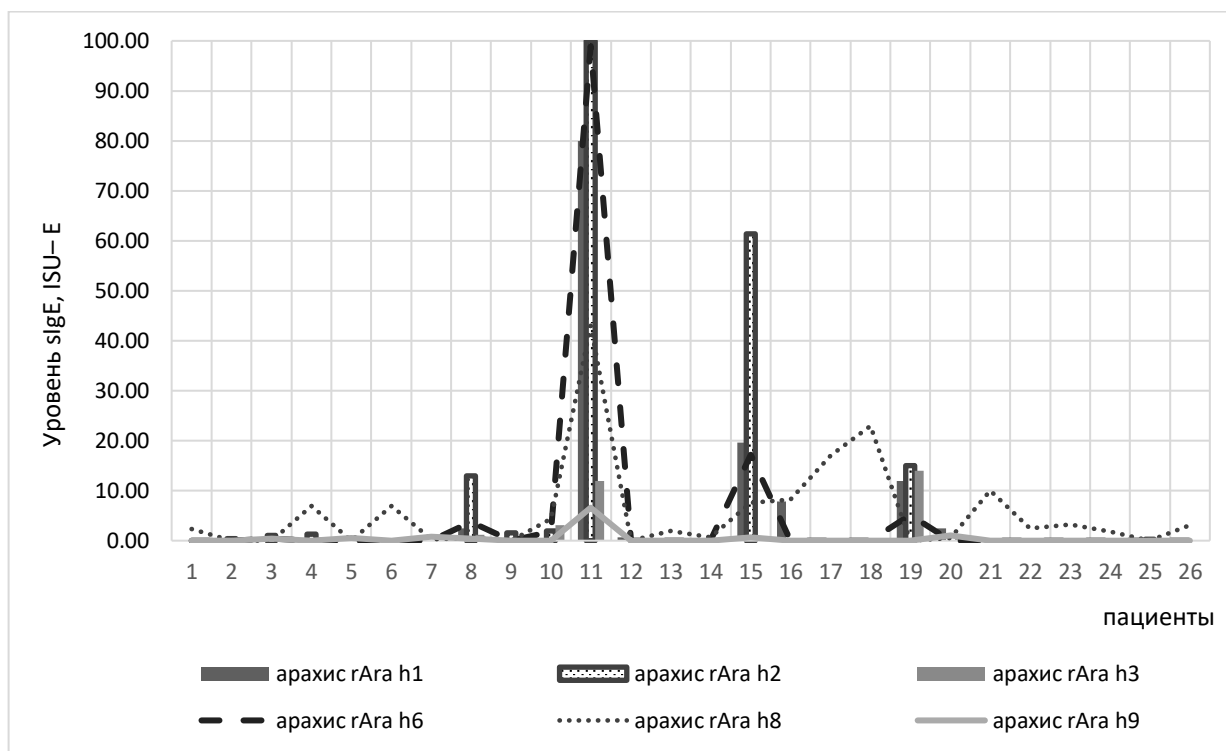


Рисунок 5.18 – Уровень sIgE антител к молекулам арахиса (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6, Ara h8, Ara h9) на панели аллергочип ISAC – 112 у пациентов с системной пищевой аллергией ($n=60$) в стандартизованных ISAC единицах (ISU-E), $< 0,3$ – необнаруживаемый уровень, $0,3 - 0,9$ – низкий уровень; $1,0 - 14,9$ – умеренный/высокий; ≥ 15 – очень высокий уровень.

Как видно из рис.5.18, наименьший уровень сенсibilизации был выявлен к белкам переносчикам липидов (Ara h9), в то время как, наибольший – к белкам хранения (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6). Компонентной аллергодиагностикой было установлено, что все дети, имевшие симптомы ПАН, были сенсibilизированы именно к белкам хранения (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6) (min - max: 0,4 - 100,0 ISU-E). Наибольшее число детей были сенсibilизированы к PR-10 протеину арахиса (Ara h8). Дети, имевшие исключительно сенсibilизацию к Ara h8 (min - max: 0,6 - 23,0 ISU-E), испытывали местные оральные симптомы, которые не требовали серьезных медицинских вмешательств. Была установлена высокая статистически значимая положительная корреляционная связь между белками хранения арахиса: Ara h2, ISU-E и Ara h6, ISU-E, $r=0,77$ ($p<0,05$), а также Ara h3, ISU-E и Ara h6, ISU-E, $r=0,84$ ($p<0,05$).

На сегодняшний день идентифицировано 13 аллергенов из киви. Плоды киви способны вызывать как местные орофарингеальные реакции, так и системные проявления. Тяжелые системные реакции после приема киви связаны с высоким уровнем sIgE к цистеинпротеазе киви (Act d1) [247]. В группе детей, перенесших системные реакции на пищевые продукты, были сенсibilизированы к молекулам киви 28,33% пациентов (рис. 5.19).

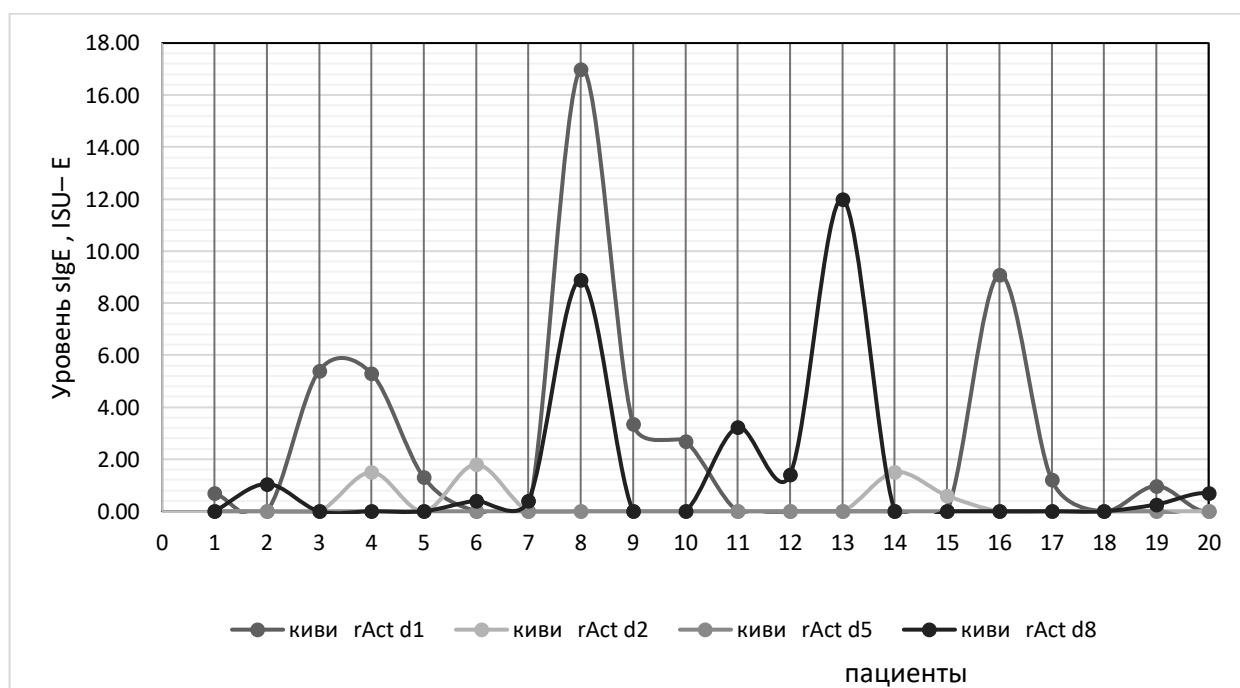


Рисунок 5.19 – Уровень sIgE антител к киви (Act d1, Act d2, Act d5, Act d8) на панели аллергочипа ISAC – 112 у пациентов с системной пищевой аллергией (n=60) в стандартизованных ISAC единицах (ISU-E), <0,3 – необнаруживаемый уровень, 0,3 – 0,9 – низкий уровень; 1,0– 14,9 – умеренный/высокий; ≥ 15 – очень высокий уровень.

Клиническую реакцию по типу ПАН перенесли 6 (7,89%) 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). Сенсibilизация к молекуле киви (Act d8),

относящейся к PR-10 протеинам (min - max: 0,4–12,00 ISU-E) клинических симптомов у обследуемых детей не вызывала, также как и молекула киви Act d2 (тауматин-подобный белок) (min - max: 0,6–1,80 ISU-E).

Персик является частой причиной аллергических реакций у детей и взрослых, в том числе и анафилаксии, возникающей после употребления свежих или обработанных фруктов. По литературным данным известно, что подавляющее большинство больных, имевших системные реакции к персику, были сенсибилизированы к, относящейся к белкам-переносчикам липидов, молекуле Pru p3 [269; 300]. Двое из наших пациентов предъявляли жалобы на выраженные ангиоотёки слизистой оболочки полости рта, возникавшие на персик. Они не были, как многие другие пациенты, проживающие на Урале, сенсибилизированы к PR-10 протеинам персика (Pru p1), а имели умеренный/высокий уровень антител к молекуле белков-переносчиков липидов персика - Pru p3 (min - max: 1,0 – 2,7 ISU-E). Молекула персика Pru p3 продемонстрировала высокую положительную статистически значимую корреляционную связь с молекулой грецкого ореха (Jug r3, ISU-E), $r=0,87$ ($p < 0,05$) (рис.5.20)

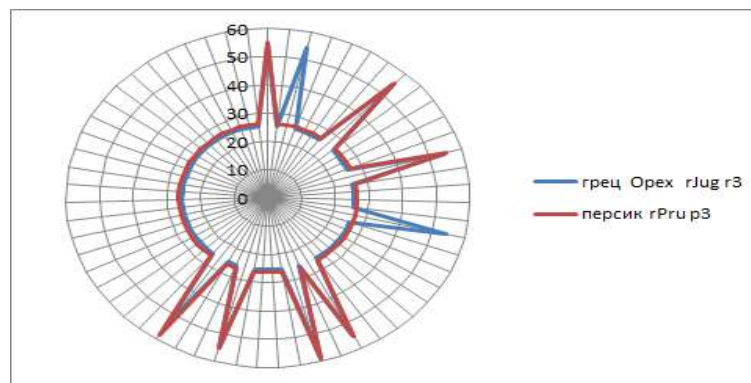


Рисунок 5.20 – Корреляционные связи, установленные при помощи рангового коэффициента Спирмена: положительная между молекулой персика (Pru p3, ISU-E) и молекулой грецкого ореха (Jug r3, ISU-E), $r=0,87$ ($p < 0,05$).

Пациенты, исключительно сенсибилизированные к Pru p1 (min - max: 0,3 – 4,8 ISU-E), имели только невыраженные оральные симптомы, которые не требовали неотложной медицинской помощи. PR-10 протеин персика (Pru p1, ISU-E) показал весьма высокую положительную статистически значимую корреляционную связь с другими PR-10 протеинами: молекулой яблока (Mal d1, ISU-E), $r=0,91$ ($p < 0,05$), молекулой арахиса (Ara h8, ISU-E), $r=0,80$ ($p < 0,05$), с молекулой фундука (Cor a1 0401, ISU-E), $r=0,86$ ($p < 0,05$), с молекулой ольхи (Aln g1, ISU-E), $r=0,74$ ($p < 0,05$), с молекулой пыльцы орешника (Cor a1 0101, ISU-E), $r=0,85$ ($p < 0,05$), которые также как Pru p1 являются Bet v1- подобными протеинами.

У пациентов с системными проявлениями ПА сенсибилизация к другим PR-10 протеинам растительной пищи обнаруживалась следующая: к молекуле фундука (Cor a1.0401) - у 50,0% пациентов, к молекуле яблока (Mal d1) – у 45,0% ; к молекуле персика (Pru p1) – у 45,0%, к молекуле арахиса (Ara h8) – у 33,33%, к молекуле киви (Act d8) – у 13,33%, к молекуле

сельдерея (Ari g1) – у 16,66 %, к молекуле соевых бобов (Gly m4) – у 20,0% пациентов (табл. 5.43), что было реже чем выявленная ранее сенсibilизация на панели алергочип (ISAC-112) у детей с локальными проявлениями перекрестной ПА – у 87,5%, у 80,0%, у 70,0%, у 67,5%, у 35,0%, у 32,5% и у 30,0% пациентов, соответственно, однако статистически не значима ($p=1,000$) (табл. 4. 33 (а) и 4.33 (б)).

Клинические симптомы на сырые фрукты и овощи у детей с системными реакциями были значительно слабее, чем у детей в группе с локальными проявлениями ПА, хотя уровень сенсibilизации ко многим молекулам PR-10 белков был у них существенно выше ($p=1,000$) (табл. 5.43).

Таблица 5.43 – Уровень sIgE к PR-10 протеинов на панели алергочип ISAC – 112 у пациентов с системной пищевой аллергией (n=60) в стандартизованных ISAC единицах (ISU-E): <0,3 – необнаруживаемый уровень, 0,3 – 0,9 – низкий уровень; 1,0 - 14,9 – умеренный/высокий; ≥ 15 – очень высокий уровень.

№ пациента	береза rBet v1	ольха rAln g1	пыльца орешника rCora 1.0101	фундук rCora a1.0401	соевые бобы rGly m4	арахис rAra h8	сельдер ей rAri g1	яблоко rMal d1	персик rPru p1	киви rAct d8
1	3,90	0,00	0,00	0,00	0,00	0,80	0,00	0,00	0,00	0,00
3	21,00	0,00	2,60	0,00	0,90	2,30	0,00	3,30	1,10	0,00
6	104,31	11,16	6,30	12,40	2,26	6,99	0,74	16,46	11,09	1,05
7	7,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,30	0,00	0,00
8	2,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	3,40	0,00	0,00	0,90	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
12	22,00	2,00	2,70	9,60	1,00	7,00	0,00	6,60	3,70	0,00
14	4,80	0,90	0,60	1,10	0,00	0,30	0,60	0,50	0,90	0,40
15	6,40	0,00	0,00	1,50	0,00	0,00	0,00	0,40	0,60	0,00
16	0,71	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
17	7,45	0,00	0,00	1,80	0,00	0,00	0,00	0,89	0,47	0,00
18	5,20	1,20	0,40	1,80	0,00	0,60	3,70	1,10	0,70	0,40
19	12,31	0,00	0,00	1,72	0,00	0,00	0,00	1,23	0,43	0,00
23	30,00	1,80	2,20	7,20	1,60	4,40	2,20	9,00	2,60	0,00
24	77,00	100,00	43,00	73,00	18,00	43,00	9,70	100,00	48,00	8,90
27	16,00	0,00	0,80	5,60	0,60	2,00	0,00	7,10	4,70	0,00
28	51,13	3,67	0,55	5,43	0,00	0,73	0,00	19,88	10,46	0,00
29	93,83	13,43	10,62	26,24	4,43	7,55	9,85	38,20	23,21	3,23
30	0,30	0,00	0,00	0,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
31	18,00	2,20	3,40	6,00	3,30	8,20	2,30	6,80	3,10	1,40
32	97,00	3,00	3,90	23,00	2,60	17,00	0,80	53,00	25,00	0,00
33	20,00	19,00	12,00	37,00	8,30	23,00	2,40	9,00	16,00	12,00
35	5,22	0,00	0,00	0,83	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
36	8,90	0,60	0,30	0,70	0,00	0,00	0,00	1,40	0,30	0,00
39	37,00	0,00	0,30	8,40	0,00	0,60	0,00	6,00	3,40	0,00
40	21,00	5,00	6,20	7,20	11,00	10,00	6,40	24,00	11,00	0,00
41	57,00	0,30	2,10	12,00	0,00	0,00	0,00	11,00	5,00	0,00
42	9,90	0,40	0,30	1,10	0,00	2,40	0,60	1,30	0,50	0,00
43	6,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
44	11,64	0,65	0,29	3,01	0,30	3,20	0,00	1,99	1,78	0,26
46	10,00	1,70	1,30	1,70	0,00	1,80	0,00	3,30	1,80	0,00
48	68,00	0,00	1,30	7,00	0,00	0,00	0,00	14,00	0,60	0,70
49	0,38	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
51	1,60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
53	1,10	0,00	0,00	0,40	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
54	2,00	0,00	0,00	0,60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
57	30,00	0,60	0,00	4,80	0,00	3,10	0,00	0,00	0,30	0,00
59	2,71	0,00	0,00	0,85	0,00	0,00	0,00	1,23	0,43	0,00
60	15,00	0,00	0,40	7,10	0,00	0,00	0,00	1,00	3,20	0,00

Как видно из таблицы 5.43, сенсibilизация к мажорной молекуле березы Bet v1 (Me [Q1; Q3], min-max) (3,90 [0,00; 18,00], min-max: 0,30 - 104,31 ISU-E) была установлена у 65,79% (n=50) детей с системными проявлениями пищевой аллергии, что было достоверно реже, чем в группе детей (100,0%) с локальными проявлениями пищевой аллергии (**p=0,000**), хотя суммарный уровень специфических IgE к Bet v1 в группе с системными реакциями был выше. Сенсibilизация у пациентов с системными реакциями на пыльцевые аллергены к другим респираторным аллергенам деревьям из рода семейства Fagales (Букоцветные) наблюдались к ольхе (Aln g1) (min-max: 0,3-100,0 ISU-E) у 30,0 % пациентов и к орешнику (Cora 1.0101)(min-max: 0,3-43,0 ISU-E) у 35% детей, что также было достоверно реже, чем выявленная сенсibilизация к данным деревьям у пациентов с локальными проявлениями 65,00% и 67,5%, соответственно (**p=0,000**) (табл. 4. 33 (а) и 4.33 (б)). Клинически симптомы поллиноза сформировали 57,89% (n=44) детей с системными проявлениями ПА. Была установлена высокая статистически значимая положительная корреляционная связь между Bet v1-подобными протеинами: молекулой ольхи (Aln g1) и пылью орешника (Cora 1.0101), $r=0,77$ ($p < 0,05$).

Замечено, что у детей с системными проявлениями ПА быстро формировалась эпидермальная аллергия (табл. 5.44). Было установлено, что сенсibilизацию к различным аллергенам кошки имели 68,42% (n=52) пациентов с системными проявлениями ПА. Так у 48,68% обнаруживалась сенсibilизация к утероглобину кошки (Fel d1) (min-max: 0,8 – 100,0 ISU-E); у 18,42% - к сывороточному альбумину кошки (Fel d2) (min-max: 0,7 – 100,0 ISU-E) и у 25,0% к липокалину кошки (Fel d4) (min-max: 0,6 – 56,32 ISU-E) (табл.5.44). Установлена статистически значимые различия в частоте сенсibilизации к сывороточному альбумину кошки (Fel d2) у детей с системными проявлениями ПА в сравнении с группой пациентов с локальными проявлениями ПА, 18,33% и 2,5%, соответственно (**p=0,000**), (табл. 5.44). Напомним, что была установлена высокая корреляционная связь между молекулой БКМ (Bos d6, ISU-E) с молекулой сывороточного альбумина кошки (Fel d2, ISU-E), $r=0,80$ ($p < 0,05$), в группе детей с системными проявлениями ПА.

Сенсibilизация к аллергенам собаки (Can f1, Can f2, Can f3, Can f5) сформировалась у 31,58% (n=24) больных с системными проявлениями ПА. Сенсibilизации к липокалинам собаки была к Can f1 (min - max: 0,7 – 100,0 ISU-E) у 30,26% больных, а к Can f2 (min - max: 0,4 – 18,0 ISU-E) - у 10,53%. Сенсibilизация к сывороточному альбумину собаки Can f3 (min - max: 1,12 – 100,0 ISU-E) обнаруживалась у 15,79% детей с системными проявлениями ПА, а к аргининэстеразе Can f5 (min - max: 0,4 – 31,0 ISU-E) у 8,33%, что достоверно не отличалось с сенсibilизации к собаке у детей с локальными проявлениями ПА (табл. 5.44).

Таблица 5.44 – Сенсibilизация пациентов с системными проявлениями пищевой аллергии (n=60) к главным специфическим аллергенам животных в ISAC единицах (ISU– E): <0,3 – необнаруживаемый уровень; 0,3 – 0,9 – низкий; 1,0 - 14,9 – умеренный/высокий; ≥ 15 – очень высокий уровень.

№ пациента	кошка rFel d1	кошка rFel d2	кошка rFel d4	собака rCan f1	собака rCan f2	собака rCan f3	собака rCan f5	лошадь rEqu c1	лошадь rEqu c3	мышь nMus m1
1	1,70	0,00	0,00	0,70	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	2,20	0,00	7,80	1,60	0,00	0,00	0,00	1,70	0,00	0,00
5	3,20	0,00	0,60	0,40	0,40	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	14,16	12,99	0,00	11,07	0,00	24,75	0,00	0,00	2,14	0,00
7	10,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,70	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	1,20	1,50	0,00	0,00	0,40	0,70	0,00	0,00
11	0,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
12	2,60	0,00	7,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
13	19,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
14	5,50	0,00	0,60	0,00	0,00	0,00	0,40	1,80	0,00	1,70
16	2,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
18	1,60	14,00	21,00	13,00	0,00	7,70	0,00	0,60	8,50	5,40
19	6,25	0,00	3,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20	0,00	0,00	0,00	10,00	7,60	0,00	20,00	0,00	0,00	0,00
22	28,36	3,32	0,00	15,13	0,00	4,25	0,00	0,00	0,00	0,00
23	7,60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
24	100,00	100,00	0,00	100,00	0,00	100,00	31,00	0,00	100,00	0,00
25	0,00	1,82	0,00	0,00	0,00	1,12	0,00	0,00	1,14	0,00
26	7,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
27	10,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
29	24,27	20,91	56,32	0,00	0,00	7,73	0,00	1,84	3,66	0,00
30	0,00	0,90	0,00	0,00	0,00	1,20	0,00	0,00	0,80	0,00
31	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
32	9,60	0,00	0,00	40,00	18,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
33	100,00	0,00	41,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,60	0,00	0,00
34	0,00	3,28	0,00	0,00	0,00	1,41	0,00	0,00	0,00	0,00
35	18,85	0,00	17,83	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
39	0,00	3,90	0,00	0,00	0,00	2,30	0,00	0,00	1,20	0,00
41	7,80	3,80	1,40	1,50	4,60	5,20	2,90	0,80	1,50	0,70
42	5,60	0,00	6,40	0,00	0,00	0,00	0,00	5,30	0,00	0,00
44	0,00	0,00	12,97	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
45	0,00	0,00	0,00	3,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
46	4,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
50	25,00	18,00	0,00	14,00	16,00	0,00	0,00	7,40	0,00	6,20
51	4,30	0,00	1,30	1,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
52	0,00	0,00	0,00	0,90	1,60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
53	1,60	0,00	0,00	1,80	0,00	0,00	0,00	0,30	0,00	0,00
55	0,00	0,00	0,00	3,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
56	4,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
57	5,00	0,00	23,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
58	0,00	0,00	0,00	1,37	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
59	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Корреляционный анализ показал весьма высокую положительную корреляционную связь у детей с системными проявлениями пищевой аллергии между сывороточным альбумином кошки (Fel d2, ISU-E) и сывороточным альбумином собаки (Can f3, ISU-E), $r=0,96$ ($p < 0,05$). Кроме того, обнаружена высокая положительная корреляция между сывороточным альбумином кошки (Fel d2, ISU-E) и сывороточным альбумином лошади (Equ c3, ISU-E) $r=0,83$

($p < 0,05$), а также между сывороточным альбумином собаки (Can f3, ISU-E) и сывороточным альбумином лошади (Equ c3, ISU-E) $r=0,88$ ($p < 0,05$). Стоит сказать, что перечисленные связи были обнаружены между сывороточными альбуминами животных, представителем которых является и Bos d6 – бычий сывороточный альбумин, протеин БКМ.

Сенсибилизация к различным молекулам лошади (Equ c1 и Equ c3) была установлена у 25,0%, и у 6,58% - к молекуле мыши (Mus m1) (min - max: 0,7 - 6,2 ISU-E), что было достоверно реже, выявляемой частоты сенсибилизации у этих же детей к аллергенам кошки (Fel d1, Fel d2, Fel d4) 68,3% (n=41) ($p=0,000$) (табл. 5.44).

Сенсибилизации к мажорному аллергену полыни (Art v1) (min - max: 0,6 – 100,0 ISU-E) была установлена у 13,3% (n=8) пациентов с системными проявлениями ПА, а к мажорным аллергенам тимopheевки (Phl p1, Phl p4) – 13,16% (n=10), что были достоверно меньше, чем сенсибилизация изучаемой группы детей к березе 65,79 % ($p=0,000$) (табл.5.42(б)). Истинная сенсибилизация к клещам домашней пыли была установлена только у двух пациентов 3,33% с системными проявлениями ПА: к *Dermatophagoides farinae* (D. f1) (3,85 и 42,0 ISU-E) и *Dermatophagoides pteronissinys* (D.pt1) (14,78 и 18,0 ISU-E) (табл.5.42(б)).

Сенсибилизация к другим молекулам пищевых продуктов и респираторных аллергенов для детей с системными проявлениями ПА была менее значима, чем описанные выше аллергены, и имела диагностическое значение только для конкретного больного.

Таким образом, после проведения аллергологического обследования было установлено, что пациенты с системными проявлениями ПАН достоверно чаще полисенсибилизированы ($p=0,000$), имеют в 86,05% показатели эозинофильного катионного белка выше референсных значений ($p=0,000$), достоверно высокую сенсибилизацию к экстракту коровьего молока выявляемую методом ImmunoCap (kU/l) ($p=0,018$), достоверно высокие значения суммарного специфического IgE к молочным пептидам и протеинам, выявляемые на мультиплексной молочной панели ($p=0,000$), высокую сенсибилизацию к α -лактальбумину коровьего молока (Bos d4, ISU-E) ($p=0,000$) и сывороточному альбумину кошки (Fel d2, ISU-E) ($p=0,000$), обнаруживаемые с помощью мультиплексной панели (ISAC-112) при достоверно более редкой сенсибилизации как к экстракту берёзы ($p=0,000$), выявляемую методом ImmunoCap (kUA/l), так и к мажорной молекуле березы (Bet v1), выявляемую компонентной диагностикой (ISAC-112) ($p=0,000$) в сравнении с пациентами с локальными проявлениями ПА.

5.4 Иммунологическая характеристика детей из группы с системными проявлениями пищевой аллергии

Стандартное иммунологическое обследование было проведено 44 детям с системными проявлениями ПА и 30 детям из группы с локальными проявлениями перекрестной ПА.

Исследование включало определение экспрессии поверхностных рецепторов основных популяций и субпопуляций лимфоцитов в периферической крови, а также исследование гуморального иммунитета и факторов неспецифической резистентности. Для получения более точных результатов иммунологического обследования кровь в обеих группах забиралась у детей в возрасте с 4,0 лет до 6 лет 11 месяцев. В среднем возраст обследованных детей в группе с системными проявлениями составил $5,36 \pm 1,70$ ($M \pm \sigma$), а в группе с локальными $5,64 \pm 1,98$ лет ($p=0,540$). Результаты обследования детей представлены в таблицах 5.45 и 5.46.

Таблица 5.45 - Уровень экспрессии поверхностных рецепторов основных популяций и субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии, ($M \pm \sigma$), Me [Q1; Q3] (n=74)

Показатель	Норма [Р. М. Хаитов, 2009]	Группа с ПАН (n=44)	Группа с ОАС (n=30)	p
Лейкоциты, абсол, *10 ⁹ /л	5,70- 9,44*10 ⁹ /л	7,03±1,60 6,65 [5,58; 8,05]	7,37±2,52 7,20 [6,60; 7,70]	0,480
Лимфоциты, %	38-53	48,71± 0,59 47,05 [39,08; 54,73]	44,74±8,31 45,8 [43,8; 49,0]	0,090
Лимфоциты, абсол, *10 ⁹ /л	2,44-4,98	3,43±1,21 3,09 [2,59; 3,88]	3,2±0,97 3,30 [3,15; 3,48]	0,386
CD3+, %	62-69	72,23±5,55 ↑ 71,35 [65,86; 75,17]	66,25±3,67 66,10 [63,5; 68,3]	0,000 **
CD3+, абсол, *10 ⁹ /л	1,93-3,07	2,44 ± 0,89 2,15 [1,82; 2,72]	2,13±0,70 2,15 [2,00; 2,30]	0,110
CD3+CD4+, %	30 - 40	43,27±5,91 ↑ 44,05 [37,38; 47,37]	37,94±4,58 36,46 [35,68;38,1]	0,000 **
CD3+CD4+, абсол, *10 ⁹ /л	0,90-1,50	1,49±0,57 ↑ 1,36 [1,11; 1,77]	1,18±0,40 1,17 [1,00; 1,25]	0,010 **
CD3+CD8+, %	25 - 32	24,08± ,06 22,72 [18,65; 26,86]	21,98±4,14 ↓ 20,62 [20,3; 26,0]	0,103
CD3+CD8+, абсол, *10 ⁹ /л	0,70-1,10	0,83±0,37 0,74 [0,51; 0,99]	0,71±0,31 ↓ 0,70 [0,57; 0,82]	0,392
CD4+/ CD8+	1,0-2,5	1,79±1,54	1,66±1,29	0,854
CD19+, %	21-28	17,76 ± 5,81 ↓ 17,22 [12,17; 20,71]	19,05 ± 4,68 ↓ 20,57[17,24; 21,9]	0,316
CD19+, абсол, *10 ⁹ /л	0,30-0,70	0,62±0,32 0,59 [0,37; 0,79]	0,61±0,24 0,64 [0,38; 0,74]	0,900
NK - клетки (CD3-CD16+ CD56 +), %	8,5 - 15	8,72±3,73 7,57 [5,20; 10,98]	11,57±4,81 11,3 [7,38; 15,88]	0,005 **
NK - кл (CD3-CD16+ CD56+), абсол, *10 ⁹ /л	0,13-0,47	0,29±0,16 0,26 [0,17; 0,36]	0,36±0,18 0,31 [0,24; 0,51]	0,086

Показатель	Норма [Р. М. Хаитов, 2009]	Группа с ПАН (n=44)	Группа с ОАС (n=30)	p
TNK – кл (CD3+CD16+ CD56+), %	0,00-6,10	3,48±2,52 2,99 [1,76; 4,63]	1,62±1,66 0,9 [0,70; 1,63]	0,00 **
TNK - клетки (CD3+CD16 +CD56 +), абсол, *10 ⁹ /л		0,11±0,08 0,09 [0,04; 0,14]	0,04±0,01 0,05 [0,05; 0,07]	0,00 **
Активные Т-ЛФ (CD3+, HLA-, DR), %		3,32±1,67 2,8 [2,01; 3,93]	2,76±2,64 2,00 [0,92; 4,00]	0,300

Примечание: ** – достоверность различий между исследуемыми группами, $p < 0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральная аллергический синдром; ↓- снижение показателя у детей в группе по сравнению с референсными значениями

Как видно из таблицы 5.45, в относительных величинах у детей из обеих групп отмечалось снижение CD19+лимфоцитов в сравнении с нормальными показателями в этом возрасте, однако в абсолютных значениях данный показатель соответствовал норме. Было выявлено достоверное снижение числа CD3-CD16+ CD56 + клеток (NK-клетки) в относительных величинах у детей в группе с системными реакциями в сравнении с группой сравнения, однако абсолютные величины между группами не различались.

Между тем было установлено, что у пациентов с системными проявлениями ПА были достоверно повышены относительное ($p=0,000$) и абсолютное ($p=0,010$) количество CD3+CD4+лимфоцитов (Т-хелперы) и CD3+CD16+ CD56+ лимфоцитов (TNK-клетки) ($p=0,000$) по сравнению с детьми из группы с локальными проявлениями ПА. Выявленные различия могут быть выражением более активного Th2-ответа иммунной системы у детей с системными проявлениями ПА в сравнении с детьми с локальными симптомами.

Показатели гуморального звена иммунитета детей представлены в таблице 5.46.

Таблица 5.46 – Показатели гуморального звена иммунитета у детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии, Ме [Q1; Q3] (n=74)

Показатель	Норма [Р. М. Хаитов, 2009], г/л	Группа с ПАН (n=44)	Группа с ОАС (n=30)	p
IgA, г/л	0,25-1,01	0,73 [0,4; 1,06]	0,97 [0,9; 1,20]	0,034*
IgM, г/л	0,47-1,33	0,93 [0,7; 1,15]	1,90 [1,7; 2,10]	0,000**
IgG, г/л	5,39-11,73	8,07 [5,7; 9,18]	10,4 [8,00;11,2]	0,006**
ЦИК, ед	21,95-81,75	43,0 [22,5; 53,0]	50,0 [30,0; 65,0]	0,289

Примечание: ** – достоверность различий между исследуемыми группами, $p < 0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральная аллергический синдром, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

Из таблицы 5.46 видно, что уровень всех иммуноглобулинов сыворотки крови (IgA, IgM, IgG) у детей с системными проявлениями ПА был достоверно ниже аналогичных показателей у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии ($p < 0,05$) при этом не отличался от нормальных значений. Напомним, что в раннем детском возрасте транзиторная гипогаммаглобулинемия наблюдалась у 21,05% (n=16) детей из группы с системными проявлениями пищевой аллергии, что было значимо выше, чем в группе пациентов с локальными проявлениями ПА ($p = 0,000$).

Оценка состояния фагоцитарной функции макро- и микрофагов включала определение показателей спонтанного и стимулированного НСТ-теста, бактерицидной активности лейкоцитов, поглотительной активности нейтрофилов и моноцитов в абсолютных и относительных величинах. Не было установлено достоверных различий у детей с системными проявлениями ПА по сравнению с референсными значениями и с данными детей с локальными проявлениями ПА ($p > 0,05$) (табл.5.47).

Таблица 5.47 – Показатели неспецифического звена иммунитета у детей с системными (группа с ПАН) и с локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии, ($M \pm \sigma$, Me [Q1; Q3]) (n=74)

Показатель	Норма [Р. М. Хаитов, 2009]	Группа с ПАН (n=44)	Группа с ОАС (n=30)	p
НСТ-тест, спон., %	9,98-27,22	9,61±11,26 5,0 [2,00; 12,25]	13,17±15,97 8,0 [2,00; 22,00]	0,2651
НСТ-тест, стим., %	24,00-80,00	18,52±14,99 12,5 [6,75; 24,3]	19,80±18,06 13,5 [7,0; 28,5]	0,7416
Бактерицидная активность лейкоцитов, %	27,53-39,37	41,68±13,74 38,8 [26,2; 49,1]	38,61±15,91 49,5 [28,2; 51,30]	0,3873
Поглотительная активность нейтрофилов, %	87,74-99,06	94,47±11,56 96,1 [91,7; 98,2]	90,98±5,53 93,75 [86,5; 94,9]	0,1295
Поглотительная активность нейтрофилов, *10 ⁹ /л	3,09-3,95	2,69±0,93 2,36 [1,86; 3,21]	2,8 ±2,07 2,75 [0,75; 3,60]	0,7366
Поглотительная активность моноцитов, %	65,52-88,34	90,68±5,73 90,7 [85,6; 95,2]	85,25±10,43 86,3 [83,3; 93,7]	0,5601
Поглотительная активность моноцитов, *10 ⁹ /л	0,17-0,25	0,38±0,12 0,38 [0,29; 0,46]	0,40±0,0,35 0,32 [0,27; 0,40]	0,5141

Примечание: достоверность различий между исследуемыми группами при $p < 0,05$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральный аллергический синдром, НСТ – нитросиний тетразолий.

С целью оценки уровня цитокинов в периферической крови методом случайной выборки обследовано 23 ребенка с системными проявлениями ПА, ($M \pm \sigma$) средний возраст - $5,46 \pm 3,54$ и 24 пациента из группы с локальными проявлениями ПА, средний возраст - $7,92 \pm 2,08$ ($M \pm \sigma$). Учитывая данные литературы о патогенетической роли различных цитокинов в развитии атопических заболеваний, были исследованы IL-4, IL-13 и эотаксин в сыворотке крови и ротовой жидкости пациентов. Нижний пороговый уровень чувствительности, согласно заявленным производителем значениям, составлял для IL-4 – 1,3 пг/мл, для IL-13 – 1,5 пг/мл, для эотаксина <2,2 пг/мл.

В таблицах 5.48 и 5.49 представлены полученные результаты исследованных цитокинов в сыворотке крови и ротовой жидкости детей.

Таблица 5.48 – Уровень цитокинов в сыворотке крови и ротовой жидкости у детей с системными (группа с ПАН) проявлениями пищевой аллергии (n=62)

Показатель	n	M	m	σ	Min	Q25	Me	Q75	Max
IL-4 (ротовая жидкость)	12	3.617	0.947	3.279	0.200	0.350	2.100	7.400	7.400
IL-4 (сыворотка)	13	4.623	0.878	3.164	0.000	0.750	7.400	7.400	7.700
IL-13 (ротовая жидкость)	12	3.242	0.138	0.479	2.600	2.750	3.400	3.700	3.700
IL-13 (сыворотка)	13	3.062	0.144	0.521	2.600	2.600	2.600	3.700	3.700
Eotaxin (ротовая жидкость)	5	0.240	0.131	0.294	0.000	0.000	0.000	0.600	0.600
Eotaxin (сыворотка)	7	35.700	8.702	23.024	6.200	15.200	24.900	66.100	70.100

Таблица 5.49 – Уровень цитокинов в сыворотке крови (пг/мл) и ротовой жидкости (пг/мл) детей с системными (группа с ПАН) и локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии ($M \pm \sigma$) Me [Q1; Q3] (n)

Показатели	Группа с ПАН	Группа с ОАС	Пороговый уровень чувствительности, пг/мл	p
IL-4 (ротовая жидкость)	$3,62 \pm 3,28$ 2,10 [0,35; 7,40] (n=12)	$3,90 \pm 3,74$ 1,10 [0,30; 7,40] (n=21)	1.3	p>0,05
IL-4 (сыворотка)	$4,62 \pm 3,16$ 7,40 [0,75; 7,40] (n=13)	$5,03 \pm 3,35$ 7,40 [0,30; 7,40] (n=21)	1.3	p>0,05

Показатели	Группа с ПАН	Группа с ОАС	Пороговый уровень чувствительности, пг/мл	p
IL-13 (ротовая жидкость)	3,24±0,48 3,40 [2,75; 3,70] (n=12)	3,20±0,48 3,30 [2,60; 3,70] (n=21)	1.5	p>0,05
IL-13 (сыворотка)	3,06±0,52 2,60 [2,60; 3,70] (n=13)	2,97±0,52 2,60 [2,60; 3,70] (n=12)	1.5	p>0,05
Эотаксин (ротовая жидкость)	0,24±0,29 0,00 [0,00; 0,60] (n=5)	0,48±0,24 0,60 [0,60; 0,60] (n=10)	<2.5	p>0,05
Эотаксин (сыворотка)	35,70±23,02 24,90 [15,20; 66,10] (n=7)	13,81±13,09 11,85 [4,35; 15,49] (n=8)	<2.5	p>0,05

Примечание: достоверность различий между исследуемыми группами при $p < 0,05$; ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральный аллергический синдром.

Из таблицы 5.49 видно, что при изучении цитокинового спектра у детей с системными проявлениями ПА в сравнении с группой детей с локальными проявлениями достоверные различия выявлены не были.

При проведении корреляционного анализа с применением рангового коэффициента Спирмена между уровнем цитокинов (IL-4, IL-13 и эотаксин) в сыворотке крови и ротовой жидкости с уровнем триптазы, общего IgE, эозинофильным катионным белком, количеством эозинофилов в периферической крови, витамином D, продуктом первых проявлений аллергии (БКМ), проявлением симптомов атопического дерматита, употреблением аминокислотной смеси, возрастом матери, возрастом первого свистящего дыхания у ребенка, возрастом формирования бронхиальной астмы, уровнем отдельных молекул аллергенов (ISAC-112) (всего 39 корреляционных пар) удалось установить следующие корреляционные связи. У пациентов с системными проявлениями ПА была установлена высокая положительная корреляционная связь между эотаксином ротовой жидкости и триптазой сыворотки крови $r=0,77$ ($p < 0,05$), между эозинофилами крови (мкл) и IL-4, и IL-13 в сыворотке крови: $r=0,71$ и $r=-0,88$, соответственно ($p < 0,05$) (рис.5.21)

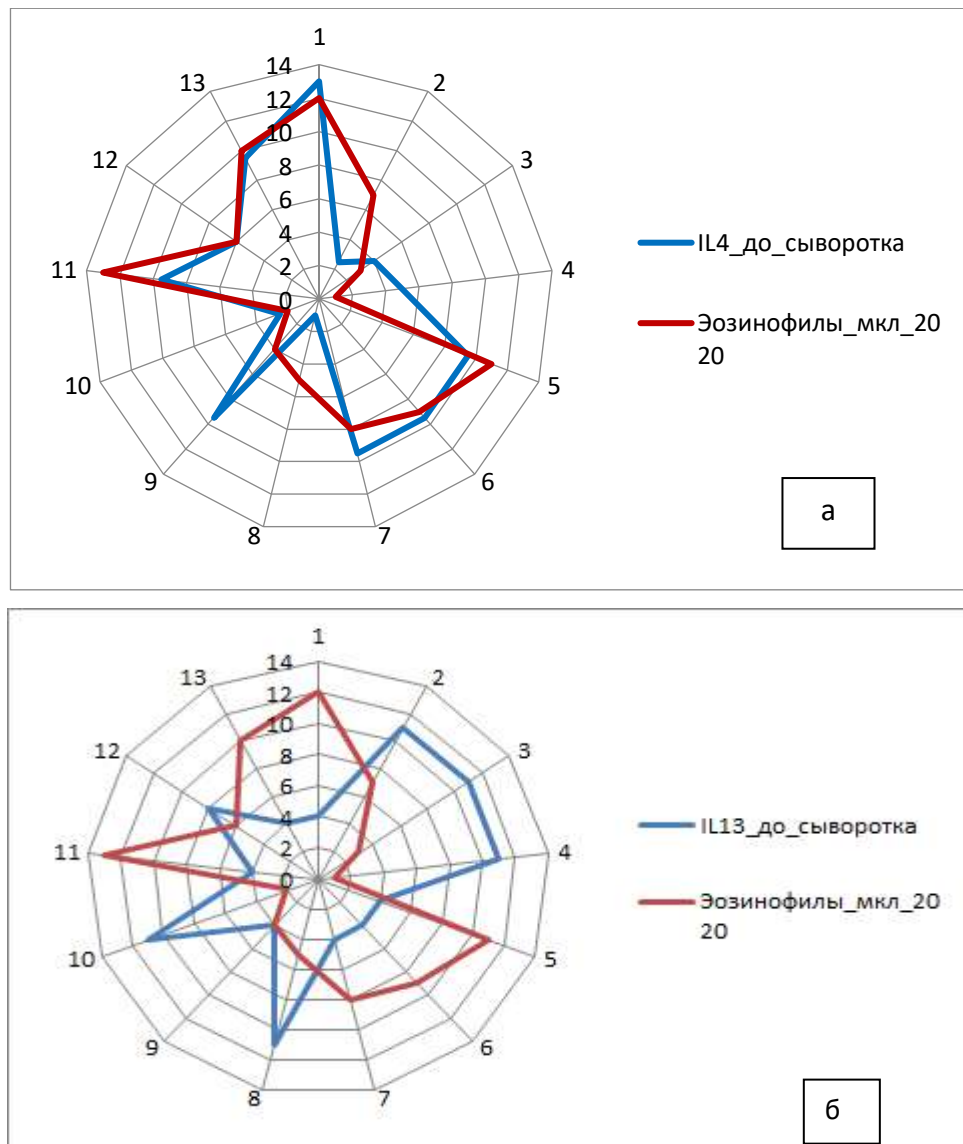


Рисунок 5.21 – Корреляционные связи, установленные при помощи рангового коэффициента Спирмена: положительная между эозинофилами крови (мкл) и IL-4, $r=0,71$ ($p < 0,05$) (а) и отрицательная между эозинофилами крови (мкл) и IL-13, $r= - 0,88$ ($p < 0,05$) (б).

Таким образом, проведенное иммунологическое обследование показало, что у пациентов с системными проявлениями ПА достоверно повышены относительное и абсолютное количество CD3+CD4+ лимфоцитов ($p=0,010$) и CD3+CD16+CD56 клеток (ТНК-клеток) ($p=0,010$) при достоверно более низком уровне всех иммуноглобулинов сыворотки крови (IgA, IgM, IgG) по сравнению с детьми с локальными проявлениями ПА ($p < 0,05$). Установлена прямая корреляционная связь между эотаксином ротовой жидкости и триптазой, между эозинофилами крови (кл/мкл) и IL-4, и между эозинофилами крови (кл/мкл) и IL-13 у детей с системными проявлениями ПА. Отсутствие других статистически значимых изменений иммунологических параметров обусловило необходимость поиска математических моделей прогноза формирования тяжёлых проявлений ПА у пациентов.

5.5 Линейное уравнение регрессии вероятности формирования тяжёлой пищевой аллергии

Было рассчитано линейное уравнение регрессии вероятности развития тяжёлой ПА «Y» (5.1) методом линейной регрессии с пошаговым исключением менее значимых переменных к более значимым с помощью пакета «анализ данных» Excel Windows 10. Акцент был сделан на параметры, доступные для оценки врачом первичного звена. Всего проанализировано 40 показателей. Получено значимое ($p < 0,0001$) уравнение с коэффициентом множественной корреляции $R = 0.90$.

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

$$Y = 0,0518 + 0,2983 \times A1 + 0,2390 \times A2 + 0,4793 \times A3 - 0,0037 \times A4 + 0,0002 \times A5 \quad (5.1)$$

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).

Проанализирована эффективность математической модели прогноза формирования тяжёлой ПА у детей из группы с системными и локальными проявлениями ПА в соответствии с решающим правилом (табл.5.50).

Таблица 5.50 – Эффективность модели прогноза тяжёлой пищевой аллергии у детей с системными (группа с ПАН) и локальными (группа с ОАС) проявлениями пищевой аллергии в соответствии с решающим правилом

Прогноз	Группа с ПАН (n=76)	Группа с ОАС (n=134)	Итого
Прогноз верен	76	113	189
Прогноз ошибочен	0	21	21
Итого (чел.)	76	134	210
Прогноз ошибок (%)	0	15,67	10,00

Примечание: ПАН – пищевая анафилаксия, ОАС – оральный аллергический синдром

Как следует из данных, представленных в таблице 5.50, общий процент ошибок не превышал 10,0%, а, следовательно, эффективность математической модели прогноза формирования ПАН составила 90,0%.

Линейное уравнение регрессии легло в основу компьютерной программы, которая была написана для расчета вероятности формирования тяжёлой ПА у пациентов.
file:///C:/Users/Дом/Desktop/Regression_v1.html

Оценка вероятности формирования тяжелой пищевой аллергии

ДАННЫЕ ДЛЯ РАСЧЕТА	
Продукт первых проявлений - БКМ (0/1):	<input type="text" value="0"/>
Быстрое начало реакции (0/1):	<input type="text" value="0"/>
Употребление смеси аминокислотной (0/1):	<input type="text" value="0"/>
Возраст свистящего дыхания (мес.):	<input type="text" value="0"/>
Эозинофилы (мкл):	<input type="text" value="0"/>

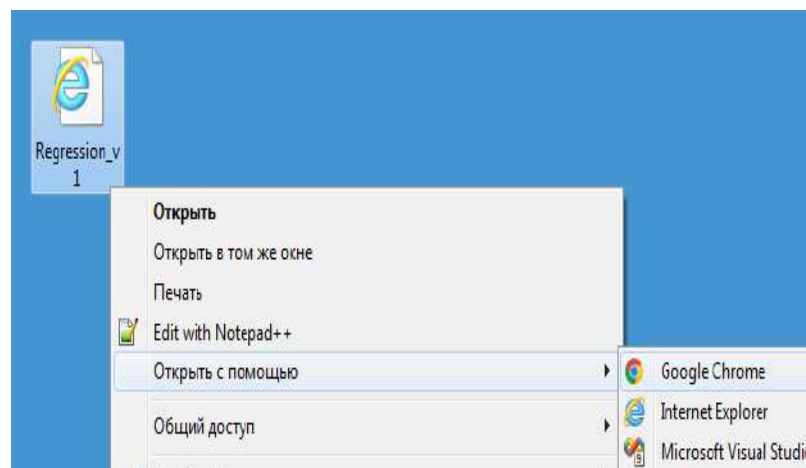
РЕЗУЛЬТАТ РАСЧЕТА
Y = 0
<i>Y ≥ 0.35 - высокая вероятность формирования тяжелой пищевой аллергии</i>
<i>Y < 0.35 - невысокая вероятность формирования тяжелой пищевой аллергии</i>

Запуск HTML-документа

Перед запуском HTML-документа скопируйте файл Regression_v1.html, если это не было сделано ранее, в какую-либо папку на компьютере или на рабочий стол.

Для работы с документом необходим интернет-браузер. Разработчик гарантирует функционирование документа в браузере Google Chrome. При работе с браузером Internet Explorer могут возникнуть проблемы с поведением элементов документа.

Выберите документ курсором, нажмите правую кнопку мыши, в появившемся меню выберите пункт “Открыть с помощью”, затем выберите браузер, например, Google Chrome.



Работа с HTML-документом

HTML-документ состоит из одной страницы и выглядит следующим образом.

Заполните поля зоны “Данные для расчета”.

Параметры, соответствующие первым трем полям, могут принимать значения 0 или 1. Эти значения можно ввести в поле вручную или воспользоваться ползунком, расположенным справа в поле ввода (предпочтительный способ).

Параметр “Возраст свистящего дыхания (мес.)” – это целое число от 0 до 180. Значение параметра можно ввести вручную или воспользоваться ползунком (шаг 1).

Параметр “Эозинофилы (мкл)” – это число от 0.00 до 5000.00 с двумя знаками после десятичной точки. Значение параметра можно ввести вручную или воспользоваться ползунком (шаг 0.01).

Эозинофилы (мкл):

После ввода значения всех параметров нажмите на кнопку “Вычислить” – в зоне “Результат расчета” появится оценка вероятности формирования тяжелой пищевой аллергии (значение Y). Пояснения к полученному значению (выделено курсивом) находятся в этой же зоне.

Вычислить

РЕЗУЛЬТАТ РАСЧЕТА

$Y = 0.3712$

$Y \geq 0.35$ - высокая вероятность формирования тяжелой пищевой аллергии

$Y < 0.35$ - невысокая вероятность формирования тяжелой пищевой аллергии

Для очистки результата и всех введенных значений нажмите на кнопку “Очистить” – после этого можно переходить к вводу значений по другому пациенту.

Для окончания работы с документом нажмите закрывающий крестик на странице, в браузере или нажмите сочетание клавишей “Alt”+“F4”.



Резюме

На основании сведений, полученных от родителей, данных из «Истории развития ребенка» ф.112/у, результатов общеклинических, аллергологического и иммунологических обследований была сформулирована клиническая характеристика пациентов с системными проявлениями ПА. Был выявлен ряд важных факторов, способных формировать атопическое заболевание и вызывать симптомы тяжёлой ПА. Для детей с системными проявлениями ПА было характерно, что сибсы были реже здоровы (10,53%), возраст матерей при рождении детей был $29,84 \pm 5,21$ лет, беременность матерей протекала в большом проценте случаев на фоне анемии (32,89%), дети были в 52,63% случаев рождены оперативным путем на сроке гестации $38,53 \pm 2,36$ недель с тугим обвитием пуповины (14,47%) или с сочетанной гипоксией (7,89%)

или с респираторным дистресс-синдромом (6,58%); дети не могли переносить БКМ (96,05%) и развивали аллергические симптомы уже при первом докорме молочной смесью, в том числе и в родильном доме (9,21%) в виде рвоты и поперхивания (2,99%), острой аллергической крапивницы (6,58%) или ПАН (9,21%), формировали немедленные реакции (68,32%), диссеминированный АтД со среднетяжёлым течением (23,68%) и ГПА (76,32%) на БКМ (96,05%), что требовало введения не только смесей высокого гидролиза (11,84%), но и аминокислотных смесей (35,53%), часто присоединяли аллергию на пищевые аллергены животного происхождения (куриное яйцо (52,63%)), имели проявления гипогаммаглобулинемии раннего детского возраста (21,05%) и частые респираторные инфекции (23,68%), которые приводили к быстрому присоединению симптомов свистящего дыхания в возрасте $13,12 \pm 1,70$ месяцев, бронхиальной астмы в $14,51 \pm 2,62$ месяцев и респираторных симптомов сезонной аллергии в $20,72 \pm 2,67$ месяцев. Рассчитано отношение шансов (ОШ) формирование у пациента тяжёлых проявлений ПА. 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], $p < 0,05$).

Из данных, приведенных выше, следует, что именно симптомы АБКМ, возникавшие по немедленному типу аллергических реакций и проявлявшиеся клинически острыми аллергическими реакциями или АтД, становились основой для дальнейшего формирования ГПА, БА, АР, поливалентной сенсibilизации и множественной ПА с эпизодами ПАН.

При нормальных референсных значениях показателей общего анализа крови дети с системными проявлениями ПА имели достоверно более высокое количество эозинофилов, лимфоцитов и тромбоцитов крови при достоверно более низких показателях количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и средней концентрации гемоглобина в эритроците, чем дети с локальными проявлениями ПА. Выявленное обстоятельство свидетельствует об активности иммунной системы у пациентов с системными проявлениями ПА (большее число эозинофилов и лимфоцитов), а увеличение числа тромбоцитов может происходить за счет повышения активности фактора активации тромбоцитов (platelet-activating factor, PAF), который участвует в реакциях немедленного типа у пациентов с IgE- опосредованными заболеваниями.

В биохимическом анализе крови у детей с системными проявлениями ПА при нормальных референсных значениях наблюдались достоверно более низкие показатели

глюкозы, общего белка, общего билирубина, общего холестерина и достоверно более высокие показатели АСТ и щелочной фосфатазы в сравнении с соответствующими показателями пациентов с локальными симптомами ПА. Более низкие значения биохимических показателей могут свидетельствовать об ограниченном рационе питания детей с системными проявлениями ПА.

Дети с системными проявлениями ПА имеют более скудный микробный пейзаж ротовой полости и достоверно чаще, чем дети с локальными симптомами, страдают гипертрофией небных миндалин (15,79%) и гиперреактивностью дыхательных путей (68,42%), болеют острыми бронхитами с бронхообструктивным синдромом (63,16%) и внебольничной пневмонией (13,16%). Данные заболевания свидетельствуют о снижении защиты системы мукозального иммунитета слизистой оболочки нижних и верхних дыхательных путей (NALT и BALT) у детей с системными проявлениями ПА. Дисфункция мукозального иммунитета способствует развитию не только инфекционно-воспалительных заболеваний носоглотки и бронхолёгочной системы, но и формированию более тяжёлых форм респираторной и ПА.

Проведенное стандартное иммунологическое обследование показало, что у пациентов с системными проявлениями ПА достоверно повышены относительное и абсолютное количество CD3+CD4+лимфоцитов и ТНК-клеток (CD3+CD16+CD56+), а также эотаксин и эозинофильный катионный белок эозинофилов в сыворотке крови при статистически сниженных уровнях иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) по сравнению с детьми с локальными проявлениями ПА. Активация Т-хелперной субпопуляции не случайно, поскольку реакция гиперчувствительности к пищевым и респираторным аллергенам, установленная у детей с системными проявлениями ПА, инициируется и поддерживается лимфоцитами с фенотипом CD3+CD4+. Активация ТНК-клеток происходит в следствие имеющихся дефектов в мукозо-ассоциированной системе местного иммунитета слизистых оболочек с одной стороны и в недостаточной антительной защите в системе адаптивного иммунитета с другой. Установленная корреляционная связь между эотаксином в ротовой жидкости и триптазой сыворотки, а также высокий уровень эотаксина и эозинофильного катионного белка в сыворотке крови у детей с системными проявлениями ПА подтверждает активное участие эозинофилов в IgE-зависимом типе аллергических реакций и свидетельствует о наличии хронического аллергического воспаления Т2 типа.

Дети с системными проявлениями ПА достоверно чаще имели более трёх аллергических заболеваний (100%, $p=0,000$), развивали ПАН (100%, $p=0,000$), рецидивирующую аллергическую крапивницу (78,95% $p=0,000$), локальные ангиоотёки (75,00%, $p=0,000$). Симптомы ПАН включали: крапивницу (74%), ангиоотёки слизистых оболочек и кожи (78%),

проявления бронхоспазма (50%), рвоту (39%) и ринорею (28%), симптомы со стороны нервной (16%) и сердечно – сосудистой систем (15%) организма.

После проведения аллергологического обследования было установлено, что пациенты с системными проявлениями ПА достоверно чаще, чем пациенты с ОАС, полисенсibilизированы (92,11%), имеют высокую гиперчувствительность к экстракту коровьего молока и к α -лактальбумину коровьего молока, выявляемые как моноплексной диагностикой (метод ImmunoCap), так и на панели аллергочип (ISAC-112). Было показано, что суммарные значения sIgE к молочным аллергенам и пептидам на мультиплексной «молочной панели» у детей с ПАН составляют от 17,6 до 346,0 kUA/l при установленных нормальных значениях менее 0,1 kUA/l. Случаев ПАН по вине молочных протеинов (Bos d4, Bos d5, Bos d8) произошло больше, чем по причине других аллергенов вместе взятых. Корреляционный анализ, проведённый при помощи рангового коэффициента Спирмена, между молекулами ISAC-112 внутри группы детей с системными проявлениями ПА выявил высокие по шкале Чеддока положительные корреляционные связи между молекулой казеина (Bos d8, ISU-E) и молекулой β -лактоглобулина (Bos d5, ISU-E) $r=0,78$, $p<0,05$. Также была установлена высокая корреляционная связь между молекулой бычьего сывороточного альбумина (Bos d6, ISU-E) с молекулами сывороточного альбумина собаки (Can f3, ISU-E) $r=0,77$, $p <0,05$ и молекулой сывороточного альбумина кошки (Fel d2, ISU-E), $r=0,80$, $p <0,05$, в группе детей с системными проявлениями ПА.

Вторым продуктом по частоте анафилактических реакций стало куриное яйцо (Gal d2, Gal d1). Третьим причинно – значимым аллергеном ПАН оказался грецкий орех (Jug r1, Jug r2, Jug r3). ПАН развивалась также по вине рыбы (Gad c1), киви (Act d1), фундука (Cof a 9) и арахиса (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6).

У детей с системными проявлениями ПА была установлена высокая корреляционная связь между эозинофилами крови (кл/мкл) и IL-4, IL-13 в сыворотке крови ($r=0,71$ и $r=0,88$), $p<0,05$, соответственно, что свидетельствует о наличии T2 типа воспаления при ПАН у детей.

Полученное линейное уравнение регрессии легло в основу компьютерной программы, которая была написана для расчета вероятности формирования тяжёлой ПА у пациентов.

ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ФОРМИРОВАНИЮ ТОЛЕРАНТНОСТИ И ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИИ

6.1 Терапевтические подходы, направленные на формирование вторичной толерантности у пациентов с локальными проявлениями пищевой аллергии

Как было показано в главе 4, главной причиной формирования ОАС у детей, проживающих в Уральском регионе, была сенсibilизация к PR-10 протеинам, главным из которых является мажорный аллерген пыльцы берёзы (Bet v1). В соответствии с дизайном исследования, опираясь на результаты успешно проведенной АСИТ (=АИТ) у пациентов с респираторной аллергией к аллергену березы (Bet v1) и перекрестной пищевой аллергией к яблоку (Mal d1) [80], нами был инициирован трёхлетний курс АСИТ сублингвальным аллергеном «Staloral®» «Аллерген пыльцы березы» (производитель Stallergenes, Франция). Лечение проводилось в соответствии с инструкцией производителя.

Терапия была проведена в группе детей с ОАС (n=134), 75 мальчиков и 59 девочек, в возрасте от 5 до 16 лет, средний возраст $7,18 \pm 2,52$ лет ($M \pm \sigma$) с подтвержденной сенсibilизацией к молекуле березы (Bet v1), имеющих респираторные симптомы сезонной аллергии на пыльцу берёзы. Клинико-лабораторная, аллергологическая и иммунологическая характеристики этих детей были представлены в главе 4. Группой сравнения для них в ходе проведения АСИТ стали пациенты без ОАС (n=50), 35 мальчиков и 15 девочек, в возрасте от 5 до 16 лет, средний возраст – $7,84 \pm 2,26$ лет ($M \pm \sigma$), страдающие от проявлений респираторной аллергии на пыльцу берёзы с подтвержденной сенсibilизацией к молекуле Bet v1, также представленные ранее в главе 4.

АСИТ проводили предсезонно-сезонно в течение трёх лет (2018, 2019, 2020). Ежегодно терапия инициировалась в январе и заканчивалась в июне после сезона цветения березы. Лечение состояло из двух этапов: начальный (9-21 день) и поддерживающий (5-6 месяцев). На начальном этапе пациенту ежедневно подъязычно вводился аллерген (в каплях) в концентрации 10 ИР/мл с одного нажатия на дозатор с постепенным увеличением дозы до пятикратной. При хорошей переносимости переходили к концентрации 300 ИР/мл и продолжали терапию в ежедневном режиме с одного нажатия до четырехкратного увеличения. Поддерживающую (оптимально переносимую) дозу, подобранную для каждого пациента индивидуально, продолжали вводить ежедневно подъязычно до окончания сезона палинации.

6.1.1 Влияние трёхлетнего курса АСИТ аллергеном пыльцы березы на локальные симптомы перекрестной пищевой аллергии у детей с ОАС

На момент начала АСИТ у всех детей (100%) из обеих групп (n=184) были респираторные симптомы сезонного аллергического ринита и сезонного аллергического конъюнктивита в период цветения березы. Все дети с ОАС (n=134) испытывали локальные симптомы в ротовой полости на косточковые фрукты, овощи (морковь, помидоры и другие), орехи. Дети без ОАС (n=50) в ряде случаев тоже реагировали на вышеперечисленные растительные продукты, однако это были симптомы не со стороны полости рта, а проявляющиеся обострением АтД и симптомами ГПА (табл.6.1.1).

Таблица 6.1.1– Растительные пищевые продукты, вызывавшие аллергические реакции и исключённые из рациона питания детей до начала АСИТ (n=184)

Растительные пищевые продукты, вызывавшие аллергические реакции	Группа с ОАС (n=134)		Группа без ОАС (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	
Многие косточковые фрукты	35	26,12	8	16,00	0,1738
Яблоко	47	35,07	11	22,00	0,109
Орехи	27	20,15	3	6,00	0,023*
Арахис	27	20,15	3	6,00	0,023*
Груша	13	9,70	2	4,00	0,162
Морковь	16	11,94	2	4,00	0,362
Персик	12	8,96	2	4,00	0,357
Картофель	9	6,72	0	0,00	0,116
Помидор	7	5,22	1	2,00	0,685
Черешня/вишня	9	6,72	0	0,00	0,116
Киви	4	2,99	2	4,00	0,116
Персик	2	1,49	0	0,00	1,000
Клубника	2	1,49	1	2,00	1,000
Частичный или полный отказ от фруктов	119	88,81	16	32,00	0,000**
Ели любые фрукты	15	11,19	34	68,00	0,000**

Примечание: * – достоверность различий между исследуемыми группами, $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; ОАС – оральный аллергический синдром, АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия

Как видно, из таблицы 6.1.1, на начало АСИТ в группе детей с ОАС достоверно больше было детей, которые имели полный или частичный отказ от фруктов ($p=0,000$), а также не могли есть орехи, $p=0,023$ и арахис, $p=0,023$.

Во время лечения аллергеном (5-6 месяцев в году) дети, реагировавшие на косточковые фрукты и овощи, не употребляли их в сыром виде. Им были разрешены все растительные

продукты с термической обработкой (супы, овощное рагу, морковные и картофельные запеканки, печеные яблоки и груши, фруктовые пюре, джемы, варенье и т.д.).

После 2-х сезонов лечения сублингвальным аллергеном берёзы с осеннего периода 2019 года начали введение сырых яблок, произрастающих в Уральском регионе. В большинстве случаев был отмечен положительный результат: дети отмечали снижение чувствительности слизистой оболочки полости рта на контакт с яблоком. Тем детям, которые переносили сырые яблоки хорошо, рацион питания был расширен за счет введения им новых блюд с сырыми овощами и фруктами (овощные и фруктовые салаты, цельные фрукты).

Дети, которые не могли переносить свежее яблоко после двух лет АСИТ, продолжали употреблять овощи и фрукты только в термически обработанном виде. Новая попытка ввести свежие овощи и фрукты была предпринята после трёхлетнего курса АСИТ (июль 2020). Эффективность трёхлетней АСИТ сублингвальным аллергеном пыльцы берёзы на локальные симптомы перекрестной пищевой представлены в таблице 6.1.2. и таблице 6.1.3.

Таблица 6.1.2– Растительные пищевые продукты, вызывавшие аллергические реакции, и введенные в рацион питания детей после трёхлетнего курса сублингвальной АСИТ аллергеном пыльцы берёзы (n=184)

Переносимость растительных продуктов после трёхлетнего курса сублингвальной АСИТ	Группа с ОАС (n=134)		Группа без ОАС (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	
Переносят все фрукты	46	34,32	38	76,00	0,000**
Переносят фрукты частично	73	54,49	8	16,00	0,000**
Фрукты не переносят	15	11,19	4	8,00	0,718
Переносят яблоко	116	86,57	48	96,00	0,118
Переносят орехи	57	42,54	48	96,00	0,000**
Переносят грушу	68	50,75	50	100,0	0,000**
Переносят морковь	52	38,81	47	94,00	0,000**
Переносят персик	61	45,52	50	100,0	0,000**
Переносят черешню/вишню	59	44,03	49	98,0	0,000**

Примечание: * – достоверность различий между исследуемыми группами, $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; ОАС – оральный аллергический синдром, АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия

Выше представленные данные (табл.6.1.2) свидетельствуют о том, что у детей из группы с ОАС стали переносить все фрукты 34,32% детей, частичная переносимость появилась у 54,49%, переносить орехи стали 42,54%, грушу – 50,75%, морковь – 38,81%, персик – 45,52%, вишню/черешню – 44,03%. Были получены достоверные различия в количестве детей с ОАС, которые смогли употреблять любые свежие фрукты и овощи после проведённого курса

(34,32%) или частично (54,49%) по сравнению с числом детей этой группы до начала АСИТ (рис. 6.1.1, табл. 6.1.3.)

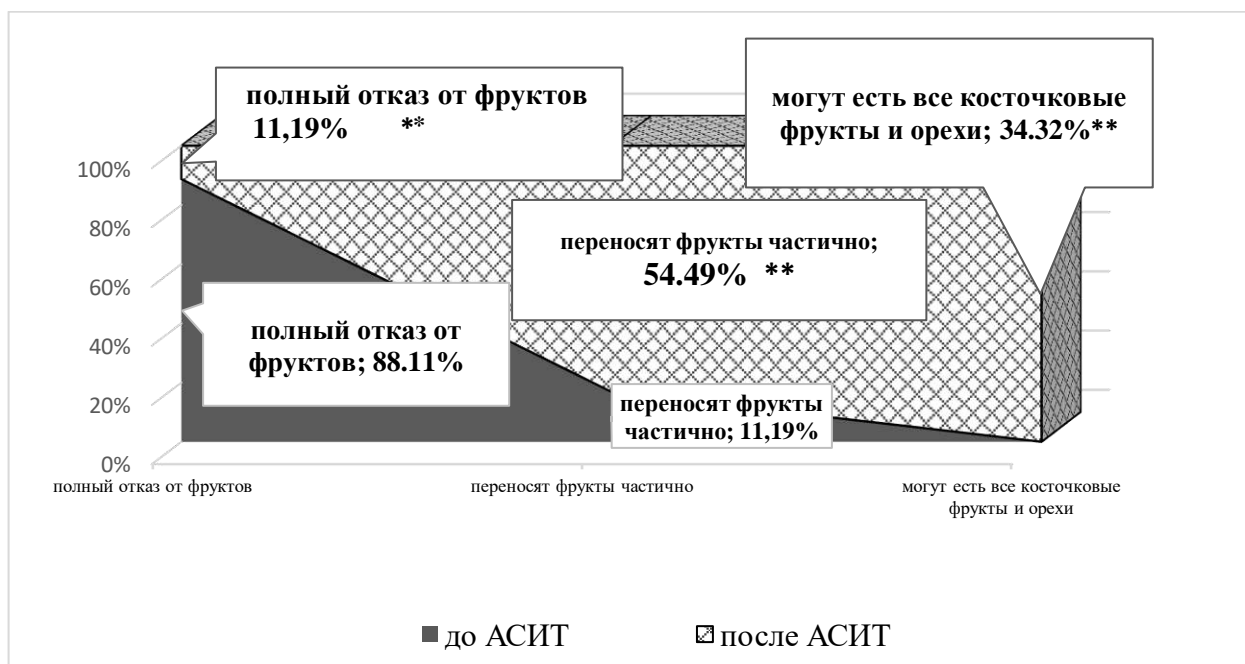


Рисунок 6.1.1–Переносимость фруктов и орехов в группе детей с ОАС до и после трёхлетнего курса АСИТ (n=134), $p < 0,01^{**}$

Таблица 6.1.3. –Переносимость фруктов и орехов в группе детей с ОАС до и после трёхлетнего курса АСИТ (n=134)

Переносимость и непереносимость фруктов и орехов	Группа с ОАС до АСИТ (n=134)		Группа с ОАС после АСИТ (n=134)		p
	абс.	%	абс.	%	
Могут есть все фрукты	0	0,00	46	34,32	0,000**
Переносят фрукты частично	15	11,19	73	54,49	0,000**
Полный отказ от фруктов	119	88,81	15	11,19	0,000**
Не переносят орехи	27	20,15	10	7,46	0,005**
Не переносят черешню	9	6,72	4	2,99	0,255
Не переносят яблоко	47	35,07	3	2,24	0,000**
Не переносят морковь	16	11,94	2	1,49	0,001**

Примечание: ** – достоверность различий между исследуемыми группами, $p < 0,01$; ОАС – оральная аллергическая реакция, АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия

В группе сравнения (табл. 6.1.2.) удалось сформировать переносимость свежих овощей и фруктов достоверно у большего числа детей ($p=0,000$), чем в группе с ОАС. Все дети, у которых реакция на фрукты проявлялась до АСИТ в виде симптомов ГПА, после трёхлетнего курса лечением аллергеном берёзы смогли употреблять любую растительную пищу. Отсутствие 100% результата было связано с чувствительностью детей к растительной пище, содержащей профилины.

Из представленных выше данных (рис. 6.1.1 и табл. 6.1.3) следует, что статистически достоверные различия были получены как в отношении увеличения числа детей из группы с

ОАС, которые смогли употреблять любые свежие фрукты ($p=0,000$) или частично переносить их ($p=0,000$), так и в отношении уменьшения количества пациентов с полным отказом от употребления фруктов и овощей ($p=0,000$), содержащих PR-10 протеины. Частичное или полное отсутствие эффекта от АСИТ на локальные симптомы было отмечено у 25,37% ($n=34$) пациентов из группы с ОАС, которые имели ангиоотёки ротовой полости и крапивницу и были сенсibilизированы не только к PR-10 протеинам, но и к главным специфическим компонентам пищевых продуктов (белкам запаса, к цистеинпротеазе и кивеллину киви) или белкам переносчикам липидов.

Приведённые результаты исследования доказывают эффективность сублингвальной АСИТ аллергеном пыльцы берёзы на симптомы перекрестной пищевой аллергии, возникавшие на PR-10 протеины овощей и фруктов, у детей, сенсibilизированных к молекуле Bet v1. Установлено, что у 88,81% ($n=119$) пациентов с ОАС удалось добиться полной или частичной толерантности к свежим овощам и фруктам.

6.1.2 Влияние трёхлетнего курса АСИТ аллергеном пыльцы берёзы на симптомы респираторной аллергии

В течение трёх лет проведения АСИТ контроль респираторных клинических симптомов у всех пациентов осуществлялся по «Дневнику симптомов», которые больные обеих групп заполняли ежедневно в сезон палинации. По интенсивности и продолжительности клинических симптомов не были выявлены достоверные различия между двумя группами в сезон цветения берёзы, поэтому приводятся данные группы с ОАС (рис. 6.1.2, рис. 6.1.3, рис. 6.1.4, рис. 6.1.5, рис. 6.1.6).

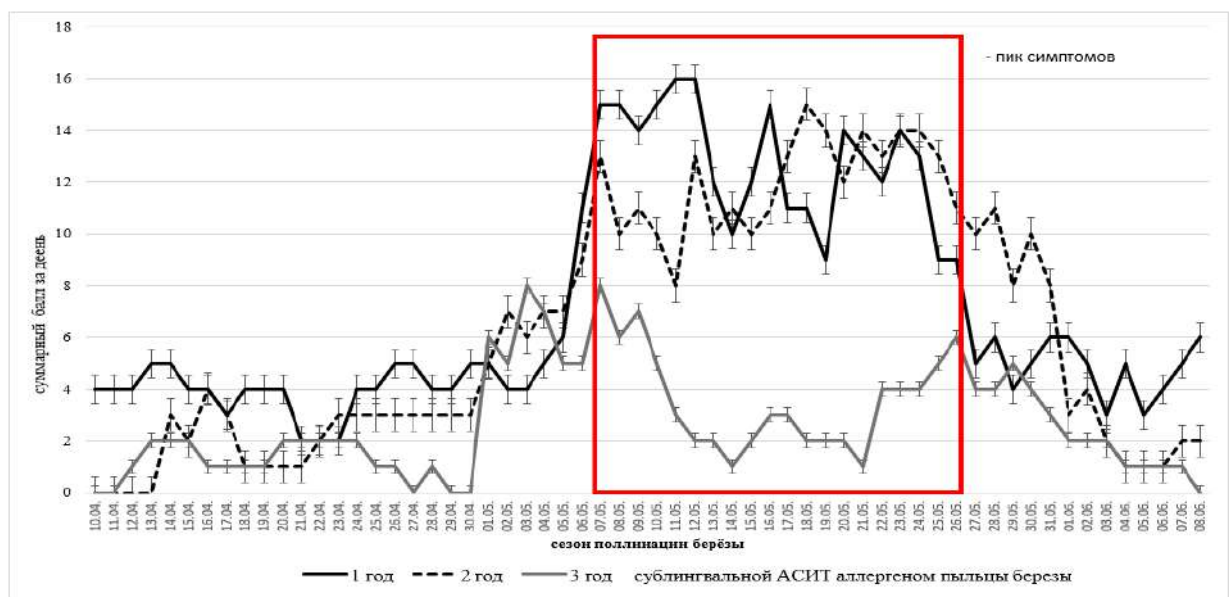


Рисунок 6.1.2 – Динамика симптома заложенности носа у детей с ОАС в сезон палинации берёзы на Среднем Урале (2018-2020) на фоне сублингвальной терапии аллергеном пыльцы берёзы

Как видно из рисунка 6.1.2., симптомы заложенности носа у детей с ОАС в сезон цветения уменьшались из года в год, но выраженное снижение клинических проявлений назальной обструкции отмечалось только на третий год терапии.

Аналогичная динамика симптомов наблюдалась в отношении чихания (рис. 6.1.3) и кашля (рис. 6.1.4).

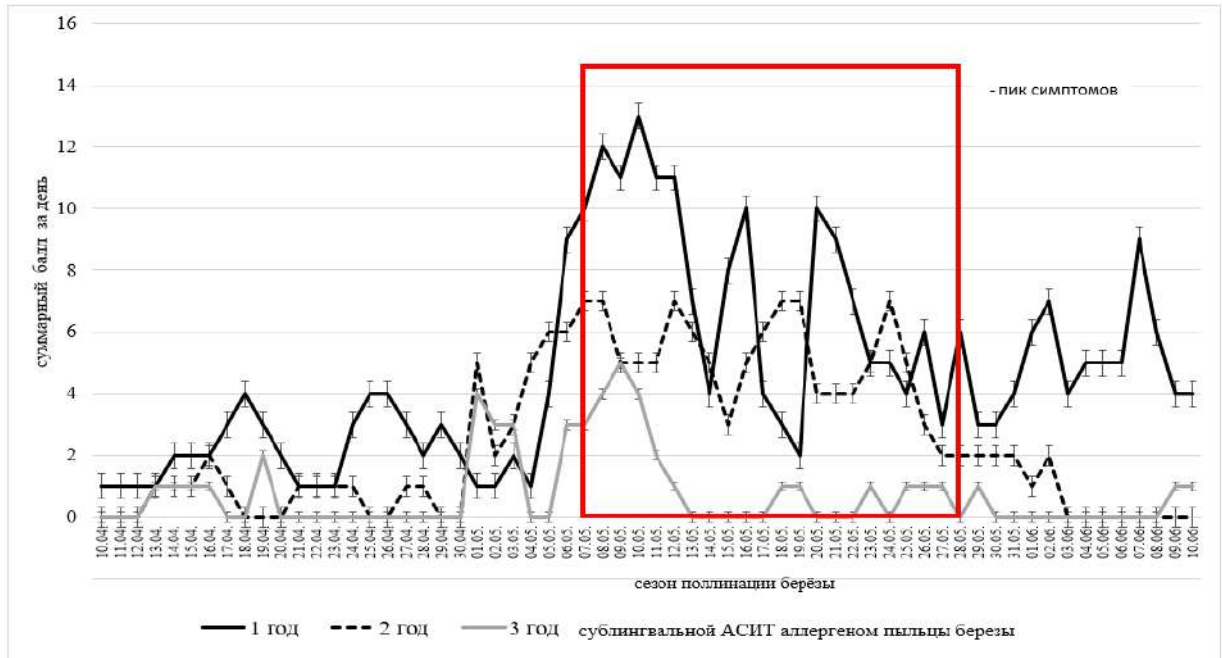


Рисунок 6.1.3—Динамика симптома чихания у детей с ОАС в сезон палинации берёзы на Среднем Урале (2018 - 2020) на фоне приема сублингвальной иммунотерапии аллергеном пыльцы берёзы

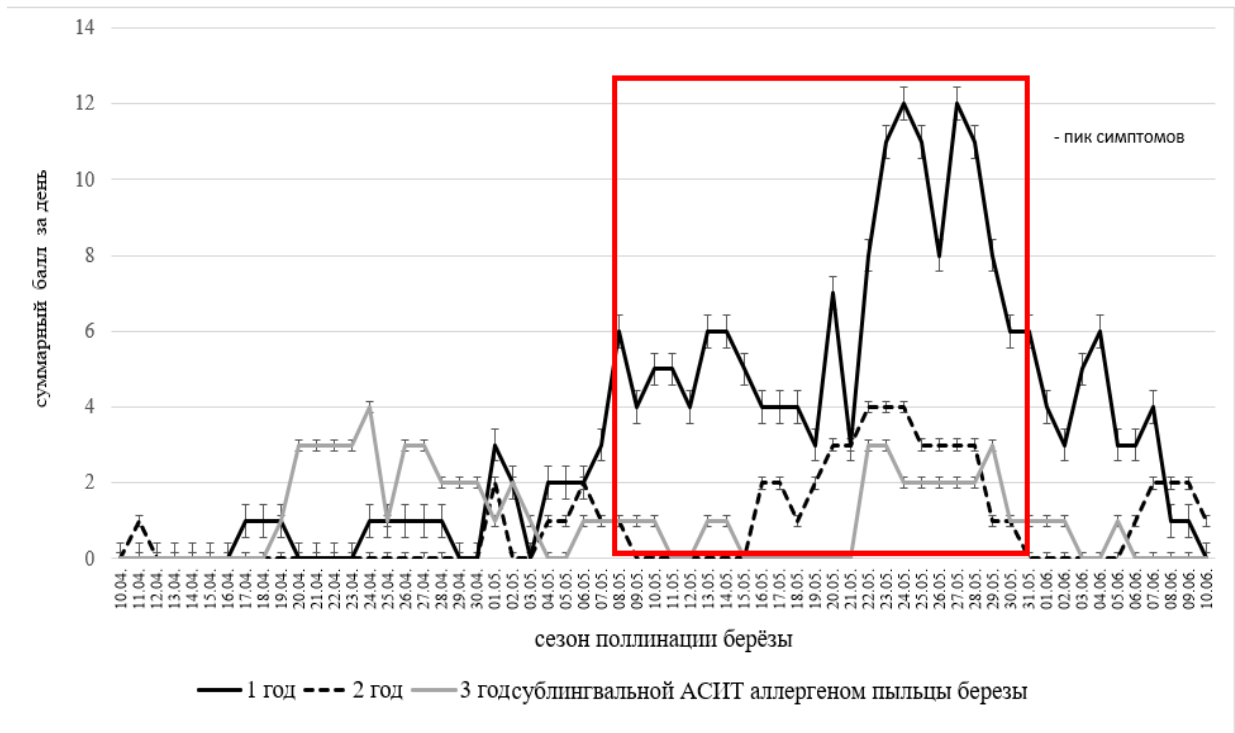


Рисунок 6.1.4—Динамика симптома кашля у детей с ОАС в сезон палинации берёзы на Среднем Урале (2018-2020) на фоне приема сублингвальной иммунотерапии аллергеном пыльцы берёзы

Между тем, симптомы зуда и слезотечения из глаз (рис. 6.1.5), также как и эпизоды бронхообструкции были максимальны на второй год (рис. 6.1.6).

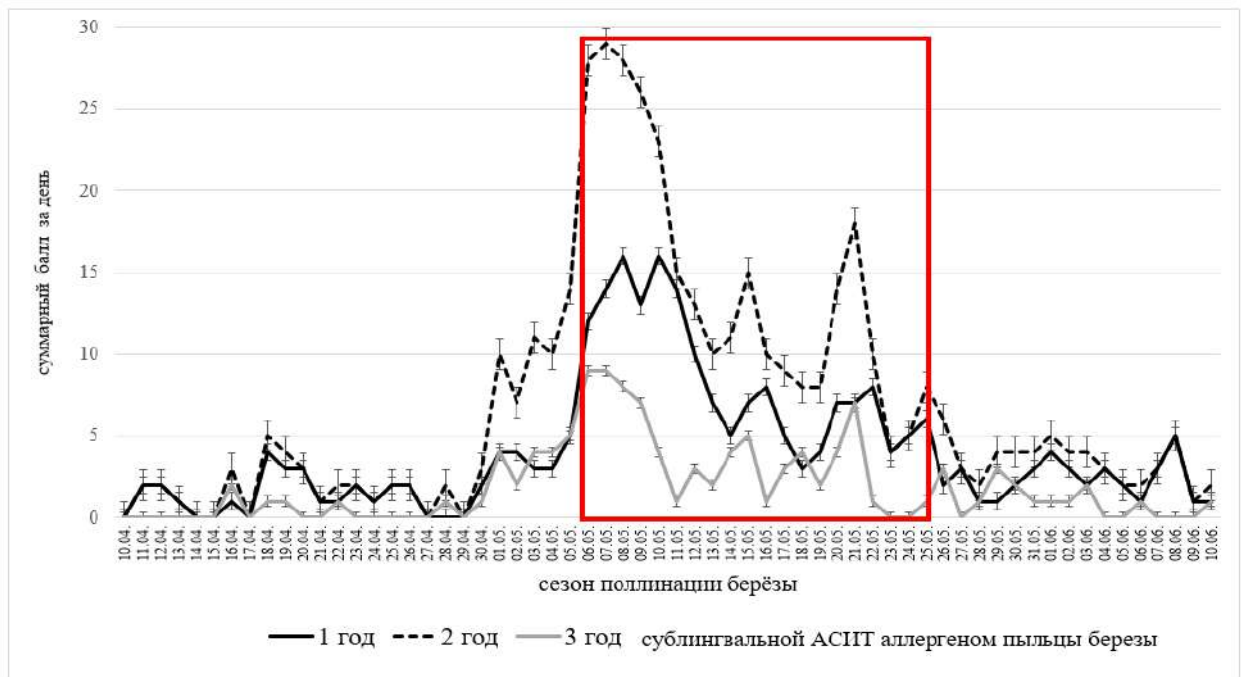


Рисунок 6.1.5 – Динамика симптомов зуда век и слезотечения у детей с ОАС в сезон палинации берёзы на Среднем Урале (2018-2020) на фоне приема сублингвальной иммунотерапии аллергеном пыльцы берёзы

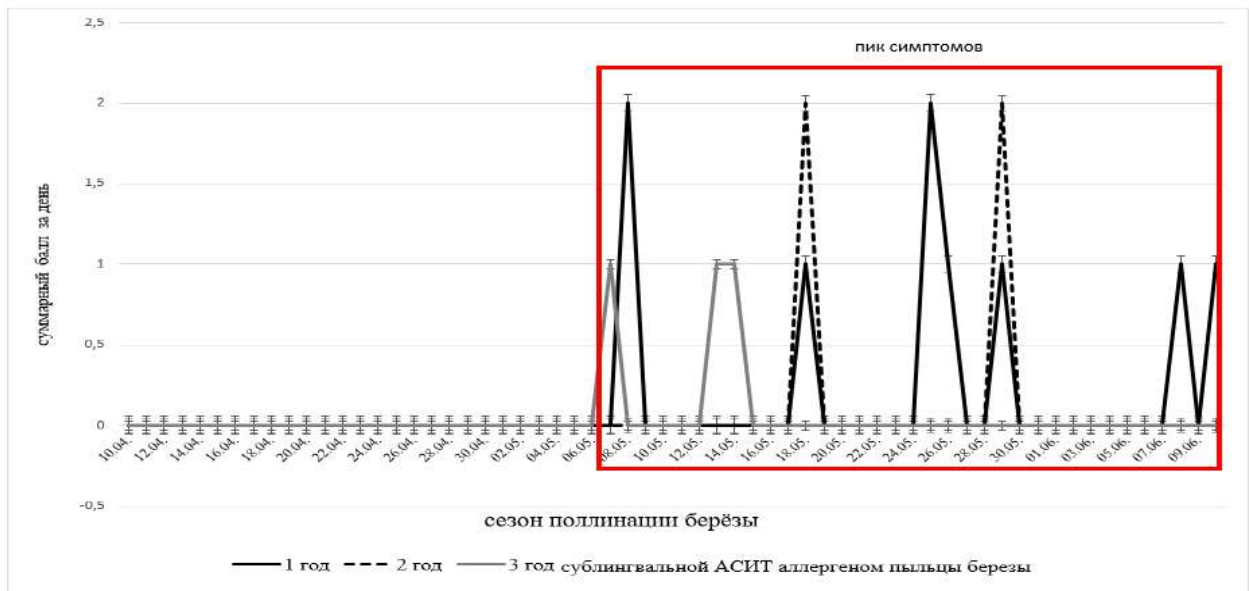


Рисунок 6.1.6 – Динамика эпизодов бронхиальной обструкции у детей с ОАС в сезон палинации берёзы на Среднем Урале (2018-2020) на фоне приема сублингвальной иммунотерапии аллергеном пыльцы берёзы

Хотя во время терапии клинический эффект АСИТ пациенты чувствовали уже на первый год лечения, существенное снижение клинических проявлений респираторной аллергии происходило после третьего года терапии, в этой связи курс сублингвальной АСИТ необходимо проводить не менее 3-х лет.

Поскольку клинические симптомы респираторной и перекрестной ПА у детей уменьшились, в обеих группах произошло снижение потребности в антигистаминных (рис. 6.1.7) и антилейкотриеновых препаратах (рис. 6.1.8) в сезон палинации.

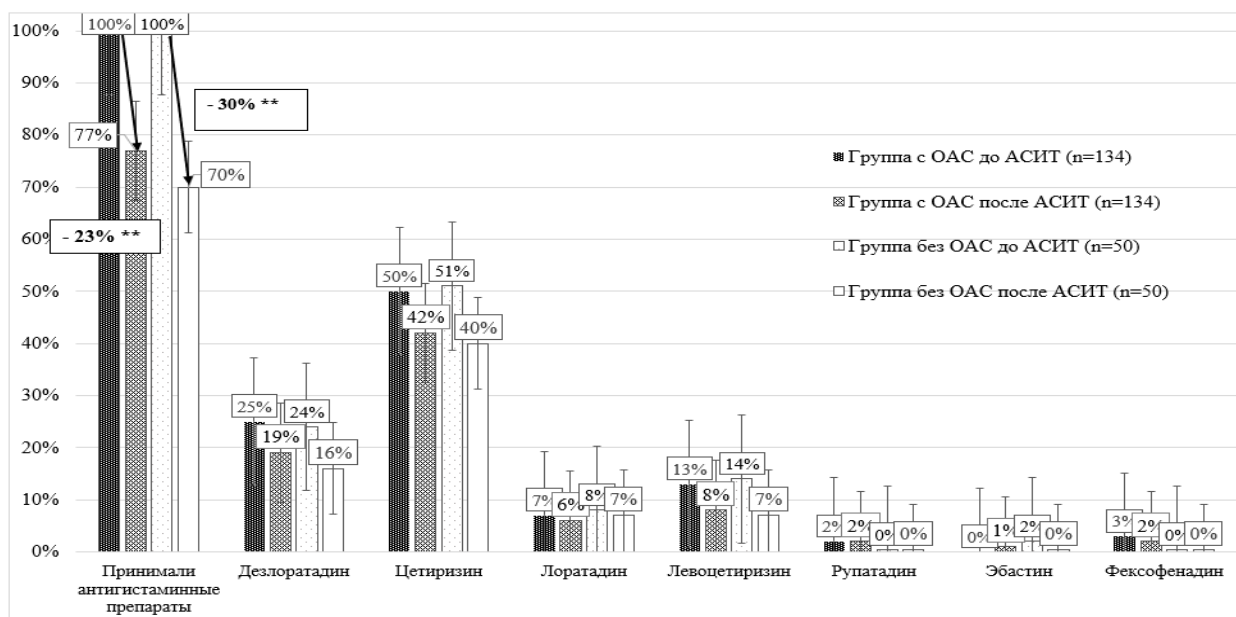


Рисунок 6.1.7 – Потребность в антигистаминной терапии у детей в сезон палинации берёзы на Среднем Урале до и после сублингвальной иммунотерапии аллергеном пыльцы берёзы, ** $p < 0,01$

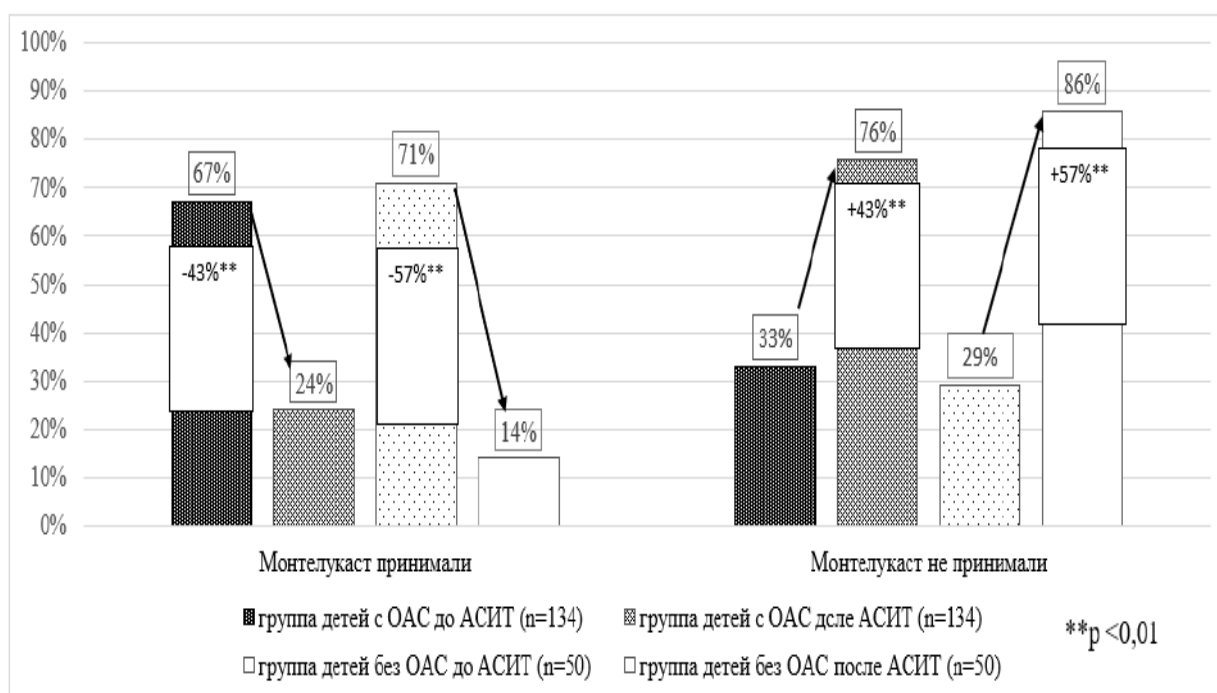


Рисунок 6.1.8 – Потребность в антилейкотриеновой терапии у детей в сезон палинации берёзы на Среднем Урале до и после сублингвальной иммунотерапии аллергеном пыльцы берёзы, ** $p < 0,01$

Аналогичная тенденция снижения потребности была отмечена и по отношению к интраназальным (инГКС) (рис.6.1.9) и ингаляционным глюкокортикостероидам (иГКС) (рис. 6.1.10), β_2 -агонистам (рис. 6.1.11).

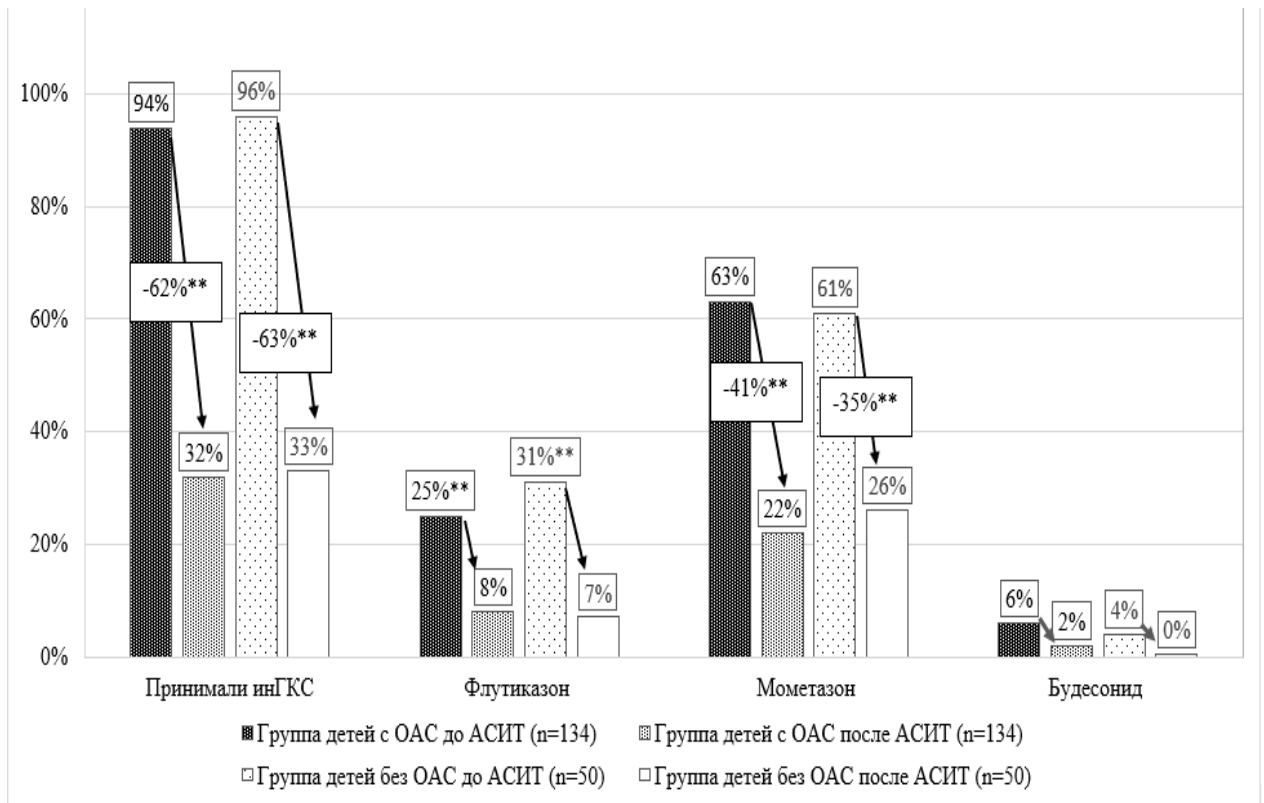


Рисунок 6.1.9 - Потребность в интраназальных ГКС у детей в сезон палинации берёзы на Среднем Урале до и после сублингвальной иммунотерапии аллергеном пыльцы берёзы, ** $p < 0,01$

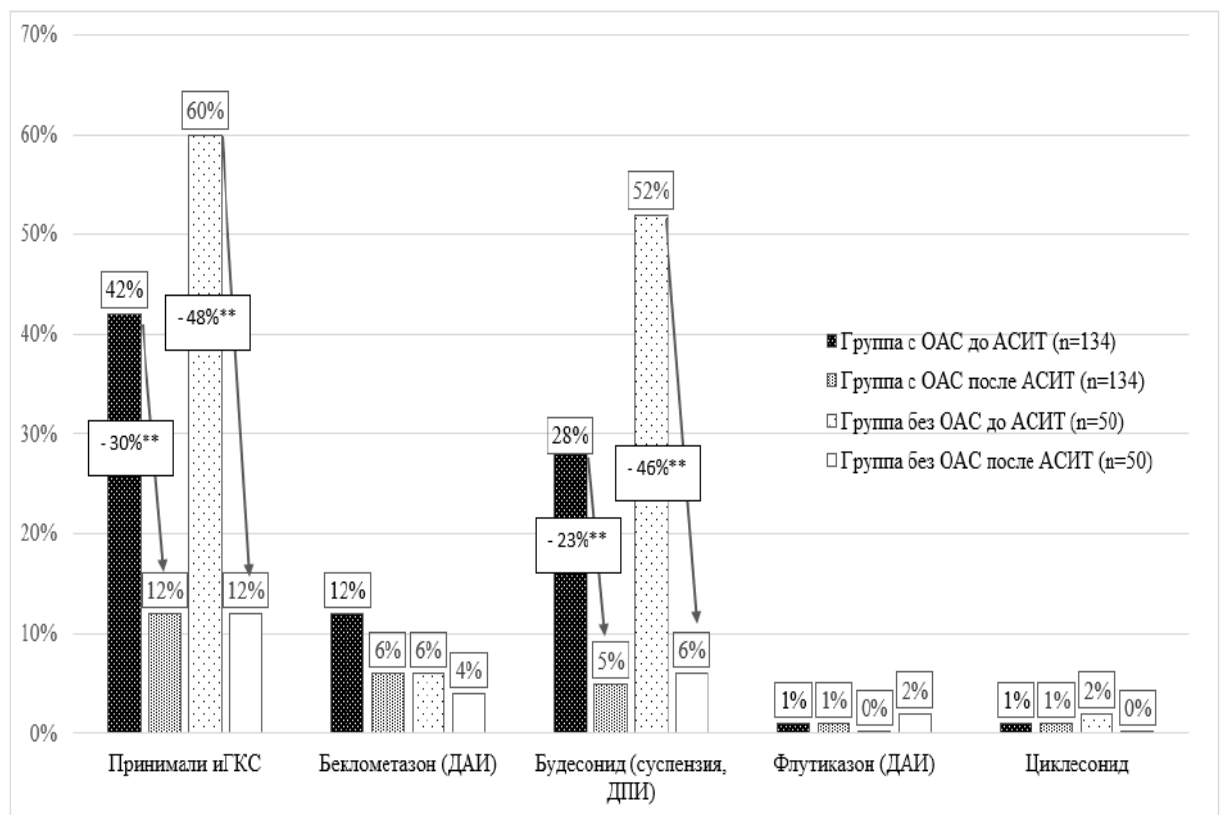


Рисунок 6.1.10 - Потребность в ингаляционных ГКС у детей в сезон палинации берёзы на Среднем Урале до и после сублингвальной иммунотерапии аллергеном пыльцы берёзы, ** $p < 0,01$

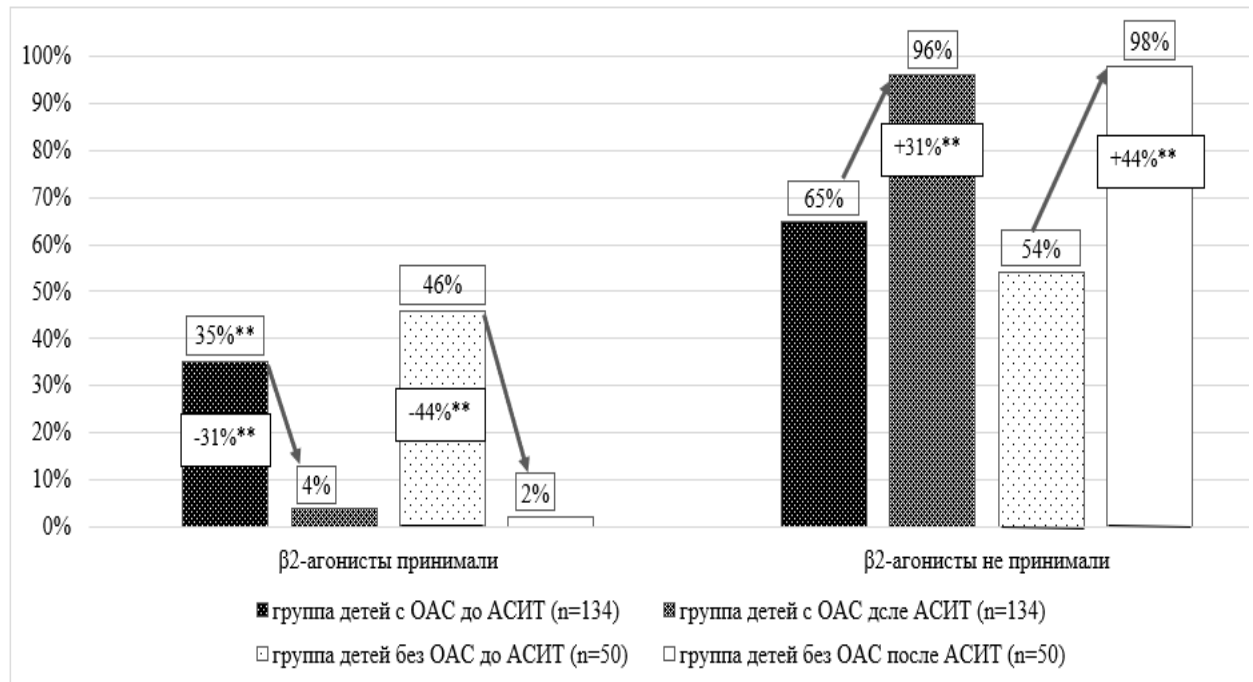


Рисунок 6.1.11–Потребность в β2-агонистах у детей в сезон палинации берёзы на Среднем Урале до и после сублингвальной иммунотерапии аллергеном пыльцы берёзы, ** p < 0,01

Из представленных выше рисунков (6.1.7– 6.1.11) видно, что после проведения трёхлетнего курса АСИТ сублингвальным аллергеном пыльцы березы в обеих группах детей достоверно снизилась потребность в медикаментозной терапии антигистаминными ($p=0,000$) и антилейкотриеновыми препаратами ($p=0,000$), инГКС ($p=0,000$) и ГКС ($p=0,000$), а также β2-агонистами ($p=0,000$). Достоверные различия были зафиксированы также по числу дней болезни ($p=0,000$) и числу госпитализаций ($p=0,000$) в обеих группах в сезон палинации (табл. 6.1.4)

Таблица 6.1.4. – Количество дней болезни и число госпитализаций ($M \pm \sigma$) в сезон цветения, эффективность (%) до и после трёхлетнего курса сублингвальной АСИТ (n=184)

Критерии оценки	Группа с ОАС (n=134)	Группа без ОАС (n=50)	p
Продолжительность симптомов (дни)			
До начала АСИТ	30,87±12,15	28,94±12,82	0,347
После 3 курсов АСИТ	7,72±6,17 p1=0,000**	7,70±7,09 p1=0,000**	0,988
Число госпитализаций на одного пациента в сезон палинации			
До начала АСИТ	0,37±0,75	0,16 ± 0,47	0,069
После 3 курсов АСИТ	0,00±0,00 p1=0,01**	0,00±0,00 p1=0,01**	-
Эффективность трёхлетнего курса АСИТ (%)			
Эффективность курса АСИТ на клинические симптомы респираторной аллергии	80,10±11,94	86,42±10,37	>0,05

p - достоверность различий между группами

p1 - достоверность различий до и после АСИТ в группе; **p < 0,01

Пояснение: 100% эффективность - полное отсутствие симптомов поллиноза у пациента на

третий год лечения, 50% эффективность - снижение выраженности и продолжительности симптомов в 2 раза, 0% – отсутствие клинического эффекта от АСИТ

Из приведённых выше критериев оценки лечения, видно, что эффективность трёхлетнего курса АСИТ в обеих группах была около 80%, что может быть расценено, как достижение хорошего клинического результата терапии.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о положительном влиянии трёхлетнего курса АСИТ сублингвальным аллергеном пыльцы березы на клинические проявления и продолжительность респираторных симптомов поллиноза в сезон цветения причинно-значимого аллергена.

6.1.3 Динамика лабораторных показателей после трёхлетнего курса АСИТ аллергеном пыльцы березы

Клиническая эффективность и переносимость АСИТ сублингвальным аллергеном пыльцы березы контролировалась лабораторными показателями. У пациентов обеих групп анализировались общеклинические (ОАК, ОАМ, обследование на глистные инвазии), аллергологические (Bet v1-IgE, Bet v1-IgG) и иммунологические (общий IgE в крови и сыворотке, цитокины в сыворотке и ротовой жидкости (IL-4, IL-13, эотаксин), ЭЖБ в сыворотке крови) показатели (глава 4).

Показатели общего анализа крови у детей, получавших АСИТ, интерпретировались в динамике не реже, чем 1 раз в 3 месяца, и сравнивались с референсными значениями и между группами. Абсолютные и относительные показатели эозинофилов в крови служили косвенным доказательством активации ТН2-ответа на фоне АСИТ. Полученные результаты представлены в таблице 6.1.5.

Таблица 6.1.5 – Число эозинофилов в общем анализе крови у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) и в группе сравнения (группа без ОАС) на фоне трёхлетней АСИТ сублингвальным аллергеном пыльцы берёзы ($M \pm \sigma$), Me [Q1; Q3] (n=184)

Показатели	Группа с ОАС (n = 134)	Группа без ОАС (n = 50)	Норма	p
январь 2018				
Эозинофилы*10%; Me [Q1; Q3]	0,29±0,23 0,22 [0,13; 0,39]	0,31±0,23 0,26 [0,14; 0,42]	0,00- 0,60	0,607
Эозинофилы, %; Me [Q1; Q3]	4,36±3,14 3,80 [2,08; 5,85]	4,21±2,67 4,00 [2,00; 6,00]	1 - 6	0,771
Эозинофилы, кл/мкл; Me [Q1; Q3]	292,75±229,84 220,0 [131,10; 390,00]	312,69±229,28 259,2[136,2; 424,38]	100 - 600	0,607

Показатели	Группа с ОАС (n = 134)	Группа без ОАС (n = 50)	Норма	p
июнь 2018				
Эозинофилы*10 ⁹ /л; Me [Q1; Q3]	0,43±1,06 0,28 [0,17; 0,46]	0,30±0,19 0,27 [0,14; 0,44]	0,00- 0,60	0,400
Эозинофилы, %; Me [Q1; Q3]	5,00±3,3 4,2 [2,98; 6,93]	4,29±2,76 4,00 [2,10; 5,18]	1 - 6	0,193
Эозинофилы, кл/мкл; Me [Q1; Q3]	434,63 ± 1059,83 280,50 [168,00; 462,00]	305,8 ± 193,79 258,23 142,9;446,4,39]	100 - 600	0,414
январь 2019				
Эозинофилы*10 ⁹ /л; Me [Q1; Q3]	0,28 ±0,22 0,23 [0,12; 0,37]	0,32 ±0,24 0,26 [0,13; 0,47]	0,00- 0,60	0,307
Эозинофилы, %; Me [Q1; Q3]	4,23±3,70 3,7 [2,00; 5,80]	4,98±3,51 4,00 [2,44; 7,03]	1 - 6	0,168
Эозинофилы, кл/мкл; Me [Q1; Q3]	277,14±221,75 226,71 [119,51; 369,77]	316,73±243,53 248,58 [132,50; 473,85]	100 - 600	0,307
июнь 2019				
Эозинофилы*10 ⁹ /л; Me [Q1; Q3]	0,36±0,25 0,29 [0,16; 0,50]	0,36±0,24 0,27 [0,16; 0,52]	0,00- 0,60	0,984
Эозинофилы, %; Me [Q1; Q3]	5,59±3,34 5,00 [3,00; 8,00]	5,28±3,37 4,60 [2,50; 7,60]	1 - 6	0,592
Эозинофилы, кл/мкл; Me [Q1; Q3]	357,53±249,43 294,00 [162,00; 503,70]	349,09±242,45 270,33 [152,96; 518,88]	100 - 600	0,842
январь 2020				
Эозинофилы*10 ⁹ /л; Me [Q1; Q3]	0,27±0,18 0,23 [0,14; 0,36]	0,32±0,23 0,26 [0,16; 0,42]	0,00- 0,60	0,139
Эозинофилы, %; Me [Q1; Q3]	4,21±2,39 3,95 [2,30; 5,35]	4,74±3,02 4,00 [2,65; 6,00]	1 - 6	0,227
Эозинофилы, кл/мкл; Me [Q1; Q3]	271,46±178,41 232,00 [137,43; 357,77]	319,76±234,13 257,50[162,00; 419,23]	100 - 600	0,139
июнь 2020				
Эозинофилы*10 ⁹ /л; Me [Q1; Q3]	0,35±0,25 0,27 [0,17; 0,49]	0,52±0,86 0,38 [0,18; 0,55]	0,00- 0,60	0,148
Эозинофилы, %; Me [Q1; Q3]	5,51±3,51 5,00 [2,80; 7,88]	6,69±4,34 5,80 [3,30; 9,80]	1 - 6	0,168
Эозинофилы, кл/мкл; Me [Q1; Q3]	352,21±253,19 271,41 [170,93; 488,92]	519,43±863,40 356,72 [182,94; 551,55]	100 - 600	0,148

Примечание: достоверность различий между исследуемыми группами при $p < 0,05$;
ОАС – оральная аллергия синдром, АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия

Как видно из таблицы 6.1.5, абсолютные и относительные значения эозинофилов у детей обеих групп, получавших АСИТ, за 3 года наблюдения в средних значениях соответствовали референсным значениям и между группами статистически на фоне терапии не различались.

Тенденция к повышению показателя на фоне АСИТ была отмечена со стороны общего IgE в сыворотке крови. Цифры общего IgE у детей до начала терапии были выше референсных значений, а на фоне терапии сублингвальным аллергеном пыльцы березы выросли еще больше, однако статистически значимых различий между показателями до и после лечения, также как и между двумя сравниваемыми группами зарегистрировано не было (табл. 6.1.6). Напротив, показатели общего IgE в ротовой жидкости на фоне иммунотерапии у детей обеих групп имели тенденцию к снижению (табл. 6.1.6).

Таблица 6.1.6 – Показатели общего IgE в сыворотке крови и ротовой жидкости и ЭКБ у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) и у детей группы сравнения (группа без ОАС) до и после трёхлетней АСИТ сублингвальным аллергеном, ($M \pm \sigma$), Me [Q1; Q3]

Показатели	Группа с ОАС	Группа без ОАС	Референсные значения	p
общий IgE (кровь), МЕ/мл, до АСИТ	281,47±398,96 ↑ 122,15[59,63; 306,73] (n=92)	207,40±368,66 ↑ 86,7[60,93;235,7] (n=30)	0 – 100,00	0,370
общий IgE (кровь), МЕ/мл, после АСИТ	400,49±468,61 ↑ 247,00[102,9; 484,00] (n=35), p1>0,05	264,87±253,17 ↑ 153[50,85;464,0] (n=30), p2>0,05	0 – 100,00	0,151
общий IgE (ротовая жидкость), МЕ/мл до АСИТ	2,29±1,93 1,00 [1,00; 4,10] (n=20)	1,33±1,37 1,56 [0,57; 2,10] (n=20)	-	0,121
общий IgE (ротовая жидкость), МЕ/мл после АСИТ	1,34±0,27 1,00 [0,90; 1,00] (n=20), p1<0,05	1,19±0,74 1,37 [0,77; 1,60] (n=15), p2>0,05	-	0,671
ЭКБ, нг/мл, до АСИТ	45,13±43,55 ↑ 30,30 [17,95; 55,00] (n=83)	58,35±56,69 ↑ 34,9[17,4; 78,20] (n=33)	0 – 24 мг/мл	0,180
ЭКБ, нг/мл, после АСИТ	42,64±30,59 ↑ 34,20 [24,68; 51,60] (n=42), p1>0,05	58,33±44,29 ↑ 40,1[24,45; 78,88] (n=33), p2>0,05	0 – 24 мг/мл	0,828

Примечание: p – достоверность различий между группами при p < 0,05
p1 и p2 – достоверность различий в конкретной группе до и после АСИТ; ↑ – показатель выше референсных значений, ОАС – оральная аллергическая реакция, ЭКБ – эозинофильный катионный белок

Как видно из таблицы выше, статистически значимые различия были установлены по уровню общего IgE в ротовой жидкости у детей с ОАС до и после АСИТ ($p < 0,05$), что было проиллюстрировано на рисунке (рис.6.1. 12).

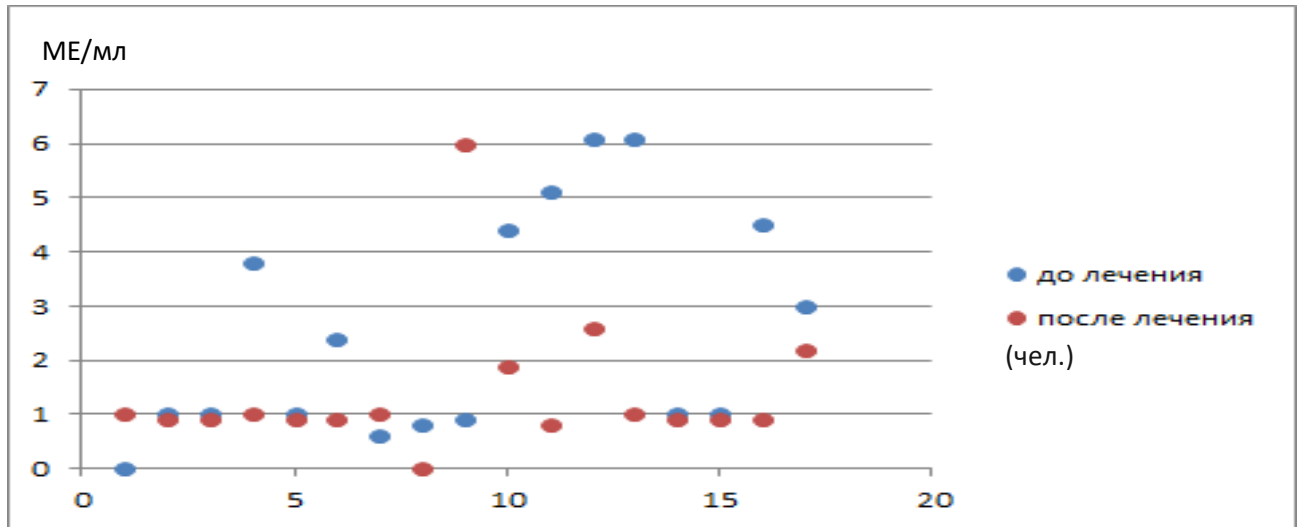


Рисунок 6.1.12– Уровень общего IgE в ротовой жидкости до и после курса аллерген-специфической иммунотерапии препаратом «Сталораль (береза)» в группе детей с ОАС ($p < 0,05$)

Показатели эозинофильного катионного белка до и после лечения в группе, а также между группами, статистической разницы не претерпели (табл.6.1.6).

Уровень цитокинов в сыворотке крови и в ротовой жидкости у детей с локальными проявлениями ПА на фоне АСИТ претерпел некоторые изменения, которые представлены ниже (табл.6.1.7, табл.6.1.8).

Таблица 6.1.7.– Уровень цитокинов в сыворотке крови и ротовой жидкости (пг/мл) у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) до и после трёхлетнего курса АСИТ

Показатель	n	M	m	σ	Min	Q25	Me	Q75	Max
IL-4 до (ротовая жидкость)	21	3,900	0,820	3,740	0,200	0,300	1,100	7,400	9,300
IL-4 после (ротовая жидкость)	18	5,110	1,020	4,320	0,200	0,400	7,400	7,400	15,100
IL-4 до (сыворотка)	21	5,030	0,970	3,350	0,300	0,300	7,400	7,400	7,400
IL-4 после (сыворотка)	15	3,720	0,890	3,460	0,300	0,300	1,800	7,400	7,400
IL-13 до (ротовая жидкость)	21	3,200	0,100	0,480	2,600	2,600	3,300	3,700	3,700
IL-13 после (ротовая жидкость)	18	3,120	0,120	0,530	2,600	2,600	2,950	3,700	4,200

Показатель	n	M	m	σ	Min	Q25	Me	Q75	Max
IL-13 до (сыворотка)	12	2,970	0,150	0,520	2,600	2,600	2,600	3,700	3,700
IL-13 после (сыворотка)	15	3,130	0,130	0,520	2,600	2,600	3,200	3,700	3,700
Eotaxin до (ротовая жидкость)	10	0,480	0,080	0,240	0,000	0,600	0,600	0,600	0,600
Eotaxin после (ротовая жидкость)	10	0,420	0,090	0,270	0,000	0,000	0,600	0,600	0,600
Eotaxin до (сыворотка)	8	13,810	4,630	13,090	1,500	4,350	11,850	15,490	45,600
Eotaxin после (сыворотка)	7	44,560	10,690	28,280	2,200	30,700	37,400	58,900	102,000

Обобщенные данные по уровню цитокинов у детей с ОАС до и после курса сублингвальной иммунотерапии представлены в таблице 6.1.8.

Таблица 6.1.8.– Уровень цитокинов (обобщённые данные) в сыворотке крови и ротовой жидкости у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (группа с ОАС) до и после трёхлетнего курса АСИТ: (M $\pm\sigma$), Me [Q1; Q3] (n)

Показатели	Группа с ОАС до АСИТ	Группа с ОАС после АСИТ	Пороговый уровень чувствительности, пг/мл	p
IL-4 (ротовая жидкость), пг/мл	3,90 \pm 3,74 1,10 [0,30; 7,40] (n=21)	5,11 \pm 4,32 7,40 [0,40; 7,40] (n=18)	1.3	p<0,05
IL-4 (сыворотка), пг/мл	5,03 \pm 3,35 7,40 [0,30; 7,40] (n=21)	3,72 \pm 3,46 1,80 [0,30; 7,40] (n=15)	1.3	p<0,05
IL-13 (ротовая жидкость), пг/мл	3,20 \pm 0,48 3,30 [2,60; 3,70] (n=21)	3,12 \pm 0,53 2,95 [2,60; 3,70] (n=18)	1.5	p>0,05
IL-13 (сыворотка), пг/мл	2,97 \pm 0,52 2,60 [2,60; 3,70] (n=12)	3,13 \pm 0,52 3,20 [2,60; 3,70] (n=15)	1.5	p>0,05
Эотаксин (ротовая жидкость), пг/мл	0,48 \pm 0,24 0,60 [0,60; 0,60] (n=10)	0,42 \pm 0,27 0,60 [0,00; 0,60] (n=10)	<2.5	p>0,05
Эотаксин (сыворотка), пг/мл	13,81 \pm 13,09 11,85 [4,35; 15,49] (n=8)	44,56 \pm 28,28 37,40 [30,70; 58,90] (n=7)	<2.5	p>0,05

Примечание: достоверность различий между исследуемыми группами при p < 0,05; ОАС – оральный аллергический синдром, АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия

Как видно из таблицы 6.1.8 у детей с ОАС на фоне сублингвальной иммунотерапии достоверно выросло содержание IL-4 в ротовой жидкости ($p < 0,05$), что объясняется введением лечебного аллергена непосредственно в ротовую полость, а именно под язык. Между тем под воздействием АСИТ, достоверно снизилось количество этого же цитокина (IL-4) в сыворотке крови ($p < 0,05$), что доказывает уменьшение Т2-воспаления при проведении сублингвальной иммунотерапии причинно-значимым аллергеном в лечебных дозировках и по отработанным схемам.

Уровень цитокинов в сыворотке крови и в ротовой жидкости у детей группы сравнения представлены в таблице 6.1.9 и таблице 6.1.10.

Таблица 6.1.9.– Уровень цитокинов в сыворотке крови и ротовой жидкости (пг/мл) у детей группы сравнения (группа без ОАС) до и после трёхлетнего курса АСИТ

Показатель	n	M	m	σ	Min	Q25	Me	Q75	Max
IL-4 до (ротовая жидкость)	18	3,990	0,960	3,700	0,200	0,400	1,800	7,400	10,500
IL-4 после (ротовая жидкость)	15	4,230	0,890	3,430	0,000	0,400	7,400	7,400	7,400
IL-4 до (сыворотка)	15	4,930	1,030	3,700	0,200	0,400	7,400	7,400	10,500
IL-4 после (сыворотка)	18	4,290	0,730	3,080	0,000	0,400	3,450	7,400	8,100
IL-13 до (ротовая жидкость)	18	3,130	0,130	0,520	2,600	2,600	3,100	3,700	3,700
IL-13 после (ротовая жидкость)	15	3,050	0,120	0,470	2,600	2,600	2,900	3,700	3,700
IL-13 до (сыворотка)	15	3,040	0,150	0,530	2,600	2,600	2,600	3,700	3,700
IL-13 после (сыворотка)	18	3,090	0,110	0,470	2,600	2,600	3,000	3,700	3,700
Eotaxin до (ротовая жидкость)	10	0,230	0,100	0,290	0,000	0,000	0,000	0,600	0,600
Eotaxin после (ротовая жидкость)	8	0,230	0,100	0,290	0,000	0,000	0,000	0,600	0,600
Eotaxin до (сыворотка)	7	10,740	4,290	12,140	2,500	3,950	6,550	10,250	41,900
Eotaxin после (сыворотка)	8	3,810	0,860	2,420	1,500	1,800	2,800	5,450	8,900

Обобщенные данные по уровню цитокинов у детей группы сравнения до и после курса сублингвальной иммунотерапии представлены в таблице 6.1.10.

Таблица 6.1.10.– Уровень цитокинов в сыворотке крови и ротовой жидкости у детей из группы сравнения (группа без ОАС) до и после курса АСИТ: (M±σ), Me [Q1; Q3] (n)

Показатели	Группа без ОАС до АСИТ	Группа без ОАС после АСИТ	Пороговый уровень чувствительности, пг/мл	p
IL-4 (ротовая жидкость), пг/мл	3,99±3,70, 1,80 [0,40; 7,40] (n=18)	4,23±3,43, 7,40 [0,40; 7,40] (n=15)	1,3	p>0,05
IL-4 (сыворотка), пг/мл	4,93±3,70, 7,40 [0,40; 7,40] (n=15)	4,29±3,08, 3,45[0,40; 7,40] (n=18)	1,3	p>0,05
IL-13 (ротовая жидкость), пг/мл	3,13±0,52, 3,10 [2,60; 3,70] (n=18)	3,05±0,47, 2,90 [2,60; 3,70] (n=15)	1,5	p<0,05*
IL-13 (сыворотка), пг/мл	3,04±0,53, 2,60 [2,60; 3,70] (n=15)	3,09±0,47, 3,00 [2,60; 3,70] (n=18)	1,5	p>0,05
Эотаксин (ротовая жидкость), пг/мл	0,23±0,29, 0,00 [0,00; 0,60] (n=10)	0,23±0,29, 0,00 [0,00; 0, 60] (n=8)	<2,5	p>0,05
Эотаксин (сыворотка), пг/мл	10,74±12,14, 6,55 [3,95; 10,25] (n=7)	3,81±2,42, 2,80 [1,80; 5,45] (n=8)	<2,5	p>0,05

Примечание: * – достоверность различий между исследуемыми группами, p <0,05; ОАС – оральный аллергический синдром, АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия

Из представленной выше таблицы (табл.6.1.10), видно, что у детей без ОАС на фоне сублингвальной АСИТ достоверно снизилось содержание IL-13 в ротовой жидкости (p <0,05).

Поскольку механизмы АСИТ в долгосрочной перспективе нацелены на снижение уровня sIgE антител к мажорному PR-10 протеину березы (Bet v1-IgE) и повышению уровня блокирующих его антител (Bet v1-IgG) в этой связи до начала и после окончания АСИТ анализировался уровень специфических иммуноглобулинов к экстракту берёзы и мажорной молекуле у детей обеих групп (табл. 6.1.11).

Таблица 6.1.11 – Уровень специфических IgE и IgG антител к экстракту березы и молекуле Bet v1 у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии и в группе сравнения до и после АСИТ, норма <0,10 kU/l (метод ImmunoCap), Me [Q1; Q3], (n).

Аллерген	группа с ОАС	группа без ОАС	p
IgE к экстракту березы до АСИТ	61,90 [23,35;100,0] (n=90)	46,50[12,1;100,0] (n=33)	0,947
IgE к экстракту березы после АСИТ	63,10 [24,17;100,0] (n=71), p1>0,05	62,30 [11,8;100,0] (n=30), p1>0,05	0,939
IgE к алергокомпоненту березы Bet v1 до АСИТ	50,4 [18,9;92,8] (n=113)	29,80 [8,17;92,75] (n=43)	0,244

Аллерген	группа с ОАС	группа без ОАС	p
IgE к алергокомпоненту березы Bet v1 после АСИТ	32,00 [7,65;67,55] (n=52), p1>0,05	15,20 [3,98;46,93] (n=43), p1>0,05	0,073
IgG к алергокомпоненту березы Bet v1 до АСИТ	4,61 [2,60;8,30] (n=78)	6,43 [4,24;7,04] (n=31)	0,450
IgG к алергокомпоненту березы Bet v1 после АСИТ	11,75 [6,99;17,13] (n=34), p1>0,05	12,60 [7,88;18,58] (n=30), p1>0,05	0,823

Примечание: достоверность различий между исследуемыми группами при $p < 0,05$; p1 – достоверность различий до и после лечения в группе, ОАС – оральная аллергическая реакция, АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия

Как видно из таблицы 6.1.11, замечена тенденция к снижению уровня специфических IgE к главному алергокомпоненту березы (Bet v1) к концу третьего года АСИТ у детей обеих групп. Уровень блокирующих антител к мажорной молекуле березы (Bet v1-IgG) возрос в более чем два раза от начала АСИТ, однако статистических различий в группах ни по одному показателю зафиксировать не удалось из-за большого разброса данных (табл. 6.1.11.). Вероятно, чтобы увидеть статистически достоверное изменение значений, требуется продолжение терапии и наблюдения за пациентами, поскольку известно, что уровень sIgE будет снижаться, а уровень sIgG будет нарастать дальше на фоне продолжения АСИТ.

Известно, что стойкая недостаточность витамина D (25(OH)D) увеличивает риск персистирующей ПА [277; 119]. В этой связи, те дети, у которых на этапе обследования были установлены недостаточная обеспеченность (29-20 нг/мл) или дефицит витамина D (25(OH)D) (<19 нг/мл), получали вышеуказанный витамин в лечебных дозах согласно возрасту и степени выявленного недостатка. Результаты терапии витамином D (25(OH)D) приведены в таблице 6.1.12, рис 6.1.13, рис.6.1.14.

Таблица 6.1.12 – Среднее содержание витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови ($M \pm \sigma$, Me [Q1; Q3]) у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии и у детей группы сравнения до и после коррекции (n=83)

Результат обследования	Группа с ОАС (n=53)	Группа без ОАС (n=30)	p
Витамин D (25(OH)D), до лечения, нг/мл	22,96±10,45 21,90 [16,00; 29,00]	27,79±8,39 28,41 [23,15; 33,63]	0,033*
Витамин D (25(OH)D), после лечения, нг/мл	36,38±5,32 33,95 [25,00; 44,25] p1=0,01**	42,01±9,89 39,80 [36,60; 47,03] p1=0,01**	0,093

Примечание: * – достоверность различий между исследуемыми группами, $p < 0,05$; **p1 – достоверность различий до и после лечения в группе, $p < 0,01$, ОАС – оральная аллергическая реакция, АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия

Как видно из выше представленной таблицы (табл. 6.1.12), после лечения витамином D (25(OH)D) были получены достоверные различия в содержании изучаемого витамина в сыворотке крови у пациентов обеих групп (рис.6.1.13, рис.6.1.14) по сравнению с началом

исследования ($p=0,01$), достоверных различий между группами к концу терапии зафиксировано не было.

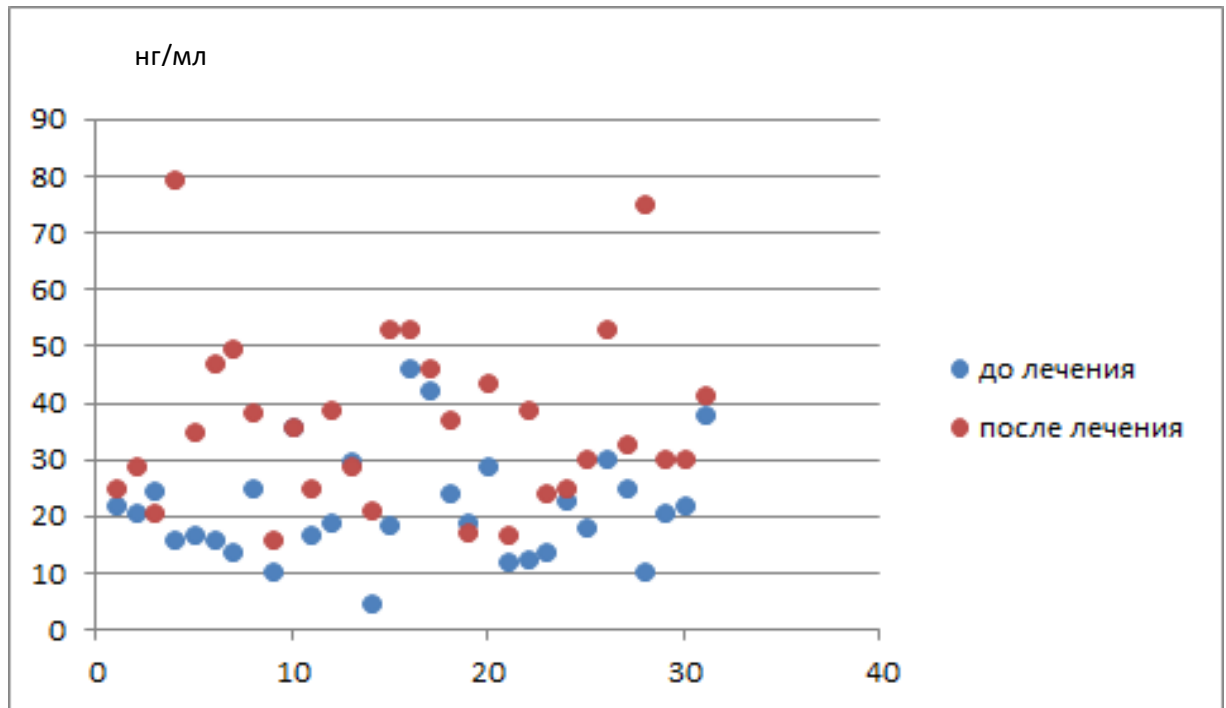


Рисунок 6.1.13 – Уровень витамина D (25(OH)D) в сыворотках крови (нг/мл) детей с локальными проявлениями пищевой аллергии (с ОАС) до и после коррекции данного витамина ($p<0,01$).

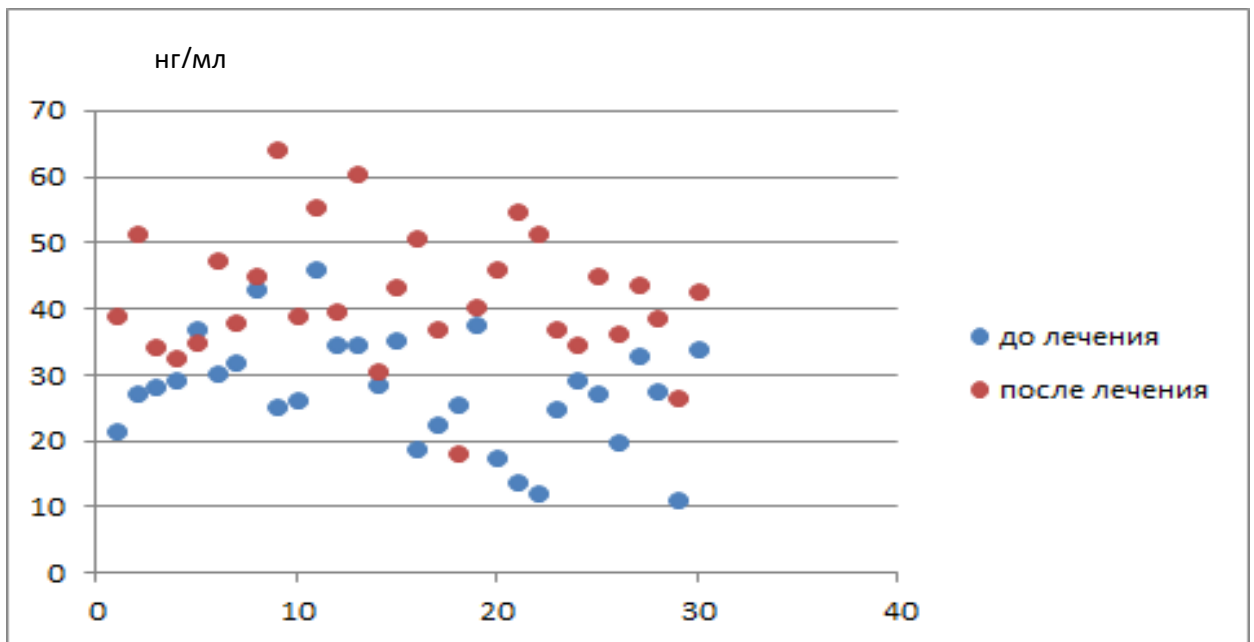


Рисунок 6.1.14 – Уровень витамина D (25(OH)D) в сыворотках крови (нг/мл) детей из группы сравнения (без ОАС) до и после коррекции данного витамина ($p<0,01$).

Корреляционный анализ, проведённый с нахождением коэффициента ранговой корреляции по Спирмену, между интерлейкинами до и после проведения сублингвального курса АСИТ, клиническими симптомами и показателями ISAC, приведен в таблице 6.1.13.

Таблица 6.1.13 - Корреляции по Спирмену между интерлейкинами до и после проведения курса АСИТ, клиническими симптомами и показателями компонентной диагностики (ISAC-112) у детей с локальными проявлениями пищевой аллергии и у детей группы сравнения

Корреляции по Спирмену до/после курса АСИТ	Группа с ОАС (r)	Группа без ОАС (r)
IL-4 (ротовая жидкость) до АСИТ / IL-4 (ротовая жидкость) после АСИТ	0,85	0,75
IL-4 (ротовая жидкость) после АСИТ / IL-13 (ротовая жидкость) до АСИТ	-0,82	-0,89
IL-4 (ротовая жидкость) после АСИТ / IL-13 (ротовая жидкость) после АСИТ		-0,76
IL-4 (ротовая жидкость) после АСИТ / IL-13 (сыворотка) после АСИТ	-0,89	-0,82
IL-4 (ротовая жидкость) после АСИТ / IL-4 (сыворотка) после АСИТ	0,91	0,85
IL-13 (ротовая жидкость) после АСИТ / IL-13 (сыворотка) после АСИТ	0,81	
IL-13 (ротовая жидкость) после АСИТ / яблоко, Mal d1	-0,94	
IL-4 (сыворотка) до АСИТ / IL-4 (сыворотка) после АСИТ	0,91	0,92
IL-4 (сыворотка) после АСИТ / IL-4 (ротовая жидкость) до АСИТ	0,90	0,89
IL-4 (сыворотка) после АСИТ / IL-13 (сыворотка) после АСИТ	-0,93	-0,73
IL-4 (сыворотка) после АСИТ / IL-13 (ротовая жидкость) до АСИТ	-0,85	-0,88
IL-13 (сыворотка) после АСИТ / IL-13 (ротовая жидкость) до АСИТ	0,85	0,89
IL-13 (сыворотка) после АСИТ / IL-13 (сыворотка) до АСИТ	0,81	0,79
IL-13 (сыворотка) после АСИТ / IL-4 (ротовая жидкость) до АСИТ	-0,95	-0,92
Эотаксин (ротовая жидкость) до АСИТ / эотаксин (ротовая жидкость) после АСИТ	0,76	

Как видно из приведённых выше корреляционных связей, прямая положительная корреляционная связь прослеживается у каждого конкретного интерлейкина до и после лечения, а уровень интерлейкинов в сыворотке крови положительно коррелирует с одноимёнными интерлейкинами в ротовой жидкости (рис.6.1.15 (а, б) и рис.6.1.16 (а, б)).

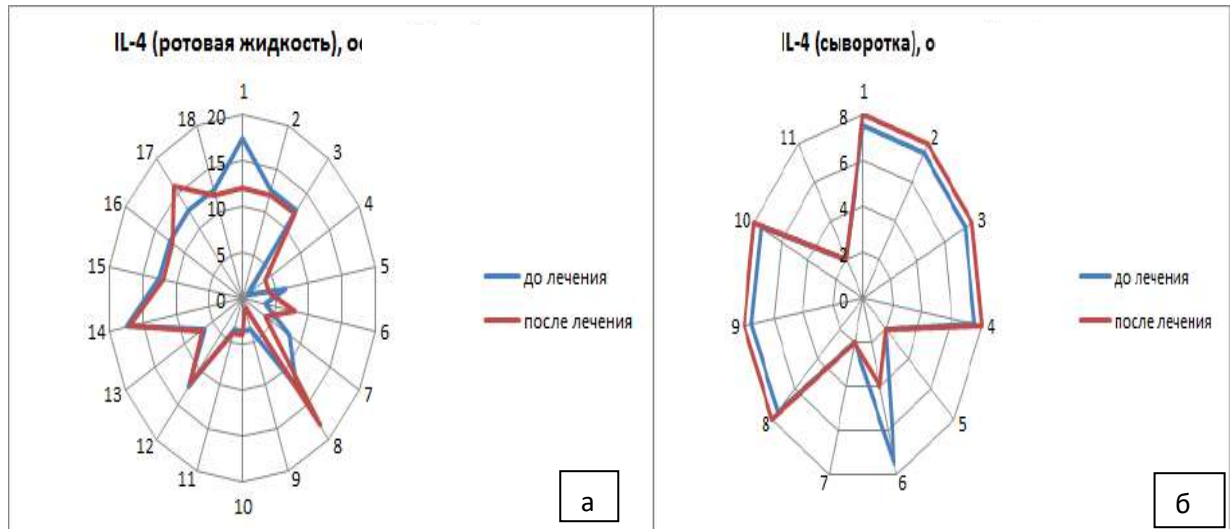


Рисунок 6.1.15 – Корреляционные связи, установленные при помощи рангового коэффициента Спирмена в группе детей с локальными проявлениями пищевой аллергии: сильная положительная связь между IL-4 в ротовой жидкости до и после АСИТ, $r=0,85$ ($p < 0,05$) (а), и IL-4 в сыворотке крови до и после АСИТ, $r= 0,91$ ($p < 0,05$) (б).

Отрицательные корреляционные связи до и после лечения установлены между IL-4 и IL-13, как в ротовой жидкости, так и сыворотке крови.

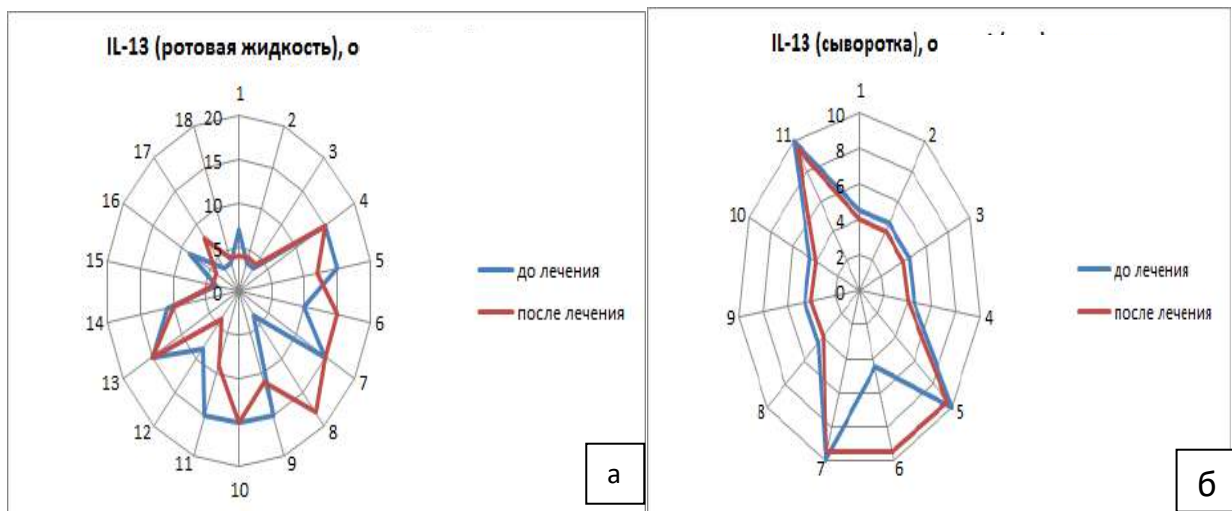


Рисунок 6.1.16 – Корреляционные связи, установленные при помощи рангового коэффициента Спирмена в группе детей с локальными проявлениями пищевой аллергии: сильная положительная связь между IL-13 в ротовой жидкости до и после АСИТ, $r=0,81$ ($p < 0,05$) (а), и IL-13 в сыворотке крови до и после АСИТ, $r= 0,81$ ($p < 0,05$) (б).

Резюме.

Результаты исследования доказывают положительное влияние сублингвальной АСИТ аллергеном пыльцы березы на симптомы перекрестной ПА у детей, сенсibilизированных к PR-10 протеину берёзы (Bet v1). У 88,81% ($n=119$) пациентов удалось добиться полной или

частичной толерантности к свежим овощам и фруктам, содержащих PR-10 протеины в своём составе. Достоверность различий до и после трёхлетнего курса АСИТ в группе детей с ОАС зафиксирована как по увеличению числа пациентов, которые смогли употреблять любые свежие фрукты ($p=0,000$) или частично переносить свежие фрукты ($p=0,000$), так и в уменьшении количества детей с полным отказом от употребления фруктов и овощей ($p=0,000$). Отмечено статистически значимое снижение общего IgE в ротовой жидкости у детей в группе с ОАС после проведения трёхлетней иммунотерапии ($p=0,05$). Под воздействием АСИТ достоверно снизилось количество IL-4 в сыворотке крови у детей с ОАС ($p<0,05$), что доказывает уменьшение T2-воспаления после проведении сублингвальной иммунотерапии причинно-значимым аллергеном в лечебных дозировках и по отработанным схемам.

Получены данные, свидетельствующие об эффективности трёхлетнего курса АСИТ сублингвальным аллергеном пыльцы берёзы, на выраженность клинических симптомов и их продолжительность в сезон цветения берёзы. Так после проведения трёхлетнего курса АСИТ сублингвальным аллергеном пыльцы берёзы в обеих группах детей достоверно снизилась потребность в медикаментозной терапии антигистаминными ($p=0,000$), антилейкотриеновыми препаратами ($p=0,000$), инГКС ($p=0,000$) и ГКС ($p=0,000$) и β 2-агонистами ($p=0,000$). Было зафиксировано статистически значимое уменьшение числа дней болезни ($p=0,000$) и числа госпитализаций ($p=0,000$) в сезон палинации.

Установленные корреляционные связи свидетельствуют, что интерлейкины в сыворотке крови положительно коррелируют с одноимёнными интерлейкинами в ротовой жидкости. Прямая положительная корреляционная связь прослеживается у каждого конкретного интерлейкина по его уровню до и после лечения. Полученные данные позволяют применять в реальной клинической практике исследование уровня интерлейкинов в ротовой жидкости, не проводя забор крови у пациентов и не теряя информативность получаемых результатов.

6.2 Терапевтические подходы, направленные на формирование вторичной толерантности и десенсибилизации у пациентов с системными проявлениями пищевой аллергии

В данной главе представлены клинические подходы формирования вторичной толерантности и продемонстрированы клинические примеры по ведению пациентов, перенёсших системные реакции на пищевые продукты.

Как было показано выше, главными причинно-значимыми аллергенами, виновными в развитии тяжёлых жизнеугрожающих реакций у детей с системными реакциями на пищевые продукты, были протеины и пептиды КМ. Более половины пациентов переносили неоднократные системные реакции на БКМ. В настоящее время управление АБКМ сводится к строгому избеганию продуктов, содержащих молочные протеины, употреблению

аминокислотных смесей, как источников аминокислот для организма, и приёму или использованию препаратов, главным из которых является эпинефрин (адреналин), в случае возникновения острых эпизодов системных реакций для купирования жизнеугрожающих состояний [91; 229; 288].

В последние годы персистирующая АБКМ стала всё чаще встречаться в реальной клинической практике, и большое число пациентов не могут сформировать толерантность к БКМ самостоятельно. Ранее в главе 5 было показано, что из 96,05% (n=73) детей из группы с системными проявлениями ПА, реагирующих на БКМ на первом году жизни, самостоятельно к трехлетнему возрасту не смогли сформировать толерантность к БКМ, её сформировали только 7,89% (n=6) пациентов. В то время, как в группе детей (n=134) с локальными проявлениями ПА из реагирующих на БКМ пациентов 52,99% (n=71) к аналогичному возрастному периоду сформировали толерантность к БКМ 20,90% (n=28) пациентов (p=0,001). Таким образом, детям с системными проявлениями ПА, реагирующим ПАН на молочные протеины, намного сложнее сформировать толерантность, кроме того, высока вероятность, что на фоне имеющегося аллергического воспаления, запущенного БКМ, больной может стать полисенсibilизированным пациентом с множественной ПА.

В этой связи в настоящее время возрастает роль врача, назначившего элиминационную безмолочную диету пациенту. Доктор становится активным участником процесса формирования толерантности к БКМ у пациента с АБКМ, перенесшего ПАН. Поскольку пока нет лечебного аллергена «коровьего молока» для проведения АСИТ, различные диетические подходы, направленные на формирование вторичной толерантности, изучаются и внедряются в педиатрическую практику.

Персональная элиминационная диета с постепенным введением термически длительно обработанных молочных продуктов, стала актуальной стратегией для формирования вторичной толерантности при АБКМ. Задачами врача-исследователя становятся: правильно определить все аллергены-триггеры, чтобы избежать эпизодов появления новых немедленных реакций на неизвестные ранее аллергены; спрогнозировать возможности и сроки формирования толерантности к БКМ у пациента; оценить возможные риски и вероятность повторения жизнеугрожающих эпизодов на БКМ; спланировать тактику ведения пациента (повторные явки, повторные исследования), продолжительность элиминационной безмолочной диеты и предполагаемые этапы расширения рациона питания.

6.2.1 Эффективность элиминационных мероприятий и диетических стратегий, направленных на формирование вторичной толерантности к белкам коровьего молока

К началу исследования 88,16% (n=67) пациентов из группы с системными проявлениями и 23,88% (n=32) больных с локальными проявлениями ПА продолжали реагировать на

молочные протеины: у детей с системными проявлениями это были симптомы ПАН, а у детей из группы с локальными проявлениями возникали обострения АтД и ГПА. Как было показано в главе 5, пациенты с ПАН на БКМ (n=22) и пациенты без системных реакций, но имеющие АБКМ (n=22), были обследованы на панели «Milk Allergen Micro-Array (МАМА)» к 52 аллергенным компонентам для выявления sIgE антител к протеинам и молочным пептидам (табл.6.2.1).

Таблица 6.2.1 – Уровень sIgE к протеинам и пептидам коровьего молока на панели «Milk Allergen Micro-Array (МАМА)» (ISAC, ImmunoCAP) у пациентов с системными проявлениями на БКМ (n=11) в начале исследования, норма - 0,0 kUA/l, Jek - номер образца сыворотки

	пациент	Jek 4	Jek 63	Jek 83	Jek 51	Jek 87	Jek 88	Jek 16	Jek 40	Jek 27	Jek 20	Jek 21
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	аллерген	Slide12Ar	Slide19Ar	Slide20Ar	Slide17Ar	Slide20Ar	Slide20Ar	Slide13Ar	Slide16Ar	Slide14Ar	Slide14Ar	Slide14Ar
1	na-cas (1)	18,2	2,7	0,7	0,8	18,6	2,3	1,1	7,3	1,1	6,4	1,0
2	nb-cas (1)	18,4	0,0	11,8	1,2	0,0	0,1	0,6	4,0	14,9	48,4	4,2
3	nk-cas (1)	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	2,4	0,0	0,0
4	nALA (1)	18,5	0,7	16,5	0,9	28,0	0,5	1,7	1,1	0,3	37,0	0,5
5	nBLG (1)	12,8	0,4	0,0	0,8	38,1	1,7	1,5	2,8	0,4	0,3	2,2
6	nBSA (IgG-free) (1)	15,3	0,5	1,5	0,2	17,5	0,5	0,4	0,2	0,2	33,0	0,3
7	nLf (1)	7,2	1,1	0,0	-0,1	8,4	0,5	0,2	0,1	0,0	2,2	0,3
8	ra51-cas (1)	7,8	0,9	2,3	0,2	20,2	0,9	0,1	1,5	0,9	2,7	0,5
9	ra52-cas (2)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
10	rb-cas (1)	5,0	0,0	1,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	3,6	4,1	0,1
11	rk-cas (1)	17,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	3,3	2,3	2,9
12	rALA (1)	4,5	0,0	1,6	0,2	0,0	0,0	0,0	0,4	3,7	2,4	0,3
13	rBLG (1)	0,0	0,1	-0,1	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
14	rBSAF1 (1)	5,2	0,5	114,1	4,5	29,2	0,3	0,8	1,2	0,2	26,7	0,3
15	rBSAF2 (1)	9,2	0,2	0,3	0,2	7,0	0,2	0,5	1,4	0,0	10,0	0,0
16	rBSAF3 (1)	14,5	1,0	19,5	3,2	38,3	2,8	1,7	1,3	0,4	13,8	0,9
17	rLf (1)	40,6	0,5	13,7	0,4	17,4	6,6	1,0	1,3	0,2	17,0	0,7
18	Cas1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
19	Cas2 (1)	40,2	0,3	14,4	0,5	15,7	3,6	1,5	0,1	0,0	17,4	0,3
20	Cas3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0
21	Cas4 (1)	2,8	0,1	0,0	0,0	43,7	0,0	0,0	0,0	0,0	5,5	0,0
22	Cas5 (3)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
23	Cas6 (2)	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,2	1,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
24	Casb1 (1)	0,2	0,1	0,5	0,1	0,4	0,0	0,1	0,4	4,5	0,1	0,0
25	Casb2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0
26	Casb3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
27	Casb4 (3)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
28	Lac1 (1)	0,3	0,0	0,1	-0,1	0,1	0,0	0,3	-0,1	0,0	0,0	0,0
29	Lac2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	Lac3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0
31	Lac4 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
32	Lac5 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
33	Lac6 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
34	Lac7 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
35	Lac8 (1)	28,2	1,4	0,0	0,6	2,4	0,0	0,1	0,1	0,3	0,0	2,3
36	BLG1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0
37	BLG2 (1)	3,9	0,3	0,0	0,2	0,3	0,1	0,0	0,3	0,0	0,0	0,3
38	BLG3 (1)	0,0	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
39	BLG4 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
40	BLG5 (1)	6,2	1,4	0,0	0,0	0,3	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
41	BLG6 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
42	BLG7 (1)	0,1	0,0	0,0	0,1	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
43	BLG8 (1)	2,8	2,8	-0,1	-0,1	19,5	-0,1	-0,1	7,2	0,4	0,0	0,1
44	BLG9 (1)	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0
45	BLG9iso (1)	17,0	0,1	15,8	1,2	0,2	0,1	0,5	4,6	11,4	40,8	4,0
46	BLG10 (2)	20,3	2,8	0,5	0,7	15,6	2,0	1,2	7,1	1,1	6,1	1,0
47	BLG11 (1)	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	2,9	0,0	0,0
48	Bovine Serum Albumin (1)	0,3	0,1	1,4	0,2	0,1	0,5	0,3	0,0	0,2	0,6	0,0
49	β-Lactoglobulin (1)	0,1	0,4	1,7	0,4	0,1	0,4	0,6	0,5	0,2	1,2	0,1
50	Lactoferrin Bovine Milk (2)	0,0	0,9	-0,1	-0,1	0,0	-0,1	2,4	-0,1	0,3	11,8	-0,1
51	HSA (1)	11,1	0,5	12,6	0,7	19,2	1,4	1,3	1,4	0,1	13,3	0,3
52	Casein (1), Conc. 0,5mg/mL	0,2	0,4	2,0	0,5	0,1	0,1	0,9	0,6	0,2	2,6	0,1
сумма sIgE антител		329,3	21,2	232,5	17,6	346,0	25,9	19,4	45,7	53,5	305,9	22,6
		1		2		3					4	

После проведения обследования на «Milk Allergen Micro-Array (МАМА)» стали прогнозируемы вероятность и сроки формирования толерантности, а также продолжительность строгой элиминационной безмолочной диеты у каждого обследованного пациента. Как видно из таблицы 6.2.1, у пациентов №1, №2, №3, №4 суммарный уровень всех sIgE к протеинам и пептидам КМ был крайне высок, и формирование толерантности к БКМ у данных пациентов было маловероятным. У других пациентов гиперчувствительность к БКМ была намного меньше, что давало перспективы на формирование у них толерантности в дальнейшем.

Всем больным, перенесшим ПАН на БКМ, была рекомендована строжайшая безмолочная диета на 1 год с исключением всех молочных и кисломолочных продуктов, а также блюд и продуктов питания, куда молочные протеины могли быть добавлены по технологии приготовления (молочный батон, варёная колбаса, молочные сосиски, шоколад, конфеты, коктейли, соусы и многое другое). Родителям пациентов №1, №2, №3, №4 и другим детям с подобной высокой и крайне высокой степенью sIgE к аллергенам и пептидам КМ было рекомендовано читать этикетки продуктов, лекарств, кремов, зубных паст, на которых могла бы содержаться информация «о следах молочных протеинов, казеина, сыворотки». Известно, что пептиды БКМ (нанограммы) способны инициировать симптомы ПАН у сверхчувствительных пациентов, которые по силе реакции могут быть крайне тяжёлыми [97].

Пациенты приглашались на контрольные осмотры ежеквартально (1 раз в 3 месяца), плановое общеклиническое и аллергологическое обследование проводилось ежегодно, по необходимости – чаще. Дети, находившиеся под наблюдением, получали базисную терапию БА (по показаниям), наружную терапию АтД (по показаниям), терапию для купирования сезонных и круглогодичных респираторных обострений аллергии (по показаниям). Плановая вакцинация проводилась по индивидуальному графику с учётом переносимости ребёнком составляющих вакцины, в том числе и из-за возможного наличия в последних молочных и куриных белков.

Через 18 месяцев были получены первые повторные данные на молочные протеины на мультиплексной панели «Milk Allergen Micro-Array (МАМА)» (табл. 6.2.2). Как видно, из таблицы 6.2.2, суммарный уровень sIgE к аллергенам и пептидам коровьего молока у пациентов значительно снизился за 18 месяцев элиминационной диеты (в сравнении с таблицей 6.2.1): у детей с локальными проявлениями ПА уменьшение степени сенсибилизации было существенно больше (в разы), чем у детей с системными проявлениями на БКМ. У некоторых пациентов с системными проявлениями ПА снижение sIgE было медленным в силу крайне высокой изначальной чувствительности к БКМ (например, пациент обозначенный, как №1 - таблицы 6.2.1, таблицы 6.2.2, табл.6.2.3).

Таблица 6.2.2 – Уровень sIgE к протеинам и пептидам коровьего молока на панели «Milk Allergen Micro-Array (МАМА)» (ISAC, ImmunoCAP) у пациентов с системными проявлениями на БКМ через 18 месяцев безмолочной диеты (n=11), норма - 0,0 kUA/l, Jek - номер образца сыворотки

	пациент	Jek 71	Jek 74	Jek 77	Jek 78	Jek 79	Jek 80	Jek 81	Jek 82	Jek 84	Jek 85	Jek 92	Jek 93
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
		аллерген	de15Arraj	de18Arraj	de12Arraj	de16Arraj	de13Arraj	de12Arraj	de15Arraj	de19Arraj	de17Arraj	de17Arraj	de18Arraj
1	na-cas (1)	0,1	0,1	14,0	0,1	1,4	0,0	0,2	2,5	0,1	0,1	0,1	0,1
2	nb-cas (1)	0,2	0,1	16,5	0,0	0,8	0,0	1,1	0,0	1,1	0,7	0,1	0,2
3	nk-cas (1)	0,0	0,0	0,2	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,5	0,0
4	nALA (1)	0,0	0,0	10,4	0,1	1,6	0,0	0,7	0,4	0,0	0,1	0,0	0,0
5	nBLG (1)	0,2	0,0	13,7	0,0	1,0	0,0	0,2	0,2	0,0	0,0	0,1	0,1
6	nBSA (IgG-free) (1)	0,0	0,0	10,9	0,0	1,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0
7	nLf (1)	0,0	0,0	2,1	-0,1	0,3	-0,1	0,1	1,0	-0,1	0,0	0,0	0,0
8	raS1-cas (1)	0,1	0,1	5,9	0,0	0,2	0,1	0,0	0,7	0,0	0,1	0,1	0,1
9	raS2-cas (2)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
10	rb-cas (1)	0,0	0,1	3,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
11	rk-cas (1)	0,0	0,0	9,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
12	rALA (1)	0,0	0,0	2,6	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0
13	rBLG (1)	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
14	rBSAF1 (1)	0,0	0,0	5,7	0,3	0,5	0,0	0,4	0,4	0,0	0,0	0,0	0,1
15	rBSAF2 (1)	0,0	0,0	4,8	0,0	0,3	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
16	rBSAF3 (1)	0,0	0,0	13,2	0,1	1,0	0,0	1,3	0,9	0,0	0,0	0,1	0,0
17	rLf (1)	0,0	0,0	17,0	0,0	1,2	0,0	0,4	0,5	0,0	0,1	0,1	0,0
18	Cas1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
19	Cas2 (1)	0,0	0,1	15,2	0,0	2,7	0,0	0,0	0,2	0,0	0,1	0,0	0,0
20	Cas3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
21	Cas4 (1)	0,0	0,0	2,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
22	Cas5 (3)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
23	Cas6 (2)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
24	Casb1 (1)	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,3	0,0	0,1	0,0	0,0
25	Casb2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
26	Casb3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
27	Casb4 (3)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
28	Lac1 (1)	0,0	-0,1	0,8	0,0	0,4	-0,1	0,0	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0
29	Lac2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	Lac3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
31	Lac4 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
32	Lac5 (1)	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
33	Lac6 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
34	Lac7 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
35	Lac8 (1)	0,0	0,0	23,4	0,0	0,2	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0
36	BLG1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
37	BLG2 (1)	0,0	0,0	13,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0
38	BLG3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0
39	BLG4 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
40	BLG5 (1)	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0
41	BLG6 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
42	BLG7 (1)	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
43	BLG8 (1)	-0,1	-0,1	1,0	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	1,4	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1
44	BLG9 (1)	0,0	0,1	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
45	BLG9iso (1)	0,2	0,1	15,9	0,1	0,7	0,1	1,2	0,1	1,0	0,8	0,1	0,3
46	BLG10 (2)	0,1	0,1	13,9	0,1	1,5	0,0	0,2	2,5	0,1	0,1	0,0	0,1
47	BLG11 (1)	0,0	0,0	0,3	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,7	0,0
48	Bovine Serum Albumin (1)	0,1	0,3	0,0	1,4	0,3	0,1	0,6	0,1	0,1	0,6	0,2	0,1
49	B-Lactoglobulin (1)	0,1	0,7	0,1	0,8	0,6	0,3	0,1	0,2	0,1	0,2	0,1	0,1
50	Lactoferrin Bovine Milk (2)	-0,1	2,1	0,1	-0,1	1,2	-0,1	-0,1	0,5	0,2	0,1	0,3	-0,1
51	HSA (1)	0,0	0,0	6,8	0,1	1,4	0,0	0,4	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0
52	Casein (1), Conc. 0,5mg/mL	0,1	0,1	0,2	3,3	0,7	0,4	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1
сумма sIgE антител		1,4	4,2	224,5	6	19,9	0,7	7,1	15,7	2,8	4	2,8	1,3

Таблица 6.2.3 – Уровень sIgE к аллергенам и пептидам коровьего молока на панели «Milk Allergen Micro-Array (МАМА)» (ISAC, ImmunoCAP) в динамике у пациентов с системными проявлениями на БКМ до исследования и через 18 месяцев безмолочной диеты (n = 7), норма - 0,0 kUA/l, Jek - номер образца сыворотки

	пациент	ek 4	Jek 77	Jek 5	Jek 80	Jek 32	Jek 81	ek 40	Jek 85	Jek 37	Jek 78	Jek 63	Jek 82	Jek 29	Jek 93
		1	2	3	4	5	6	7							
1	na-cas (1)	19,2	14,0	0,1	0,0	0,3	0,2	7,3	0,1	0,2	0,1	2,7	2,5	0,1	0,1
2	nb-cas (1)	18,4	16,5	0,0	0,0	1,5	1,1	4,0	0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,2
3	nk-cas (1)	0,2	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
4	nALA (1)	18,5	10,4	0,0	0,0	0,5	0,7	1,1	0,1	0,0	0,1	0,7	0,4	0,0	0,0
5	nBLG (1)	12,8	13,7	0,0	0,0	0,1	0,2	2,8	0,0	0,0	0,0	0,4	0,2	0,1	0,1
6	nBSA (IgG-free) (1)	15,3	10,9	0,0	0,0	0,1	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,5	0,2	0,1	0,0
7	nLf (1)	7,2	2,1	-0,1	-0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	-0,1	1,1	1,0	0,1	0,0
8	raS1-cas (1)	7,8	5,9	0,3	0,1	0,0	0,0	1,5	0,1	0,1	0,0	0,9	0,7	0,2	0,1
9	raS2-cas (2)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
10	rb-cas (1)	5,0	3,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
11	rk-cas (1)	17,5	9,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1
12	rALA (1)	4,5	2,6	0,0	0,0	0,3	0,2	0,4	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
13	rBLG (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0
14	rBSAF1 (1)	5,2	5,7	0,0	0,0	0,9	0,4	1,2	0,0	0,1	0,3	0,5	0,4	0,1	0,1
15	rBSAF2 (1)	9,2	4,8	0,0	0,0	0,0	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0	0,2	0,1	0,0	0,0
16	rBSAF3 (1)	14,5	13,2	0,0	0,0	0,6	1,3	1,3	0,0	0,0	0,1	1,0	0,9	0,0	0,0
17	rLf (1)	40,6	17,0	0,0	0,0	0,5	0,4	1,3	0,1	0,1	0,0	0,5	0,5	0,1	0,0
18	Cas1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
19	Cas2 (1)	40,2	15,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,3	0,2	0,0	0,0
20	Cas3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
21	Cas4 (1)	2,8	2,9	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
22	Cas5 (3)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
23	Cas6 (2)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
24	Casb1 (1)	0,2	0,1	1,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,1	0,0	0,0	0,1	0,3	0,0	0,0
25	Casb2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
26	Casb3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
27	Casb4 (3)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
28	Lac1 (1)	0,3	0,8	0,0	-0,1	0,0	0,0	-0,1	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
29	Lac2 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	Lac3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
31	Lac4 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
32	Lac5 (1)	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
33	Lac6 (1)	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
34	Lac7 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
35	Lac8 (1)	20,2	23,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	1,4	1,0	0,0	0,0
36	BLG1 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
37	BLG2 (1)	3,9	13,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,3	0,2	0,0	0,0
38	BLG3 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	0,7	0,0	0,0
39	BLG4 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
40	BLG5 (1)	6,2	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,4	0,8	0,0	0,0
41	BLG6 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
42	BLG7 (1)	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
43	BLG8 (1)	2,8	1,0	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	7,2	-0,1	-0,1	-0,1	2,8	1,4	-0,1	-0,1
44	BLG9 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0
45	BLG9iso (1)	17,0	15,9	0,7	0,1	1,3	1,2	4,6	0,8	0,1	0,1	0,1	0,1	0,4	0,3
46	BLG10 (2)	20,3	13,9	0,1	0,0	0,4	0,2	7,1	0,1	0,2	0,1	2,8	2,5	0,1	0,1
47	BLG11 (1)	0,4	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
48	Bovine Serum Albumin (1)	0,3	0,0	0,1	0,1	0,4	0,6	0,0	0,6	1,4	1,4	0,1	0,1	0,1	0,1
49	B-Lactoglobulin (1)	0,1	0,1	0,1	0,3	0,1	0,1	0,5	0,2	1,0	0,8	0,4	0,2	0,1	0,1
50	Lactoferrin Bovine Milk (2)	0,0	0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	0,1	-0,1	-0,1	0,9	0,5	0,0	-0,1
51	HSA (1)	11,1	6,8	0,0	0,0	0,3	0,4	1,4	0,0	0,0	0,1	0,5	0,5	0,1	0,0
52	Casein (1), Conc. 0,5mg/ml	0,2	0,2	0,2	0,4	0,2	0,2	0,6	0,2	3,5	3,3	0,4	0,2	0,2	0,1
суммарно IgE		329,3	224,5	2,3	0,7	7,5	7,1	45,7	4,00	6,4	6,00	21,2	15,7	2,3	1,3
		1						4							

Из таблицы 6.2.3 видно, что у некоторых пациентов уровень sIgE значительно уменьшился. Так у пациента №4 за 18 месяцев суммарный уровень sIgE с 45,7 kUA/l снизился до 4,00 kUA/l, а у пациента №1 снижение было более чем на 100 kU/l (с 329,3 kUA/l снизился до 224,5 kUA/l), между тем уровень сенсибилизации продолжал оставаться очень высоким и риск повторных ПАН на БКМ не уменьшился.

После проведения повторного исследования на БКМ (*in vitro* и/или *in vivo*) находящимся в стадии ремиссии больным с локальными проявлениями ПА, а также пациентам с системными проявлениями и не имевшим сенсибилизации к казеину и пептидам казеина, было начато введение молочных белков в составе выпечки (печенье, маффины, кексы, манники), руководствуясь ранее предложенными схемами [106, 361].

Поскольку большое количество детей получали аминокислотные смеси (АКС) и смеси высокого гидролиза (ВГС) молочных белков, то расширение рациона им начинали с перевода на менее расщеплённый вариант лечебной смеси (с АКС на ВГС, далее с ВГС на термически нагретые молочные протеины в составе выпечки).

Диета каждого пациента пересматривалась 1 раз в 3 месяца, оценивалась переносимость введённых продуктов и при хорошем результате добавлялись новые варианты этого же продукта с меньшей термической обработкой. При возникновении аллергических реакций (обострение на коже, нарушение стула, ангиоотёки, крапивница), расширение рациона приостанавливалось, и схема введения продукта видоизменялась. Таким образом, в течение 3-х лет постоянного врачебного наблюдения и активного введения исключённого ранее причинно-значимого аллергена многим пациентам с АБКМ удалось ввести не только молочные белки в выпечке и творожные запеканки, но и кисломолочные продукты (ряженку, варенец, йогурты, кефир, сметану). К концу третьего года в группе больных с локальными проявлениями ПА удалось сформировать полную толерантность к БКМ у всех 23,88% (n=32) больных, которые в начале исследования реагировали на БКМ. Таким образом, к концу исследования 100% (n=134) пациентов с локальными проявлениями ПА смогли употреблять все молочные и кисломолочные продукты, цельное коровье молоко и мороженое, в количестве рекомендуемым для питания детей конкретного возраста. Полную или частичную толерантность удалось сформировать и в группе детей с системными реакциями на БКМ к различным протеинам и пептидам данного продукта (табл.6.2.4).

Таблица 6.2.4 – Формирование толерантности к молочным протеинам у детей из группы с системными проявлениями пищевой аллергии (группа с ПАН) (n=76) на начало наблюдения и к концу исследования (через 3 года)

Переносимость белков коровьего молока (БКМ)	группа с ПАН (n = 76) на начало исследования		группа с ПАН (n = 76) к концу исследования		p
	абс.	%	абс.	%	
Аллергия на БКМ	67	88,16	47	61,84	0,000**
Наличие в питании АКС	27	35,53	17	22,37	0,002**
Частичное формирование толерантности к БКМ	0	0,00	30	39,47	0,000**
Полная толерантность к БКМ	9	11,84	9+20	11,84 + 26,32 = 38,16	0,039*

Примечание: * – достоверность различий между исследуемыми группами, $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, ПАН – пищевая анафилаксия, БКМ – белки коровьего молока, АКС – аминокислотная смесь

Из представленной таблицы 6.2.4, видно, что за время исследования 26,32% (n=20) пациентов из группы с системными проявлениями ПА сформировали полную толерантность к БКМ ($p=0,039$), и 39,47% (n=30) больных смогли употреблять термически обработанные молочные протеины в составе выпечки и творожных запеканок, блинов, оладьей в любом количестве без страха за развитие аллергических реакций, что было также статистически значимым по сравнению с началом исследования ($p=0,000$) (табл.6.2.4).

У 13,16% (n=10) пациентов, имевших ПАН на БКМ и получавших АКС, за 3 года удалось отказаться от АКС и сначала перейти на ВГС, а затем добиться формирования частичной толерантности. Количество детей, получавших АКС, к концу наблюдения достоверно снизилось до 22,37%, что также было статистически значимым по сравнению с началом исследования – 35,53%, $p=0,002$.

Снижение уровня sIgE к отдельным протеинам коровьего молока у пациентов с системными проявлениями пищевой аллергии за 36 месяцев формирования толерантности представлены на рис.6.2.1.

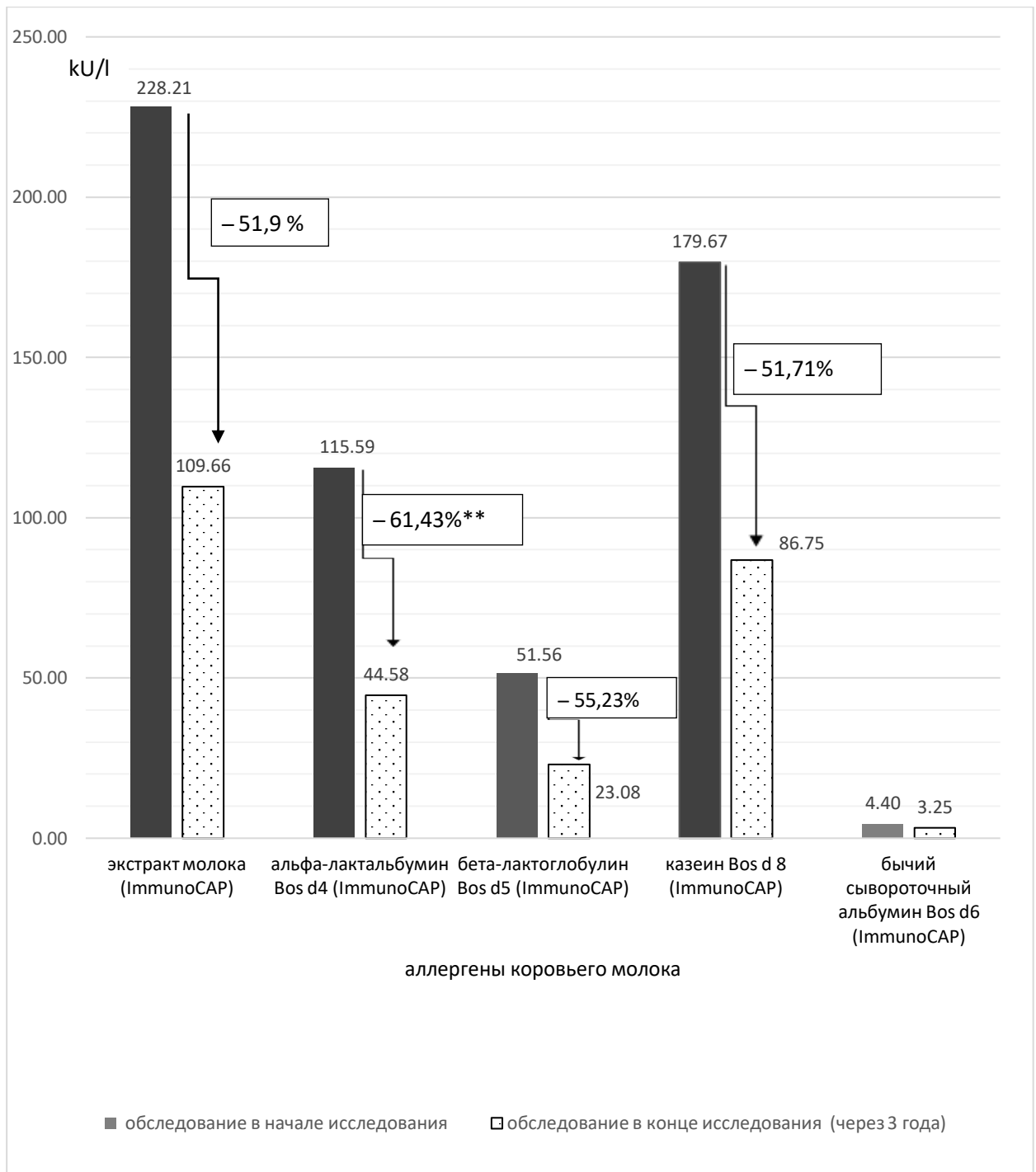


Рисунок 6.2.1 – Снижение уровня sIgE к протеинам коровьего молока у пациентов с системными проявлениями пищевой аллергии за 36 месяцев от начала исследования (** $p < 0,01$).

Таким образом, до начала исследования 88,16% ($n=67$) детей из группы с системными проявлениями ПА имели реакции на БКМ в виде острых аллергических реакций (крапивница и ангиоотёки или ПАН), а после 36 месяцев активного формирования вторичной толерантности только 22,23% ($n=17$) пациентов не могли переносить БКМ ($p=0,002$); в то время, как у 39,47% ($n=30$) больных с АБКМ и ПАН удалось сформировать частичную ($p=0,000$), а у 26,32% ($n=20$) полную толерантность к БКМ ($p=0,039$), то есть активное формирование толерантности эффективно.

6.2.2 Лечебные подходы, направленные на десенсибилизацию к БКМ

Активное формирование вторичной толерантности было начато и происходило на фоне снижения уровня sIgE к пептидам КМ у пациентов. Было отмечено, что уменьшение sIgE к пептидам КМ продолжалось в течение всего времени наблюдения.

На рисунке 6.2.2 представлены суммарные уровни sIgE к протеинам КМ у детей, сформировавших и не сформировавших толерантность.

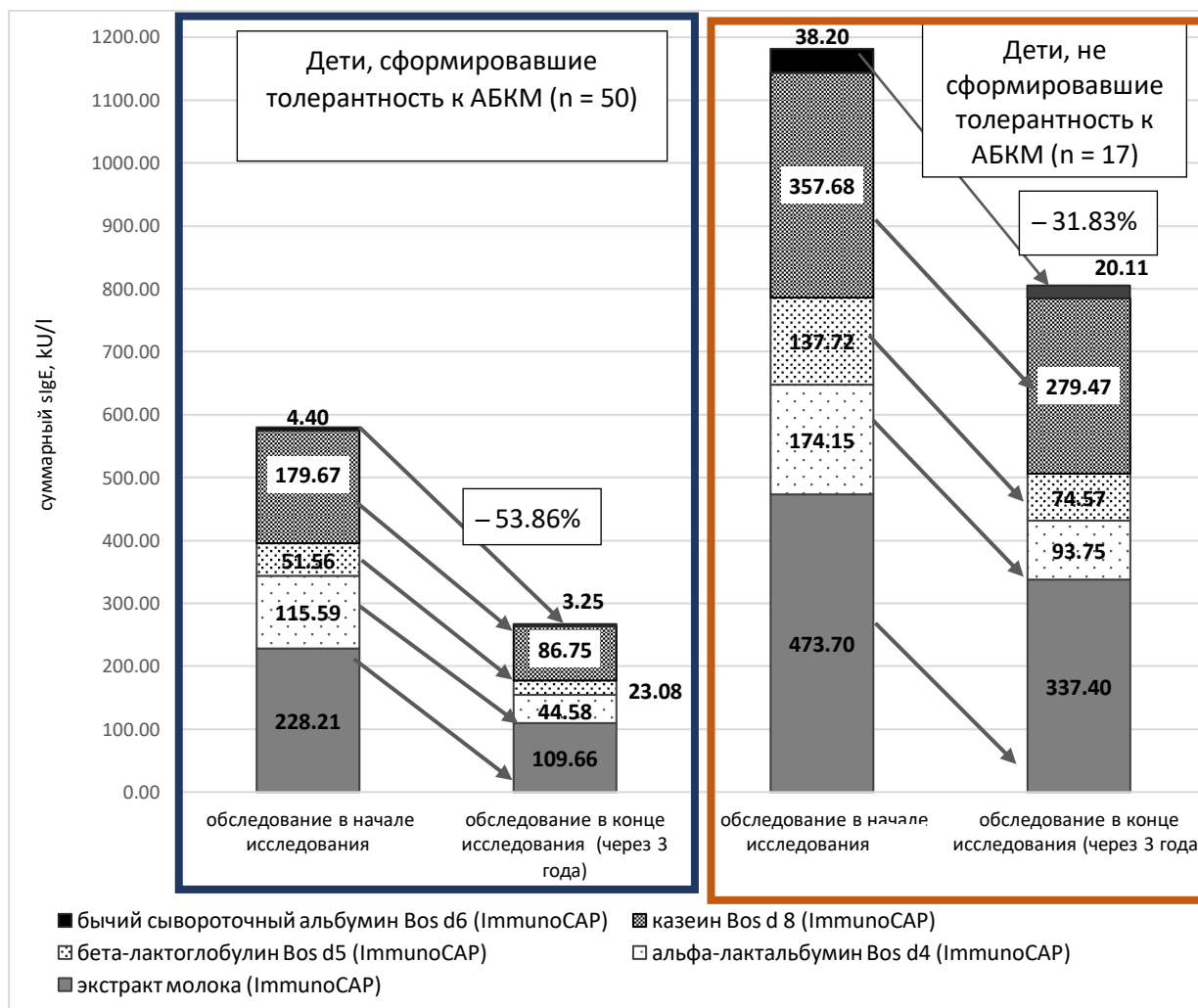


Рисунок 6.2.2 – Снижение уровня sIgE к пептидам коровьего молока у пациентов с системными проявлениями пищевой аллергии за 36 месяцев от начала исследования.

Как видно из рисунка 6.2.2, у 22,37% (n=17) больных с системными проявлениями АБКМ уровень sIgE к протеинам и пептидам коровьего молока оставался очень высоким, и данным детям нельзя было вводить БКМ. Не сформировавшие толерантность дети продолжали получать АКС (табл. 6.2.1 пациенты под №1, №2, №3, №4; рис.6.2.2), поскольку БКМ при случайном трансдермальном контакте вызывали симптомы острой крапивницы или ангиоотёка, а попадание молочных протеинов на слизистую оболочку полости рта – ПАН.

Клинический пример. Пациентка А. Л., 31.03.2015 г.р. (в табл. 6.2.1 №1, табл. 6.2.2 №1, табл. 6.2.3 №1)

Наследственность: у родного брата (10 лет) аллергический риноконъюнктивит и бронхиальная обструкция на кошку.

Девочка от 4 беременности, 3 родов (1-я беременность - регресс). Роды у матери в 39 недель беременности (планово кесарево сечение, т.к. предыдущие двое родов - кесарево сечение). Родилась доношенной, весом 3125 г, длиной 52 см, по Апгар -7/8 баллов. Грудное вскармливание до двух лет.

В первые три месяца отмечалась плохая прибавка в весе, слизистый стул со склонностью к разжижению. В виде докорма была попытка ввести адаптированные молочные смеси, но девочка их постоянно срыгивала, и докорм прекратили.

С четырех месяцев у ребенка во время респираторных заболеваний и на фоне соматического здоровья стало появляться свистящее дыхание. Пациентка эпизодически получала ингаляции с будесонидом 250 мкг до 2 раз в день, иногда фенотерол + ипратропия бромид по 5-10 капель на ингаляцию.

В 6 месяцев при введении творога на 1 чайную ложку появилось приступообразное чихание, купировавшиеся 5 каплями цетиризина. Повторная попытка ввести творог была предпринята в 8 месяцев. Сразу же после употребления ½ чайной ложки у пациентки появилось чихание, кашель и свистящее дыхание. Ингаляция через небулайзер с фенотеролом + ипратропия бромидом (8 капель) и антигистаминный препарат (цетиризин – 5 капель) купировали реакцию.

В 10 месяцев на 1 ч. л. кефира возникла обильная ринорея, чихание, сухой кашель, свистящее дыхание, одышка. Очередной эпизод острой аллергической реакции на БКМ был купирован десятью каплями комбинированного препарата для небулайзерной терапии (фенотерол + ипратропия бромид) и десятью каплями антигистаминного препарата (цетиризин).

В 12 месяцев у пациентки возникла анафилактическая реакция II–III степени тяжести на детское питание «Семга с овощами и молоком». На фоне ринореи и чихания, возник тяжелый бронхоспазм. Клинические симптомы были нивелированы ингаляциями (будесонид + фенотерол + ипратропия бромид) и антигистаминным препаратом (цетиризин 10 капель).

Эпизоды свистящего дыхания к году стали практически ежедневными. Больная получала ингаляции будесонида 250 мкг до 3 раз в сутки и эпизодически ингаляции фенотерола + ипратропия бромида по 5 - 10 капель на ингаляцию. Ребенок был направлен на консультацию к аллергологу в связи с рецидивами свистящего дыхания.

Пациентке был установлен диагноз: (Т78.1) Пищевая анафилаксия на белки коровьего молока, среднетяжелой степени тяжести. (J45.0) Бронхиальная астма, аллергическая, легкое персистирующее течение, неконтролируемая?

После консультации девочке и кормящей матери была назначена строгая безмолочная диета и рекомендовано мультиплексное обследование на панели ISAC - 112 (ImmunoCAP).

При аллергологическом обследовании девочки с помощью ISAC - 112 (рис.6.2.3) были выявлены sIgE к казеину (Bos d8) – 5,6 ISU-E (умеренный/высокий уровень), к альфа-лактальбумину (Bos d4) – 4,8 ISU-E (умеренный/высокий уровень), бета-лактоглобулину (Bos d5) – 5,2 ISU-E (умеренный/высокий уровень) и бычьему сывороточному альбумину (Bos d6) – 8,1 ISU-E (умеренный/высокий уровень), что подтвердило сенсibilизацию больной к молочным протеинам умеренно/высокой степени. Кроме sIgE к БКМ, на панели ISAC – 112 были выявлены умеренно/высокие sIgE к животным (Can f 3, Equ c 3, Fel d 2), как перекрестно-реагирующие с молочным протеином Bos d6. Других sIgE антител у ребенка выявлено не было.

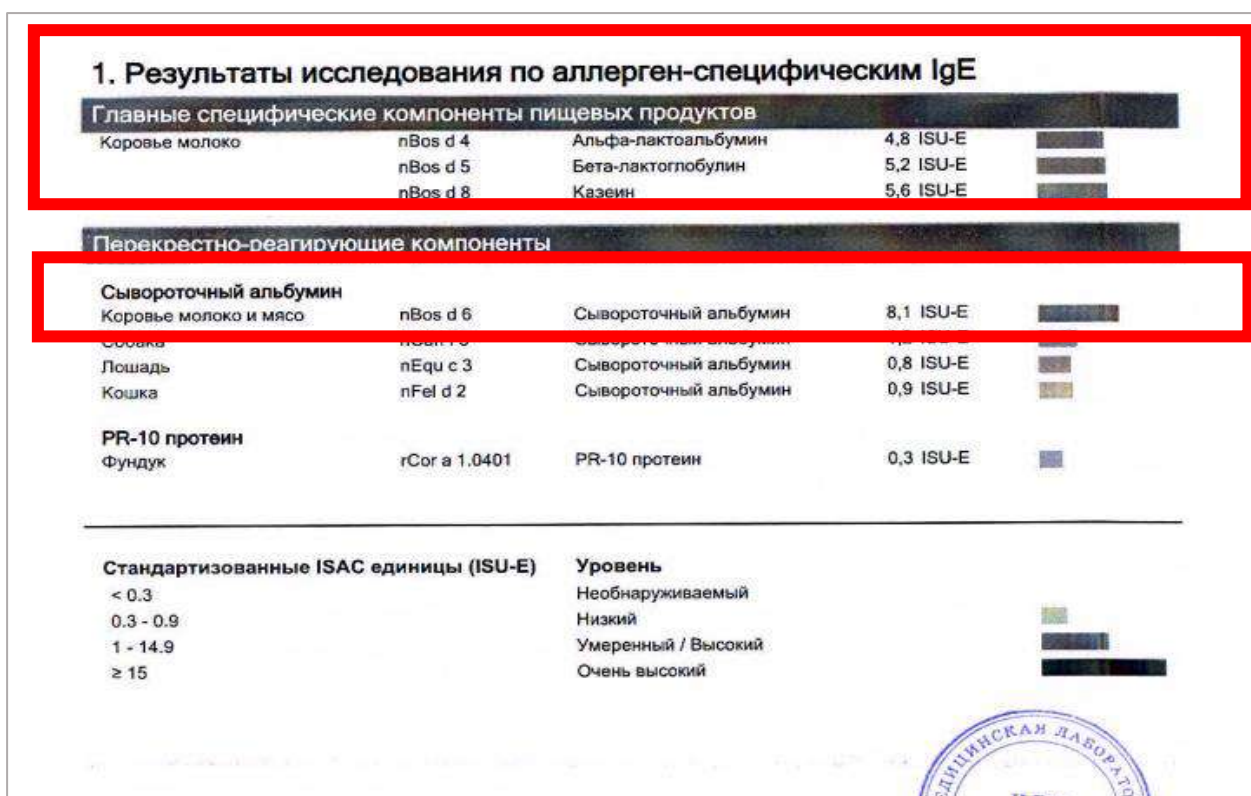


Рисунок 6.2.3 – Результат обследования на мультиплексной системе аллергочип ISAC-112 на sIgE к главным компонентам пищевых продуктов у пациентки А., 31.03.2015 г.р. в возрасте 1,5 лет. Других sIgE к аллергенам не выявлено.

На фоне строгой безмолочной диеты обструкции прекратились. Больная планово осматривалась аллергологом, и после отмены грудного вскармливания ей была назначена аминокислотная смесь, как источник аминокислот, жиров и углеводов. Девочка росла и развивалась по возрасту (в 12 месяцев (1 год) – 8,6 кг, рост -71 см, вес/росту – - 0,68SDS

(норма), ИМТ – 0,51 SDS, ; в 24 месяца (2 года) – 11 кг, рост – 84см, вес/росту – -0,53SDS (норма), ИМТ – 0,25SDS).

Тяжелый (почти фатальный) эпизод ПАН на БКМ возник у пациентки в 2 года 4 месяца, когда девочка по ошибке несколько раз откусила блин на коровьем молоке. Через 15 минут у неё распухли губы и язык, отекли глаза, появился тяжелый бронхоспазм. Больная стала вялой и сонной, плохо вступала в контакт. Родителями была вызвана бригада детской реанимации. За время ожидания бригады врачей ребенку дали 10 капель цетиризина и сделали ингаляцию с 12 каплями фенотерола + ипратропия бромидом, но состояние девочки продолжало быстро ухудшаться. Появилась бледность кожных покровов, синюшность губ, дыхание стало тяжелым, она потеряла сознание. Родителями была сделана повторная ингаляция через небулайзер с 30 каплями раствора фенотерола + ипратропия бромидом, но эффекта практически не было. По прибытии реанимационной бригады пациентке проводились реанимационные мероприятия в машине скорой помощи с дальнейшей госпитализацией пациентки в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) детской больницы, где она находилась около недели.

После выписки из стационара обструкции возобновились в ежедневном режиме. После плановой госпитализации в пульмонологическое отделение больной был выставлен диагноз: (J45.0) Бронхиальная астма, аллергическая, среднетяжелой степени, неконтролируемая. Сенсibilизация к белкам коровьего молока (казеин, сывороточные белки). Назначена безмолочная диета, базисная терапия ингаляционным ГКС (флутиказон пропионат 100 мкг дважды в день) и антилейкотриеновый препарат (монтелукаст) в постоянном режиме.

После обследования пациентки в 3,5 года на молочные протеины на мультиплексной панели «Молочный чип» (ImmunoChip) (табл. 6.2.1 №1) стало ясно, что формирование толерантности к протеинам и пептидам коровьего молока будет происходить крайне медленно из-за очень высокой степени сенсibilизация ребенка. Повторное исследование через 18 месяцев (в 5 лет) на фоне строгой безмолочной диеты (табл. 6.2.3 №1) подтвердило данные опасения.

Новый эпизод ПАН на БКМ произошёл по неосторожности в октябре 2021 после употребления напитка, в составе которого оказались молочные белки. Эпизод тяжелой аллергической реакции на БКМ случился 13.08.2022 во время посещения ребёнком стоматолога. После гигиенической чистки зубов дентальной пастой (фото 6.1) у пациентки развился анафилактический шок II – III степени, потребовавший введения эпинефрина, проведения реанимационных мероприятий и госпитализации ребенка в ОРИТ.

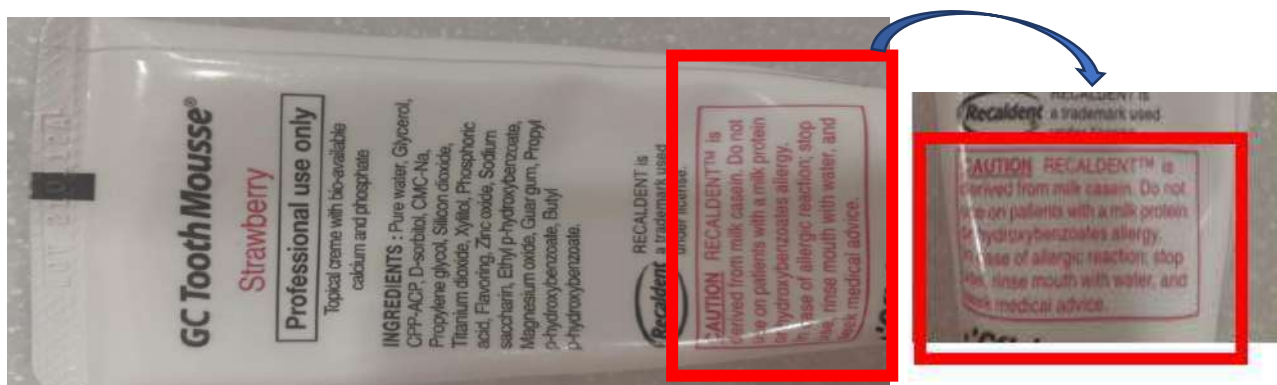


Фото 6.1. Профессиональная дентальная паста, вызвавшая анафилактический шок II-III степени тяжести у пациентки А. Л. с АБКМ, имевшей ранее эпизоды пищевой анафилаксии на БКМ.

Больная находится на строгой безмолочной диете по сегодняшний день. Пациентка не организована, детское дошкольное учреждение посещать не могла по причине АБКМ. Получает АКС и базисную терапию БА (салметерол 25мкг/флутиказон 50 мкг дважды в день и монтелукаст 5 мг/сутки) в постоянном режиме. Занимается фигурным катанием, физическую нагрузку и холодный воздух переносит хорошо. Обструкции провоцируются респираторными заболеваниями, жарким или душным воздухом в помещении, любимыми запахами молочных продуктов. Случайные непреднамеренные прикосновения к коже продуктами, содержащими «следовые количества» молочного белка (обертка от шоколадной конфеты, упаковка от сливочного масла) приводят к появлению острой крапивницы, ринореи, кашля и свистящего дыхания (фото 6.2).



Фото 6.2. Пациентка А.Л. (в 4 года 5 месяцев) реакция на запах молочных белков: острая крапивница, ринорея, свистящее дыхание.

Девочке исполнилось 7 лет, она пошла в школу. Степень сенсibilизации к БКМ остается крайне высокой, ребенок берётся на лечение препаратом омализумаб (гуманизированное моноклональное IgG1 каппа – антитело, анти – IgE терапия).

Цель приведенного клинического случая продемонстрировать актуальность проблемы АБКМ, показать сложность формирования толерантности к БКМ и обозначить высокие

риски повторных реакций на скрытые молочные протеины, с которыми в повседневной жизни встречаются пациенты. По клиническому случаю был снят видеофильм <https://disk.yandex.ru/d/uBoPRisv6hVONA>, который был представлен студентам УГМУ и медицинской общественности города Екатеринбурга.

Биологическая (= таргетная) терапия с применением препаратов, направленных на конкретное звено аллергического ответа, активно входит в клиническую практику для лечения пациентов с тяжелыми аллергическими заболеваниями (БА, АтД, ПАН). В настоящее время в России зарегистрированы омализумаб (анти-IgE терапия), дупилумаб (анти-IL-4R/IL-13), бенрализумаб (анти-IL- 5/ IL-5R), меполизумаб (анти-IL-5/ IL - 5R), реслизумаб (анти-IL -5/ IL - 5R), упадацитиниб – ингибитор янус-киназ (JAK). Опыт применения таргетных препаратов в педиатрии в Российской Федерации и во всём мире пока небольшой. Только единичные препараты зарегистрированы у детей старше 6 и старше 12 лет, а большинство разрешено – с 18 лет жизни. Информация об эффективности омализумаба в терапии педиатрических пациентов касается лечения БА [36] и пищевой аллергии [234; 297]. Нами был получен положительный опыт применения омализумаба у пациента с ПАН и БА.

Клинический пример. Пациент Л. Ч., 26.11.2008 г.р. (в табл. 6.2.1№3)

Наследственность: у родной сестры (6 лет) – атопический дерматит, пищевая аллергия на БКМ.

Мальчик от 2 беременности, рождён от 1 оперативных родов (планово кесарево сечение) на 38 неделе гестации с массой 4020 г и длиной тела 55 см. К груди не приложен, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Впервые молочная смесь была дана в роддоме, на которую возникло затруднение дыхания, и ребенок находился двое суток в палате интенсивной терапии.

Пациент был на грудном вскармливании до 2 лет. С первого месяца жизни – выраженная сухость кожи, колики, плач, стул со слизью и склонностью к диарее. Мать расценивала плач, как признак голода, поэтому употребляла много молочных продуктов, кроме того, ввела себе молочную смесь для усиления лактации, на которую высыпания на коже у ребенка сразу усилились: появилась яркая гиперемия щек, высыпания на теле, животе и спине, выраженная сухость и зуд кожи. Поскольку стул пациента был постоянно слизистым и жидким, ребенку был назначен пробиотик, на который у него возникла рвота фонтаном.

Впервые острая аллергическая реакция возникла у пациента в 8 месяцев. Реакция развилась через 15-20 минут на несколько грамм домашнего творожного печенья в виде генерализованной крапивницы и ангиоотека век, ушей, лица. Была вызвана СМП и поставлен внутримышечно ГКС препарат, купировавший реакцию.

Примерно в это же время (в 7-8 месяцев) на фоне распространенного атопического дерматита у ребенка стали появляться рецидивирующие бронхообструкции. Ребенок

периодически по утрам кашлял, потом стал кашлять и по ночам. Внезапная системная аллергическая реакция с острой крапивницей, ангиоотекотом лица и конечностей и выраженной бронхиальной обструкцией возникла у больного в 10 месяцев на соевое молоко, которое пытались давать ребенку вместо коровьего молока. Реакция была такой сильной, что приехавшая бригада СМП не смогла полностью восстановить все жизненные функции ребенка, и пациент был госпитализирован и следующие 3 дня находился в ОРИТ.

В 1,5 года вновь возникла острая реакция на тот же рецепт печенья из творога: генерализованная эритема, ангиоотек глаз, губ и ушей, ангиоотек стоп и кистей рук, хрипы и свистящее дыхание. Потребовался вызов бригады СМП, которая ввела пациенту внутримышечно ГКС и антигистаминный препараты и предложила госпитализацию.

В связи с диффузным тяжёлым течением атопического дерматита ребенку было проведено аллергологическое обследование в 1 год 7 месяцев методом *in vitro*. Была установлена сенсibilизация к БКМ (сывороточные белки и казеин), и впервые пациенту и кормящей матери была назначена строгая безмолочная диета.

В 2,5 года мальчику был установлен диагноз БА и назначена базисная терапия. Обострения БА часто были тяжелыми и требовали госпитализации.

При аллергологическом обследовании на панели ISAC-112 (рис.6.2.4) у пациента были выявлены sIgE к казеину (Bos d8) – 27 ISU-E (очень высокий уровень), к альфа-лактоalbumину (Bos d4) – 27 ISU-E (очень высокий уровень), бета-лактоглобулину (Bos d5) – 13 ISU-E (умеренный/высокий уровень). Кроме того, была обнаружена высокая сенсibilизация к арахису (Ara h2) – 1,6 ISU-E (умеренный/высокий уровень). К другим пищевым и ингаляционным аллергенам (бытовым, эпидермальным, пылевым, плесневым) сенсibilизации у пациента выявлено не было (рис.6.2.4).

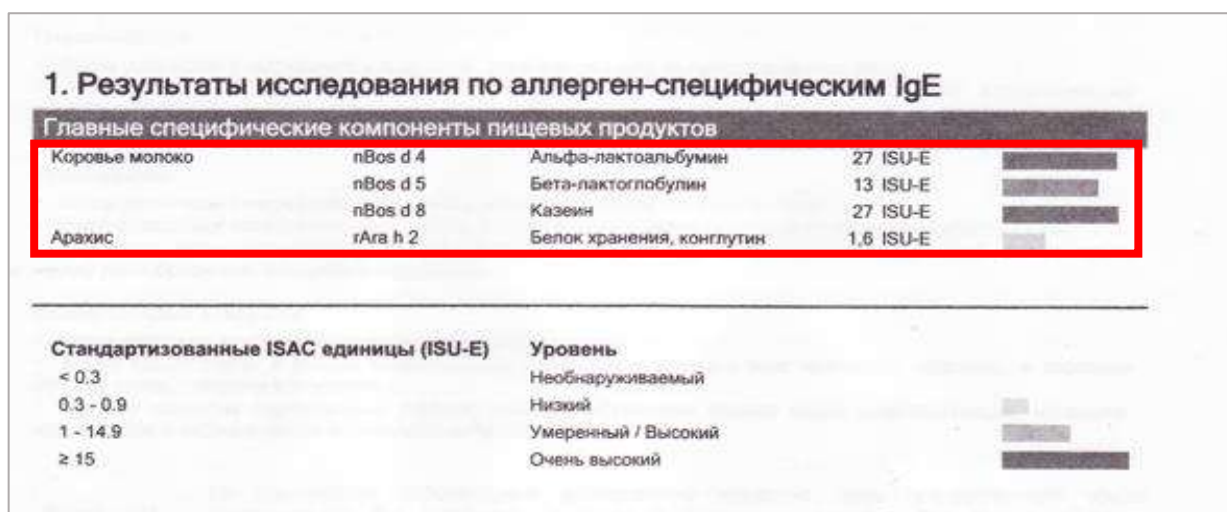


Рисунок 6.2.4 – Результат обследования на мультиплексной системе алергочип ISAC – 112 на sIgE к главным специфическим компонентам пищевых продуктов (в том числе и к протеинам коровьего молока) у пациента Л.Ч., 26.11.2008 г.р. в возрасте 11 лет. Других sIgE к аллергенам не выявлено.

За тринадцать лет жизни эпизоды анафилаксии возникали у пациента неоднократно как на БКМ, так и на лекарственные препараты: «линекс», «протаргол», «арпефлю», «симбикорт» и многие другие. Данные лекарственные средства в качестве вспомогательного вещества содержат лактозу (молочный сахар), при недостаточной очистке от пептидов молока, которая может быть опасной для гиперчувствительных пациентов с АБКМ.

Высокая степень сенсibilизации к молочным протеинам и их пептидам была подтверждена у пациента на мультиплексной платформе «Молочный чип» (табл.6.2.1, пациент №3). Суммарный уровень sIgE ко всем протеинам и пептидам коровьего молока у пациента (на тот момент у десятилетнего по возрасту ребенка) был наивысший среди пациентов с системными проявлениями пищевой аллергии, поэтому было понятно, что формирование толерантности к БКМ не могло сформироваться у данного пациента самостоятельно. Тяжелое неконтролируемое течение БА («ребенок – инвалид» по заболеванию – J45.0), большое число эпизодов анафилактических реакций, многие из которых требовали реанимационных мероприятий, стали основанием для инициации для данного пациента терапии омализумабом (анти-IgE терапия).

Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом (IgG1-каппа антитело), полученным на основе рекомбинантной ДНК, которое селективно связывается с IgE и предотвращает его взаимодействие с высокоаффинным FcεRI – рецептором на тучных клетках и базофилах. Таким образом, происходит снижение количества свободного IgE, который является пусковым фактором для каскада аллергических реакций.

Доза препарата пациенту была подобрана с учётом исходной концентрации общего IgE в сыворотке крови (961,3МЕ/мл), измеренной до начала терапии и, в соответствии с массой ребенка составила 300 мг на одно подкожное введение. В соответствии с инструкцией пациент получает препарат по 300 мг в виде подкожных инъекций 1 раз в 2 недели в постоянном режиме в течение последних 30 месяцев (2,5 года).

Результаты обследования пациента перед началом терапии (март 2020):

ОАК от 28.03.2020 – L - $4,3 \cdot 10^9/\text{л}$, относительная эозинофилия – 9,4% (абс. - $0,4 \cdot 10^9/\text{л}$), базофилы 1,4% (абс. - $0,06 \cdot 10^9/\text{л}$)

ЭКБ – 66 нг/мл (норма до 24 нг/мл) от 28.03.2020

Вит Д (25 - ОН) - 7,1 нг /мл (норма более 30 нг/мл) от 28.03.2020

IgE общий - 961,3МЕ/мл (норма до 100 МЕ/мл) от 28.03.2020

Аллергологическое обследование от декабря 2020 (sIgE, ImmunoCap): 0 степень <0,35; 1 степень - 0,35 - 0,7 – низкий уровень; 2 степень - 0,7 - 3,5 – умеренный уровень; 3 степень - 3,5 - 17,0 – повышенный уровень; 4 степень - 17,1 – 50,0 - высокий; 5 степень - 50,1 – 100,0 – очень высокий; 6 степень - более 100 – экстремально высокий.

- коровье молоко >100,0 kU/l (норма <0,10 kU/l)
- α - лактальбумин >100,0 kU/l (норма <0,10 kU/l)
- β - лактоглобулин >100,0 kU/l (норма <0,10 kU/l)
- казеин >100,0 kU/l (норма <0,10 kU/l)
- арахис – 9,22 kU/l (норма <0,10 kU/l)
- соя – 0,495 kU/l (норма <0,10 kU/l)

Спирограмма в %:							
	ФЖЕЛ	ОФВ1	ОФВ1/ЖЕЛ	ПОС	МОС 25	МОС 50	МОС
13.03.20	50,1	51,1	101,9	59,1	46,5	54,8	62,7
Проба с бронхолитиками в (%):	+4,71	+5,67	+1,59	+5,07	+9,16	+7,19	+6,8
Заключение: нарушения бронх. проходимости, резкое снижение ЖЕЛ-; проба с сальбутамолом							

Исследования через 2 года – май-июнь 2022:

ОАК от 10.06.2022 – L - $4,5 \cdot 10^9$ /л, эозинофилы – 4,2% (абс. $-0,19 \cdot 10^9$ /л), базофилы – 0%

Вит Д (25 - ОН) – 32,5 нг /мл (норма более 30 нг/мл) от 12.02.2022 (↑ в 4 раза)

IgE общий – 455 МЕ/мл от 31.05.2022 (↓ в 2 раза)

Аллергологическое обследование (sIgE, ImmunoCap): 0 степень <0,35; 1 степень - 0,35 - 0,7 – низкий уровень; 2 степень - 0,7 - 3,5 – умеренный уровень; 3 степень - 3,5 - 17,0 – повышенный уровень; 4 степень - 17,1 – 50,0 - высокий; 5 степень - 50,1 – 100,0 – очень высокий; 6 степень - более 100 – экстремально высокий.

- коровье молоко – 47,8 kU/l (норма <0,10 kU/l) (↓ в 2 раза)

- казеин – 22,26 kU/l (норма <0,10 kU/l) (↓ в 3 раза)

	ФЖЕЛ	ОФВ1	ОФВ1/ЖЕЛ	ПОС	МОС 25	МОС 50	МОС 75
10.06.2022	91.1	96.1	105.5	90.5	88.3	94.8	110.5
Проба с бронхолитиками в (%):	6.00	6.41	0.07	-2.38	2.26	10.07	20.84
Заключение: ЖЕЛ в норме. Нарушение проходимости бронхов нет. Проба с бронхолитиком (сальбутамол 4 дозы) отрицательная.							

Как видно из приведенных результатов исследований, у пациента снизилось количество эозинофилов и базофилов в крови, уменьшился уровень IgE общего (в 2 раза), отмечается улучшение показателей спирографии, что дало возможность снизить объем базисной терапии БА.

На сегодняшний день больной (13 лет 9 месяцев) продолжает соблюдать строгую безмолочную диету. Кожа подростка полностью очистилась от проявлений АтД (фото 6.3, 6.4, 6.5).



Фото № 6.3, № 6.4, № 6.5 – ремиссия атопического дерматита у пациента Л.Ч. 2008 г.р на фоне терапии омализумабом. Фото №6.6 – браслет с информацией, что у пациента есть АБКМ.

Пациент постоянно носит браслет с информацией, что у него есть АБКМ (фото № 6.6). В пищевом рационе используется АКС.

Физическую нагрузку стал переносить лучше: катается на велосипеде, пробует играть в футбол. Обострение БА провоцируют БКМ в скрытом и явном виде, ОРВИ, беговая физическая нагрузка, холодный и жаркий воздух. За прошедшие три года перенес несколько обострений БА, которые не потребовали госпитализации и изменения объема базисной терапии. Анафилактических реакций не было. Новой коронавирусной инфекцией не болел.

В качестве базисной терапии БА пациент продолжает использовать комбинированный препарат (салметерол 25 мкг + флутиказон 125 мкг по 1 дозе 2 раза в день). На фоне таргетной терапии удалось снизить дозу базисного препарата в 2 раза и полностью отказаться от лейкотриенового препарата (монтелукаст 5мг/сутки).

Пациент до сих пор находится в группе высокого риска по возникновению новых тяжелых эпизодов ПАН на БКМ и на аллергены арахиса. Кроме того, имеющиеся у него БА и высокая степень сенсибилизации к молочным протеинам – это взаимно отягощающие друг друга факторы развития тяжелых жизнеугрожающих состояний во время любого эпизода ПАН. Терапия пациента омализумабом продолжается.

Приведенный клинический пример показывает, что дети старшего школьного возраста также могут иметь тяжёлые формы персистирующей АБКМ, и демонстрирует ещё один современный подход с использованием таргетной терапии омализумабом. Применение омализумаба напрямую может способствовать снижению риска возникновения новых системных реакций за счет прямого связывания препарата с IgE антителами, и, возможно, более быстрому формированию толерантности к молочным протеинам у пациента в дальнейшем.

Всем детям, перенёвшим тяжёлые жизнеугрожающие реакции, было проведено комплексное исследование на мультиплексной панели аллергочип ISAC-112 для выявления всех возможных скрытых аллергенов – триггеров. Тем пациентам, у кого кроме молочных протеинов были системные реакции на другие продукты питания и к ним выявлялись sIgE антитела, разрабатывалась индивидуальная элиминационная диета с учетом общеклинического и аллергологического анамнезов, результатов лабораторного и физикального обследований, а также выявленной гиперчувствительности к конкретным молекулам, способных инициировать тяжёлые системные реакции.

Клинический пример. Пациент М. А., 04.06.2017 г.р (табл. 6.2.1 № 2).

Наследственность: у родной сестры (11 лет) – поллиноз.

Мальчик от 2 беременности, 2 самостоятельных родов, родился доношенным с весом 4110 г. и ростом 54 см. Беременность протекала без осложнений. Кожные покровы ребенка при рождении были чистыми, прикладывание к груди – в родовом зале. В роддоме сделаны положенные прививки, которые ребенок перенес удовлетворительно. Грудное вскармливание продолжалось до 1 года 10 месяцев.

Начиная с 3 месяцев на коже щёк, животе и спине ребенка стали появляться сухость и гиперемия. В 4 месяца была сделана вакцинация против коклюша, дифтерии, столбняка (АКДС), и к вечеру того же дня появились гиперемия кожи, уртикарные зудящие высыпания. После эпизода острой аллергической реакции, на фоне имевшейся сухости кожи развилось поражение кожного покрова типичное для атопического дерматита.

Первые попытки введения прикорма в виде безмолочной кукурузной каши были сделаны в 7 месяцев. На кукурузную кашу у пациента возникла моментальная рвота. В 8,5 месяцев через 5 минут после употребления 1 ч.л. кефира пациент стал беспокойным и возбужденным, на коже появились уртикарии, отеки мочки ушей. Антигистаминный препарат (½ ч.л. дезлоратадина) купировал реакцию.



Фото № 6.7. Реакция на кефир - 1ч.л. у пациента М.А. в 8,5 месяцев.

На следующий день после повторной попытки ввести кефир пациент сразу же покрылся крупными уртикарными высыпаниями на лице, подбородке и шее, стал беспокойным, появился безудержный плач (фото № 6.7). Была вызвана СМП, врачами которой были введены антигистаминный и ГКС препараты, и предложена госпитализация. В приемном отделении стационара введение ГКС препарата повторили, уртикарии стали бледнеть, и от госпитализации законные представители ребенка отказались.

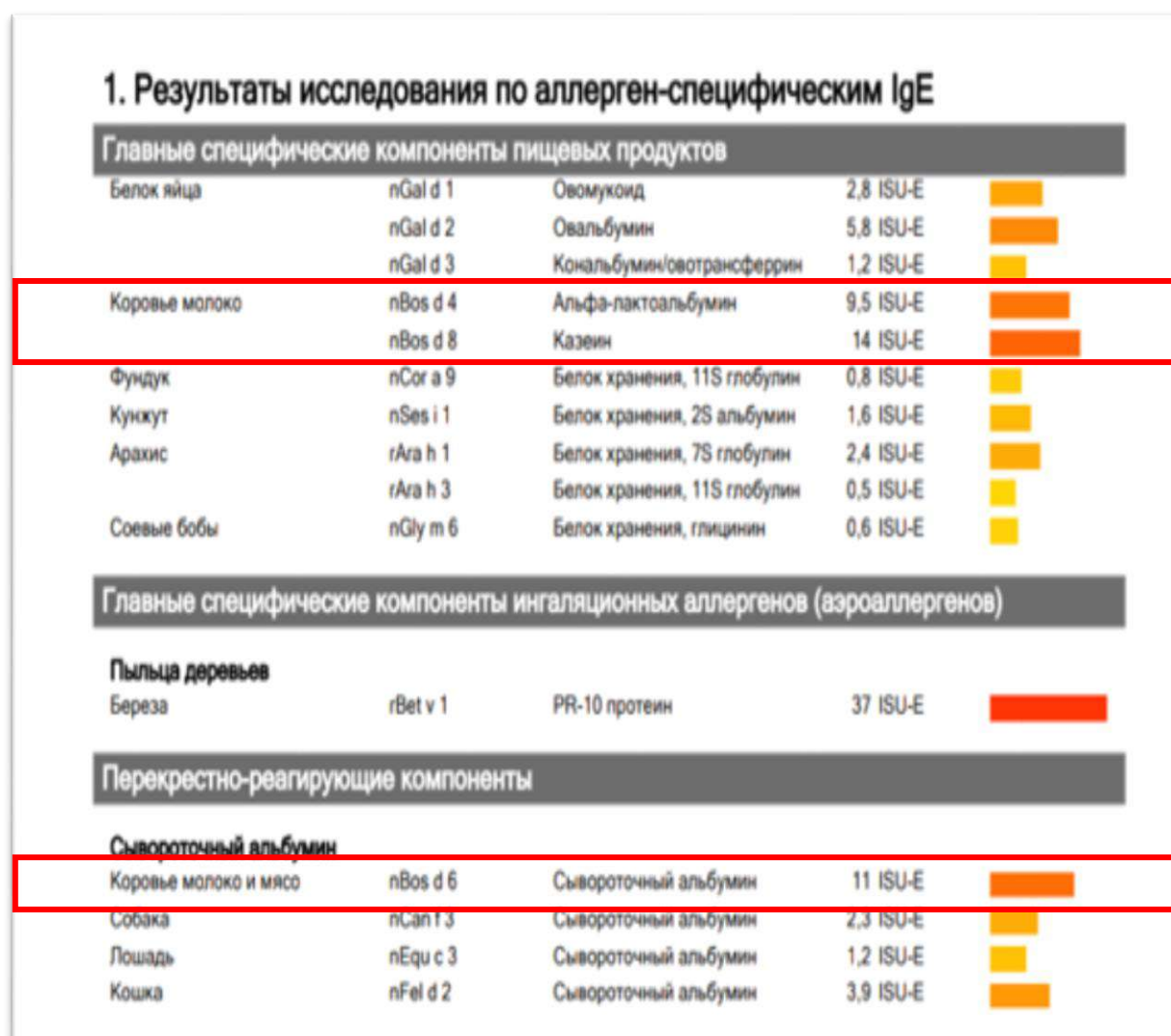
Новый эпизод ПАН возник в 11 месяцев на твердый сыр. Через 2 минуты после контакта ребенок покрылся уртикарными высыпаниями и начал расчесывать лицо, появились выраженный ангиоотек обоих глаз, обильная ринорея, свистящее дыхание. Мальчик безудержно плакал, стал тяжело дышать. По приезду бригада СМП поставила ГКС препарат и госпитализировала ребенка, где пациент находился около недели.

После второго эпизода ПАН ребенок был консультирован аллергологом, которым было рекомендовано провести аллергологическое обследование. По результатам обследования (ImmunoCAP) была выявлена сенсibilизация пациента к коровьему молоку (α-лактальбумин, казеин), куриному белку (овальбумин) и куриному желтку, пшенице, кукурузе. Больному и кормящей матери была назначена строгая элиминационная безмолочная, безяичная и безглютеновая (в том числе с исключением кукурузы) диеты, на фоне которой через месяц-полтора кожные высыпания и анафилактические реакции прекратились.

Резкое ухудшение состояния пациента в двухлетнем возрасте возникло в Армении, где живут бабушка и дедушка со стороны папы, которые держат две коровы и часто готовят блюда с использованием коровьего молока, варят творог и домашний сыр. У пациента возникло резкое ухудшение состояния кожных покровов: выраженная диффузная сухость, гиперемия и зуд в

локтевых и в подколенных сгибах, на шее, груди. Ежедневно стали появляться зудящие уртикарные элементы. Ребенок оставался на строгой безмолочной, безъяичной и безглютеновой диетах, получал АКС, однако ухудшение кожного процесса продолжалось, а позднее присоединились ринорея и подкашливание. Семья вернулась домой, опасаясь ПАН.

В результате общеклинического обследования был подтвержден аллергический характер клинических проявлений: повышение уровней общего IgE (1532,0 МЕ/мл) и эозинофильного катионного белка (39,0 нг/мл). При этом общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование и проведенное обследование на паразитоз соответствовали нормальным значениям. Аллергологическое обследование на панели ISAC -112 показало, что sIgE антитела к белкам коровьего молока по-прежнему у пациента оставались высокими: казеин (Bos d8) – 14,0 ISU-E (умеренный/высокий уровень) и альфа-лактоальбумин (Bos d4) - 9,5 ISU-E (умеренный/высокий уровень), бычий сывороточный альбумин (Bos d6) – 11,0 ISU-E (умеренный/высокий уровень) и превышали числовые значения к другим пищевым аллергенам (рис.6.2.5).



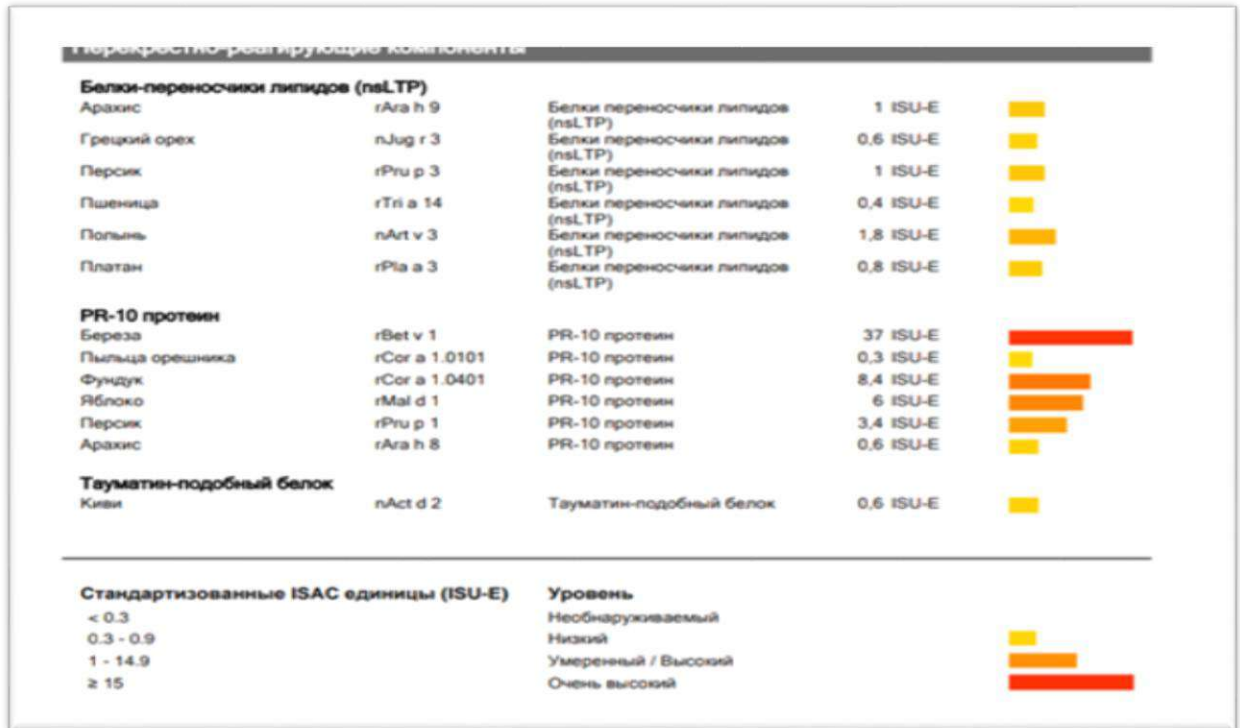


Рисунок 6.2.5 – Результат обследования на мультиплексной системе аллергочип ISAC – 112 пациента М.А., 04.06.2017 г.р. в возрасте 2 лет.

Высокая степень сенсibilизации к молочным протеинам и их пептидам была подтверждена у пациента также на мультиплексной платформе «Молочный чип» (табл.6.2.1, пациент №2).

На мультиплексной системе аллергочип ISAC – 112 было выявлено повышение уровня sIgE к главным специфическим компонентам белка куриного яйца: овомукоид (Gal d1) – 2,8 ISU-E (умеренный/высокий уровень), овальбумин (Gal d2) – 5,8 ISU-E (умеренный/высокий уровень), кональбумин / овотрансферрин (Gal d3) – 1,2 ISU-E (умеренный/высокий уровень) (рис.6.2.5). У пациента была установлена сенсibilизация к белкам хранения арахиса и сои: Ara h1 – 2,4 ISU-E (умеренный/высокий уровень), Ara h3 – 0,5 ISU-E (низкий уровень), Gly mб (глицинин) – 0,6 ISU-E (низкий уровень). Была выявлена сенсibilизация к белкам хранения фундука (Cor a9) – 0,8 ISU-E (низкий уровень) и кунжута (Ses i1) - 1,6 ISU-E (умеренный/высокий уровень) (рис.6.2.5).

Кроме того, у двухлетнего на тот момент ребенка, родившегося и проживающего в средней полосе России, был найден «LTP – синдром», не типичный для жителей уральского региона. Было установлено повышение уровня sIgE к семейству белков переносчиков липидов (LTP): к арахису (Ara h9) – 1,0 ISU - E (умеренный/высокий уровень); к грецкому ореху (Jug r3) – 0,6 ISU - E (низкий уровень); к пшенице (Tri a14) - 0,4 ISU -E (низкий уровень); к персику (Pru p3) -1,0 ISU - E (умеренный/высокий уровень); к полыни (Art v3) - 1,8 ISU - E (умеренный/высокий уровень); к платану (Pla a3) - 0,8 ISU - E (низкий уровень). Известно, что LTP – белки являются протеинами, вызывающими первичную сенсibilизацию к продуктам

растительного происхождения (прежде всего к орехам и фруктам), стабильны и высокоустойчивы к перевариванию и термической обработке [160]. Сенсibilизация к ним часто проявляется тяжелой пищевой аллергией и предполагает наличие высокой степени риска анафилактических реакций [374].

Оказалось, что из респираторных аллергенов мальчик был сенсibilизирован к мажорному аллергену пыльцы березы (Bet v1) - 37 ISU - E (очень высокий) и имел высокую степень гиперчувствительности к PR-10 протеинам фруктов и овощей: к яблоку (Mal d1) - 6,0 ISU-E, к фундуку (Cor a1.0401) - 8,4 ISU-E, к персику (Pru p1) -3,4 ISU-E, к арахису (Ara h8) – 0,6 ISU – E.

В ходе анализа результата исследования было установлено повышение sIgE у пациента к перекрестно-реагирующим компонентам животных.

После детального изучения результатов молекулярной алергодиагностики стало понятно, что необходимо исключать из рациона питания у ребенка все молочные продукты, куриное яйцо, пшеницу и злаки (в том числе кукурузу, на которую ранее была выявлена сенсibilизация и отмечались клинические симптомы пищевой аллергии), а также орехи, арахис, сою и все бобовые. Косточковые фрукты даже в термически обработанном виде тоже не были абсолютно безопасны для пациента из-за выявленной сенсibilизации к белку-переносчику липидов персика.

Элиминация из рациона у ребенка перечисленных выше продуктов могла бы привести к дефициту потребления белков, кальция, селена, фосфолипидов, жирорастворимых витаминов (витамины А, D, E), тиамин (витамин В1), рибофлавин (витамин В2), пиридоксин (витамин В6), кобаламина (витамин В12), ниацин (витамин РР), фолатин (витамин Вс), пантотеновой кислоты (витамин В3) и других витаминов, микро- и макроэлементов. Возникла реальная потребность врачебного участия в создании для пациента индивидуальной элиминационной диеты безопасной для него с точки зрения аллергии и полноценной по энергетической ценности и количеству макро- и микроэлементов.

Был разработан семидневный рацион питания для пациента с учетом всех его возрастных потребностей по калориям, белкам, жирам и углеводам. Был включён в основной рацион ежедневный прием холекальциферола (витамина Д) и запланированы курсовые приемы витаминно-минеральный комплекса и кальция. Коррекция рациона проводилась в соответствии с антропометрическими характеристиками пациента (таблица 6.2.5).

Таблица 6.2.5 – Антропометрические характеристики пациента

Дата визита, возраст	Антропометрия	Оценка антропометрических признаков [356]
Дата визита 02.08.2022 (5 лет 1 месяц)	Масса тела 16,7 кг Длина тела 108,7 см	Вес к росту - 0,87 SDS (норма) Масса тела/возраст - 0,45 SDS (норма) Рост/возраст - 0,94 SDS (норма)

Потребность пациента в энергии (общая суточная калорийность) была рассчитана по формуле: Расчетная потребность в энергии = $ОО * \Phi A + ТЭП +$ энергетическая стоимость роста [115] (таблица 6.2.6).

Таблица 6.2.6 – Значения коэффициентов для расчета потребности энергии

Коэффициенты	Основной обмен (ОО)	Фактор активности (ФА)	Термический эффект пищи (ТЭП)	Энергетическая стоимость роста
	Расчет по формуле Шофилда [34]	Малоподвижный=1,4 Низкоактивный =1,6 Активный =1,9	10% от уровня ОО	1-2% от уровня ОО (или 20 ккал)
Расчет потребности в энергии	Расчет потребности в энергии (ккал/сут) = $883,4 \text{ ккал} * 1,6 + 88,3 \text{ ккал} + 20 \text{ ккал} = 1521,7 \text{ ккал/сут}$			
Альтернативный расчет потребности в энергии [National Academies Press; 2005]	Расчет потребности в энергии (ккал/сут) = $88,5 - (61,9 \times \text{возраст [лет]}) + \text{РА} \times (26,7 \times \text{вес [кг]} + 903 \times \text{рост [м]}) + 20$ Расчет потребности в энергии (ккал/сут) = 1597,6 ккал/сут			
Количество белка	$4 \text{ г/кг/сут} * 16,7 \text{ кг} = 66,8 \text{ г/сут}$			

Составленный рацион питания полностью удовлетворял потребности ребенка, что создавало условия для его полноценного роста и развития. Из семидневного рациона питания приводятся первые три дня (табл. 6.2.7, табл.6.2.8, табл. 6.2.9).

Таблица 6.2.7 – Дневной рацион питания пациента М.А., 2017г.р (день 1)

Прием пищи	Блюда	Пищевая ценность			
		Ккал	Белки	Жиры	Углеводы
Завтрак	1. Каша из семян киноа (200г)	1. 230	1. 4,8	1. 11	1. 29,8
	2. Смесь аминокислотная (7 г ≈1,5 мерные ложки) в кашу!	2. 35	2. 0,9	2. 1,7	2. 3,9
	3. Чай + сахар (0,6 г + 8 г = 200 мл)	3. 53,06	3. 12	3. 3,1	3. 14
	4. Пюре фруктовое из протертой смородины (100г)	4. 55	4. 0,5	4. 11,0	4. 11
Второй завтрак	1. Огурец свежий, порционный (40 г)	1. 5,6	1. 0,3	1. 0	1. 1,0
Обед	1. Салат из краснокочанной капусты с припущенными помидорами (60 г)	1. 80,7	1. 0,6	1. 6,1	1. 5,5
	2. Суп картофельный с фрикадельками из мяса индейки (200/10г)	2. 221,7	2. 12,4	2. 10,8	2. 15,43
	3. Хек на пару с рассыпчатой гречей (100/120 г)	3. 302,8	3. 10,3	3. 8,22	3. 17,15
	4. Кисель из смородины (200 мл)	4. 121,5	4. 1,36	4. 0	4. 29,02
Полдник	Компот из свежих яблок (180 мл)	1. 88,2	1. 0,12	1. 0,12	1. 21,72
	Салат из свеклы и растительного масла (47,5)	2. 45,6	2. 0,8	2. 2,9	2. 20,10
Ужин	1. Мясо кролика с овощным рагу (картофель моченый, лук, морковь, капуста цветная, масло растительное, соль) (80/150 г)	1. 278,2	1. 23,8	1. 13,42	1. 14,65
	2. Чай с лимоном (200 мл)	2. 44,82	2. 0,14	2. 0	2. 11,22
Второй ужин	1. Смесь аминокислотная (28 г ≈ 6 мерных ложек) + 180 мл воды	1. 140	1. 3,6	1. 7	1. 15,8
Итого		1702,18	71,62	75,36	210,29

Таблица 6.2.8 – Дневной рацион питания пациента М.А., 2017г.р (день 2)

1. Прием пищи	1. Блюда	1. Пищевая ценность			
		Ккал	Белки	Жиры	Углеводы
Завтрак	1. Рисовая каша (200 г)	1. 378	1. 7,3	1. 0,7	1. 85
	2. Смесь аминокислотная (21 г ≈ 4,5 мерные ложки) в кашу!	2. 105	2. 2,7	2. 5,2	2. 11,8
	3. Чай + сахар (0,6 г + 8 г) 200 мл	3. 53,06	3. 12	3. 3,1	3. 14
	4. Джем из крыжовника	4. 22,0	4. 0	4. 0	4. 5,5
Второй завтрак	1. Яблоко печеное (50 г)	1. 71,31	1. 0,2	1. 0,2	1. 16,9
Обед	1. Винегрет (60 г)	1. 76,17	1. 0,76	1. 6,12	1. 4,4
	2. Рассольник с рисовой крупой и постной свиной (150/12 г)	2. 91,5	2. 2,54	2. 4,42	2. 8,11
	3. Тефтели из кролика с картофельным пюре (100 /130 г)	3. 185,92	3. 12,53	3. 7,9	3. 16,27
	4. Компот из черники (200 мл)	4. 65,93	4. 0,19	4. 0,03	4. 13,5
Полдник	1. Компот из изюма (180 мл)	1. 102	1. 0,4	1. -	1. 7,0
	2. Рагу овощное (картофель, лук, морковь, белокочанная капуста)	2. 110	2. 1,4	2. 3,4	2. 13,4
Ужин	1. Отбивная из постной свинины с тушеной капустой кольраби и морковью (80/150 г)	1. 212,9	1. 11,4	1. 10,95	1. 16,92
	2. Чай + сахар (0,6 г + 8 г) 200 мл	2. 53,06	2. 12	2. 3,1	2. 14
	3. Хлеб амарантовый пряный (25г)	3. 48,5	3. 2,3	3. 1,25	3. 16,7
Второй ужин	1. Смесь аминокислотная (28 г ≈ 6 мерных ложек) + 180 мл воды	1. 140	1. 3,6	1. 7	1. 15,8
Итого		1529,43	69,32	53,37	259,3

В ежедневный приём пищи вошла АКС для детей с 0 до 10 лет с целью дотации рациона ребенка макро- и микроэлементами, а также витаминами в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по ведению детей с пищевой аллергией (2018).

Таблица 6.2.9 – Дневной рацион питания пациента М.А., 2017 г.р. (день 3)

Прием пищи	Блюдо	Пищевая ценность			
		Ккал	Б	Ж	У
Завтрак	1. Каша пшеничная (200 г)	1. 380	1. 8,3	1. 1,0	1. 82,6
	2. Смесь аминокислотная (21 г ≈ 4,5 мерные ложки) в кашу!	2. 105	2. 2,7	2. 5,2	2. 11,8
	3. Чай + сахар (0,6 г + 8 г = 200 мл)	3. 53,06	3. 12	3. 3,1	3. 14
	4. Хлеб рисово-амарантовый с малиновым джемом (25/10 г)	4. 68,5	4. 2,3	4. 1,25	4. 21,7
Второй завтрак	Банан свежий (100 г)	1. 91	1. 1,5	1. -	1. 45,0
Обед	1. Салат из свежих огурцов (60 г)	1. 61,58	1. 0,44	1. 6,06	1. 1,37
	2. Борщ с капустой и картофелем (180 г)	2. 73,128	2. 1,23	2. 3,7	2. 8,1
	3. Запеканка из кабачков с фаршем из мяса индейки (200 г)	3. 242	3. 17,18	3. 13,9	3. 12,24
	4. Морс брусничный	4. 47	4. 0,18	4. 0	4. 11,52
Полдник	1. Салат картофельный (50 г)	1. 96,0	1. 0,8	1. 7,65	1. 5,95
	2. Компот из свежих груш (180 мл)	2. 88,2	2. 0,12	2. 0,12	2. 21,72
Ужин	1. Рыба припущенная (окунь) с отварными овощами (80/220 г)	1. 330,51	1. 19,65	1. 18,9	1. 17,5
	2. Чай с лимоном (200 мл)	2. 44,82	2. 0,14	2. 0	2. 11,2
Второй ужин	1. Смесь аминокислотная (35 г ≈ 7,5 мерных ложек) + 225 мл воды	1. 175	1. 4,5	1. 8,7	1. 19,7
Итого:		1525,288	71,68	68,56	285,94

Отсутствие аминокислотной формулы в рационе пациента значительно уменьшало пищевую и энергетическую ценность полученной за день пищи (табл.6.2.10 (а) и табл.6.2.10 (б)).

Таблица 6.2.10 (а, б) – Пищевая ценность недельного рациона питания пациента М.А., 2017 г.р с использованием аминокислотной смеси и без неё

Пищевая ценность составленного рациона с использованием аминокислотной смеси а					Пищевая ценность составленного рациона без использования аминокислотной смеси б				
День	Пищевая ценность				День	Пищевая ценность			
	ккал	белки, г	жиры, г	углеводы, г		ккал	белки, г	жиры, г	углеводы, г
1	1702,18	71,62	75,36	210,29	1	1527,18	67,12	66,66	190,59
2	1529,43	69,32	35,37	259,3	2	1284,43	63,02	23,17	231,7
3	1525,3	71	69,6	284,4	3	1245,3	63,8	55,7	252,9
4	1629,3	68,72	66,68	264,3	4	1345,2	60,4	58,6	248,4
5	1534,2	70,3	64,7	287,2	5	1290,2	60,2	43,1	232,4
6	1594,2	72,4	73,1	264,3	6	1448,5	66,4	62,1	220,4
7	1620,3	68,1	67,1	264,1	7	1398	59,1	62,7	209,4
Среднее:	1590,7	70,2	64,56	261,98	Среднее:	1362,7	62,9	53,15	226,54
Расчетное количество:	1521,7	66,8	66,8	267,2	Расчетное количество:	1521,7	66,8	66,8	267,2
Разница	+4,5%	+5,1%	+1%	-2%	Разница	-10,40%	-5,80%	-17%	-15,20%

Как видно, из таблицы 6.2.10 (а) и (б) пищевая ценность рациона при назначении АКС соответствует расчетному количеству по килокалориям, белкам, жирам и углеводам [34], исключение ведет к дефициту белков, жиров, углеводов и калорий.

Ребенок не организован. До сих пор случайное попадание молочных протеинов на кожу пациента провоцирует у него появление элементов острой крапивницы. В ходе ведения пациента было установлено, что толерантность к БКМ, как и к другим пищевым причинно-значимым аллергенам у пациента, будет формироваться медленно.

Семья полностью соблюдает предложенную им диету, и мы наблюдаем нормальное физическое развитие ребенка на фоне стойкой ремиссии аллергических проявлений (фото 6.8, 6.9).



Фото 6.8, 6.9 – Физическое развитие и состояние кожи пациента М.А., 2017 г.р. на фоне строгой элиминационной диеты (безмолочной, безъяичной, безглютеновой с исключением орехов и бобовых)

Случай нашего пациента демонстрирует важность выявления всех возможных аллергенов-триггеров у пациентов с системными реакциями на продукты. Участие врача в составлении рациона питания у полисенситивизированного пациента имеет важное терапевтическое значение. Необходимость использования аминокислотной смеси, как источника энергии, жиров, аминокислот и углеводов для детей с множественной ПА и ПАН к белкам коровьего молока, становится очевидной.

6.2.3 Эффективность диетических подходов, направленных на формирование вторичной толерантности к другим пищевым продуктам у детей с системными проявлениями пищевой аллергии

За время ведения пациентов с системными проявлениями ПА удалось сформировать вторичную толерантность не только к БКМ, но и к куриному яйцу, глютену и грече (табл.6.2.11).

Таблица 6.2.11 - Формирование толерантности к куриному яйцу, глютену, грече у детей из группы с системными проявлениями пищевой аллергии (группа с ПАН) на начало и к концу исследования (через 3 года) (n=76)

Переносимость белков куриного яйца	Группа с ПАН на начало исследования (n=76)		Группа с ПАН к концу исследования (n=76)		P
	абс.	%	абс.	%	
Аллергия на куриное яйцо	40	52,63	15	19,24	0,000**
Частичное формирование толерантности к куриному яйцу	0	0,00	22	28,95	0,000**
Полная толерантность к куриному яйцу	36	47,37	36+3	51,32	0,746
Аллергия на глютен	13	17,11	4	5,56	0,040*
Аллергия на гречу	1	1,32	0	0,00	1,000

Примечание: * – достоверность различий между на начало и к концу исследования, $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, ПАН – пищевая анафилаксия

Как видно из представленной выше таблицы 6.2.11, частичное формирование толерантности к куриному яйцу произошло у 28,95%, $p=0,000$, и полное у 51,32% пациентов из группы детей с системными проявлениями ПА. И только 19,24% больных продолжали системно реагировать на куриное яйцо спустя 36 месяцев наблюдения ($p=0,000$).

Суммарный уровень sIgE антител к куриному яйцу и его протеинам у пациентов с системными проявлениями ПА за 36 месяцев от начала исследования достоверно снизился к цельному куриному яйцу ($p=0,000$) и овальбумину (Gal d2), ImmunoCAP (рис.6.2.6).

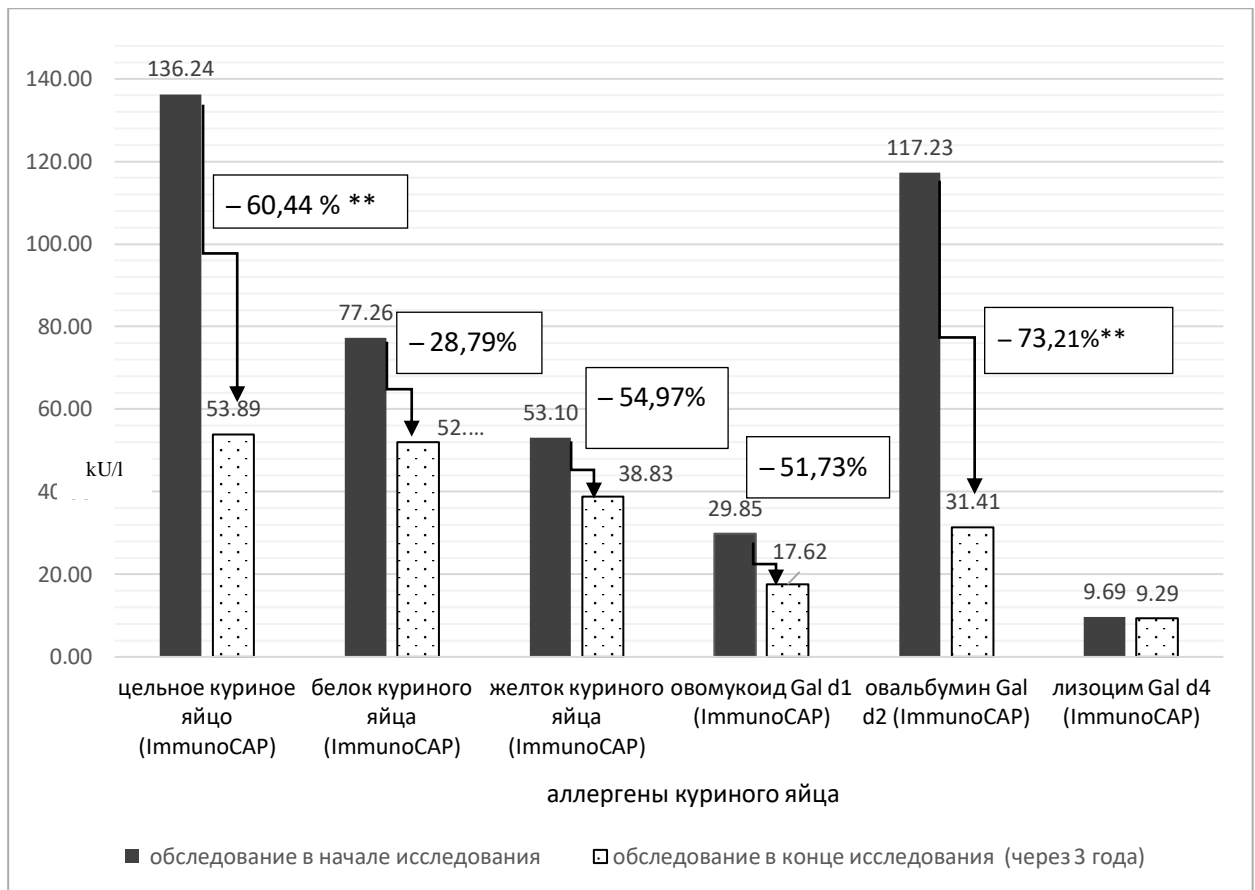


Рисунок 6.2.6 – Снижение уровня sIgE к куриному яйцу и его протеинам у пациентов с системными проявлениями пищевой аллергии за 36 месяцев от начала исследования (**р <0,01).

Активное формирование толерантности к куриному яйцу происходило по той же технологии, как вводились БКМ. Сначала назначалась строгая элиминационная диета с исключением куриного яйца на 1 год, далее через 12 месяцев проводилось повторное аллергологическое исследование. Если уровень sIgE показывал явное снижение суммарного sIgE к куриному яйцу, то проводились кожные тесты на цельное куриное яйцо и/или белок куриного яйца и желток. При отсутствии сенсibilизации к овомукоиду и при отрицательной или минимальной кожной реакции у пациента происходило введение куриных желтка или белка в составе выпечки (кексы, маффины, печенье, которые пеклись при Т 200 – 210С); далее при отсутствии реакции вводился куриный омлет, запекавшийся в духовом шкафу при Т 200 – 210С, затем – варёное куриное яйцо (сначала желток, а потом белок) и т.д.

Дети, сформировавшие полную толерантность к яйцу, могут употреблять его в любом виде: в виде яичницы – глазуньи, яйца в «мешочек» и тортов с белковым кремом. Пациенты, у которых удалось добиться частичной толерантности, могут без реакций есть куриное яйцо в составе любых хлебобулочных и макаронных изделий, а также то, которое запекается или варится вкрутую, но недостаточно термически обработанное куриное яйцо (яичница-глазунья, белковый крем) может вызвать острые проявления аллергии в виде крапивницы и ангиоотеков.

Как видно, из таблицы 6.2.11, в течение исследования из 17,11% (n=13) пациентов, реагирующих на глютен в начале, сформировали толерантность 11,84% (n=9) ($p=0,040$). Единственный пациент, дававший системные реакции на гречневую крупу, через 36 месяцев на данную крупу не реагировал. Формирование толерантности произошло самостоятельно (табл. 6.2.11.)

Потребность в антигистаминных препаратах у пациентов из группы с системными проявлениями пищевой аллергии представлена в таблице 6.2.12.

Таблица 6.2.12 - Потребность в пероральных антигистаминных препаратах у детей из группы с системными проявлениями пищевой аллергии (группа с ПАН) на начало и к концу исследования (через 3 года) (n = 76)

Препараты	Группа с ПАН на начало исследования (n=76)		Группа с ПАН к концу исследования (n=76)		p
	абс.	%	абс.	%	
Принимали	76	100,00	69	90,79	0,201
Цетиризин (зиртек, зодак, цетрин)	40	52,63	37	48,68	0,746
Дезлоратадин (эриус, дезал)	19	25,00	20	26,32	1,000
Хлоропирамин (супрастин)	10	13,16	2	2,63	0,201
Левосетиризин (ксизал и др.)	6	7,89	6	7,89	1,000
Диметинден (фенистил)	1	1,32	0	0,00	1,000
Не принимали	0	0,00	7	9,21	0,201

Примечание: достоверность различий на начало и к концу исследования при $p<0,05$; ПАН – пищевая анафилаксия

Как видно из таблицы 6.2.12, достоверного снижения использования антигистаминных препаратов у детей с системными проявлениями к 36 месяцу наблюдения установлено не было. Будучи полисенсibilизированными пациентами, за время наблюдения они клинически реализовали латентную сенсibilизацию, которая была выявлена у них в начале исследования на панели аллергенов ISAC – 112.

Таблица 6.2.13 – Пищевые аллергены, сенсibilизация к которым ранее была выявлена на панели аллергенов ISAC – 112 и которые клинически реализовались у детей из группы с системными проявлениями пищевой аллергии (группа с ПАН) на начало и к концу исследования (через 3 года) (n=76)

Аллергены	Группа с ПАН на начало исследования (n=76)		Группа с ПАН к концу исследования (n=76)		p
	абс.	%	абс.	%	
Аллергия на орехи	13	17,11	29	38,16 ↑	0,007**
Аллергия на арахис	10	13,16	11	14,47	1,000
Аллергия на рыбу	9	11,84	9	11,84	1,000

Аллергия на овсянку	1	1,32	1	1,32	1,000
Аллергия на кунжут	2	2,63	3	3,95	1,000
Аллергия на киви	6	7,98	18	23,68↑	0,014*

Примечание: * – достоверность различий на начало и к концу исследования, $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, ПАН – пищевая анафилаксия

Из таблицы 6.2.13 видно, что произошло увеличение числа детей, которые стали реагировать на орехи и киви ($p < 0,05$). О данной сенсibilизации было известно и родителям и детям, поэтому тяжёлых реакций на эти продукты зафиксировано не было, но антигистаминные препараты требовались для купирования острых симптомов.

По отношению к применению антилейкотриеновых препаратов статистических различий в приёме на начало и к концу исследования зафиксировать не удалось (табл. 6.2.14).

Таблица 6.2.14 - Потребность в антилейкотриеновых препаратах у детей из группы с системными проявлениями пищевой аллергии (группа с ПАН) на начало и к концу исследования (через 3 года) (n=76)

Потребность в антилейкотриеновом препарате	Группа с ПАН на начало исследования (n=76)		Группа с ПАН к концу исследования (n=76)		p
	абс.	%	абс.	%	
Принимали	37	48,68	33	43,42	0,625
Не принимали	39	51,32	43	56,58	0,625

Примечание: достоверность различий на начало и к концу исследования при $p < 0,05$; ПАН – пищевая анафилаксия

Как видно из таблицы 6.2.14, различия в приеме антилейкотриеновых препаратов были не значимы, однако нами данное обстоятельство расценивается как положительный результат. Поскольку с одной стороны не потребовалось усиления базисной терапии БА или АР антилейкотриеновыми препаратами, а с другой важен тот факт, что некоторые дети, которые не нуждались в ингаляционных ГКС, были переведены на антилейкотриеновые препараты.

Достоверные различия в приеме на начало и к концу наблюдения были зафиксированы по отношению к интраназальным ГКС препаратам в группе детей с системными проявлениями пищевой аллергии (таб. 6.2.15).

Таблица 6.2.15 - Потребность в интраназальных ГКС препаратах у детей из группы с системными проявлениями пищевой аллергии (группа с ПАН) на начало и к концу исследования (через 3 года) (n=76)

Потребность в интраназальных ГКС	Группа с ПАН на начало исследования (n=76)		Группа с ПАН к концу исследования (n=76)		p
	абс.	%	абс.	%	
Принимали	42	55,26	31	40,79	0,035*

Потребность в интраназальных ГКС	Группа с ПАН на начало исследования (n=76)		Группа с ПАН к концу исследования (n=76)		p
	абс.	%	абс.	%	
Мометазона фураат (назонекс, дезринит и др.)	32	42,10	23	30,26	0,177
Флутиказона фураат (авамис)	10	13,16	8	10,53	0,802
Не принимали	34	44,74	45	59,21	0,035*

Примечание: * – достоверность различий на начало и к концу исследования, $p < 0,05$; ПАН – пищевая анафилаксия, ГКС – глюкокортикостероиды

Снижение потребности в данной группе препаратов связано с уменьшением симптомов АР у детей, поскольку были проведены элиминационные мероприятия по отношению к бытовым и эпидермальным аллергенам и исключены все пищевые провокаторы.

Статистически значимые различия были зафиксированы для ингаляционных ГКС (иГКС) (табл. 6.2.16).

Таблица 6.2.16 - Потребность в ингаляционных ГКС у детей из группы с системными проявлениями пищевой аллергии (группа с ПАН) на начало и к концу исследования (через 3 года) (n=76)

Потребность в ингаляционных ГКС	Группа с ПАН на начало исследования (n=76)		Группа с ПАН к концу исследования (n=76)		p
	абс.	%	абс.	%	
Принимали иГКС	45	59,21	26	34,21	0,003**
Беклометазона дипропионат (100мкг)	3	3,95	1	1,32	1,000
Будесонид (суспензия, 0,25мг/мл, 0,5 мг/мл)	38	50,00	19	25,00	0,003**
Флутиказон (50 мкг, 100 мкг)	1	1,32	2	2,63	1,000
Комбинированные препараты (ГКС +ДДБА): сальметерол /флутиказон, будесонид /формотерол)	7	9,21	4	5,26	1,000
Не принимали	31	40,79	50	65,79	0,003**

Примечание: ** – достоверность различий на начало и к концу исследования, $p < 0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия, ГКС – глюкокортикостероиды, ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты

Как можно увидеть из таблицы 6.2.16, если в начале исследования 59,21% пациентов получали иГКС, то через 36 месяцев их число снизилось до 34,21% ($p=0,003$). Достоверно снизилось число детей, ингалировавших через небулайзер суспензию будесонида ($p=0,003$). Поскольку суспензия будесонида у детей дошкольного возраста часто применяется во время терапии бронхиальной обструкции в качестве противовоспалительного препарата, данный факт

косвенно свидетельствует о снижении числа приступов обструкции бронхов у детей в группе с системными проявлениями пищевой аллергии за 36 месяцев активного ведения пациентов.

Наше предположение подтвердилось, когда выяснилось, что потребность в β_2 -агонистах у детей из группы с системными проявлениями пищевой аллергии снизилась с 53,95% до 30,56%, ($p=0,005$). В основном снижение потребности в β_2 -агонистах произошло за счет уменьшения использования комбинированного препарата (фенотерола + ипратропия бромид) ($p = 0,005$) (табл.6.2.17).

Таблица 6.2.17 - Потребность в β_2 -агонистах у детей из группы с системными проявлениями пищевой аллергии (группа с ПАН) на начало и к концу исследования (через 3 года) (n=76)

Потребность в β_2 -агонистах	Группа с ПАН на начало исследования (n=76)		Группа с ПАН к концу исследования (n=76)		p
	абс.	%	абс.	%	
Принимали	41	53,95	23	30,56	0,005**
Комбинированный препарат (фенотерол + ипратропия бромид)	40	52,63	22	28,95	0,005**
Сальбутамол	1	1,32	1	1,32	1,000
Не принимали	35	46,05	53	69,74	0,005**

Примечание: ** – достоверность различий на начало и к концу исследования, $p<0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия, ГКС – глюкокортикостероиды

На начало наблюдения все пациенты с ПАН (100,0%) неоднократно получали парентеральные и даже пероральные системные ГКС по причине острых аллергических реакций (табл. 6.2.18).

Таблица 6.2.18 - Потребность в парентеральных и пероральных системных ГКС у детей из группы с системными проявлениями пищевой аллергии (группа с ПАН) на начало и к концу исследования (через 3 года) (n=76)

Потребность в парентеральных и пероральных системных ГКС	Группа с ПАН на начало исследования (n=76)		Группа с ПАН к концу исследования (n=76)		p
	абс.	%	абс.	%	
Получали	76	100,00	31	40,78	0,000**
Преднизолон (в/м)	34	44,74	18	23,68	0,001**
Преднизолон (per os)	3	3,95	0	0,00	1,000
Дексаметазон	42	55,26	23	30,26	0,003**
Не получали	0	0,00	45	59,21	0,000**

Примечание: ** – достоверность различий на начало и к концу исследования, $p<0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия, ГКС – глюкокортикостероиды

Как видно из таблицы 6.2.18, к концу исследования только 40,78% детей за 3 года наблюдения нуждались в системных ГКС в связи с обострением аллергического заболевания или острыми состояниями.

Эпинефрин (адреналин) – препарат, по использованию которого во всем мире судят о числе произошедших анафилактических реакций [295; 216; 99]. Нередко врачи не расценивают аллергическую реакцию, как анафилактическую, и не используют адреналин. Между тем, даже в такой реальности мы получили достоверное снижение потребности в эпинефрине у детей из группы с системными проявлениями пищевой аллергии (табл. 6.2.19).

Таблица 6.2.19– Потребность в эпинефрине у детей из группы с системными проявлениями пищевой аллергии (группа с ПАН) на начало и к концу исследования (через 3 года) (n=76)

Потребность в эпинефрине	Группа с ПАН на начало исследования (n=76)		Группа с ПАН к концу исследования (n=76)		p
	абс.	%	абс.	%	
Эпинефрин	13	17,11	4	5,26	0,040*
Не получали	63	82,89	72	94,74	0,040*

Примечание: * – достоверность различий на начало и к концу исследования, $p < 0,05$; ПАН – пищевая анафилаксия

Полная информация по всем препаратам представлена на рисунке ниже (рис.6.2.7).

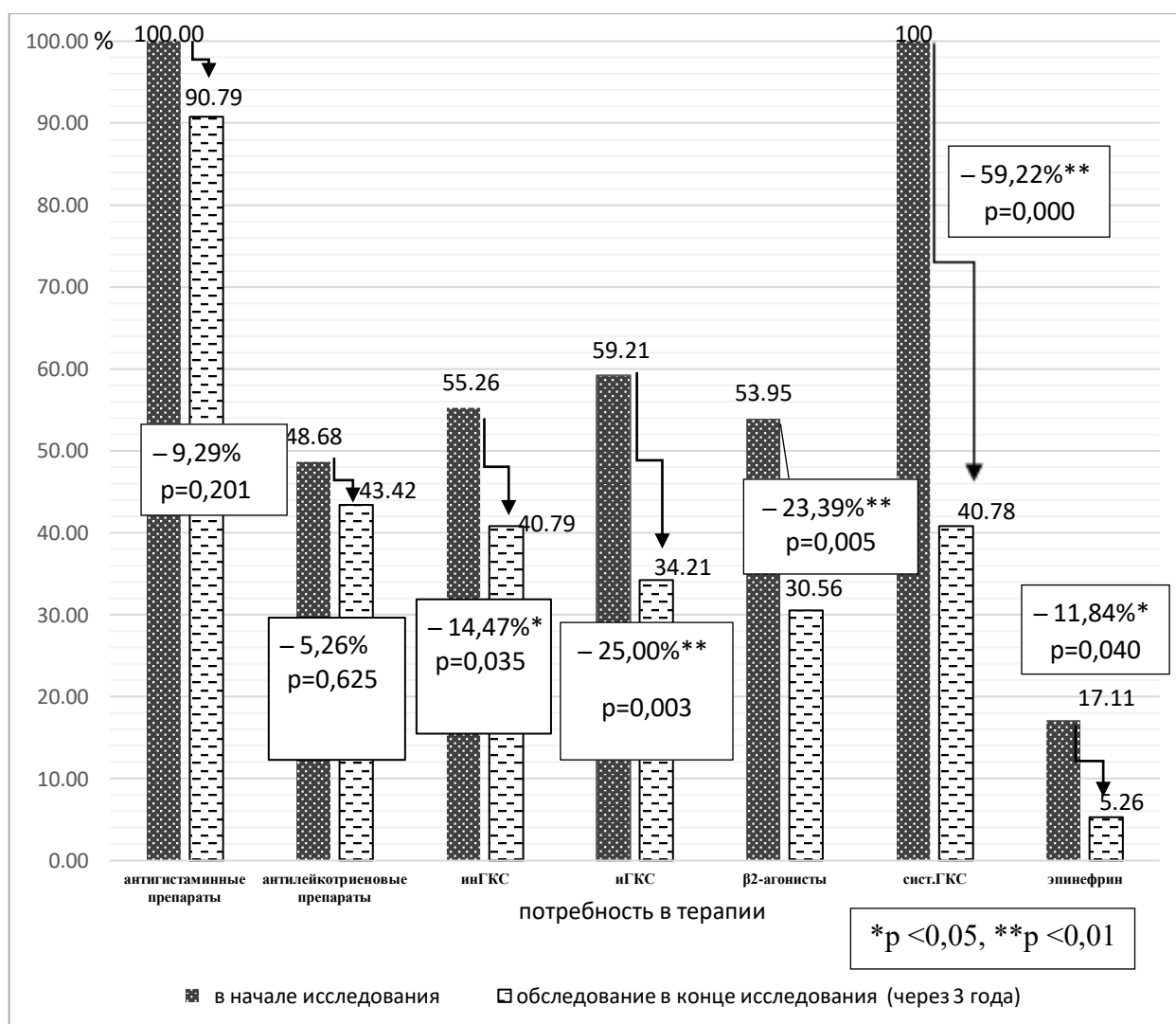


Рисунок 6.2.7 - Потребность в симптоматической терапии у детей из группы с системными проявлениями пищевой аллергии на начало и к концу исследования (через 3 года) (n=76), *p

<0,05, **p <0,01, инГКС – интраназальные глюкокортикостероиды, иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

Из рисунка 6.2.7 следует, что во время расширения рациона питания у пациентов с ПАН не произошло ухудшения их клинического состояния. Напротив, потребность в симптоматических препаратах и препаратах первой помощи достоверно снизилась, что даёт основание утверждать, что активное формирование вторичной толерантности и расширение рациона питания детей с учётом степени сенсибилизации и компонентов аллергенов может быть безопасным для пациентов с ПАН.

Заметим, что на всю группу детей (n=76) количество анафилактических реакций на начало исследования составило 191, число вызовов СМП было 176 и госпитализаций – 136, в том числе в ОРИТ – 32, а за 36 месяцев терапии 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 (p = 0,000) (рис.6.2.8, рис.6.2.9, рис.6.2.10).

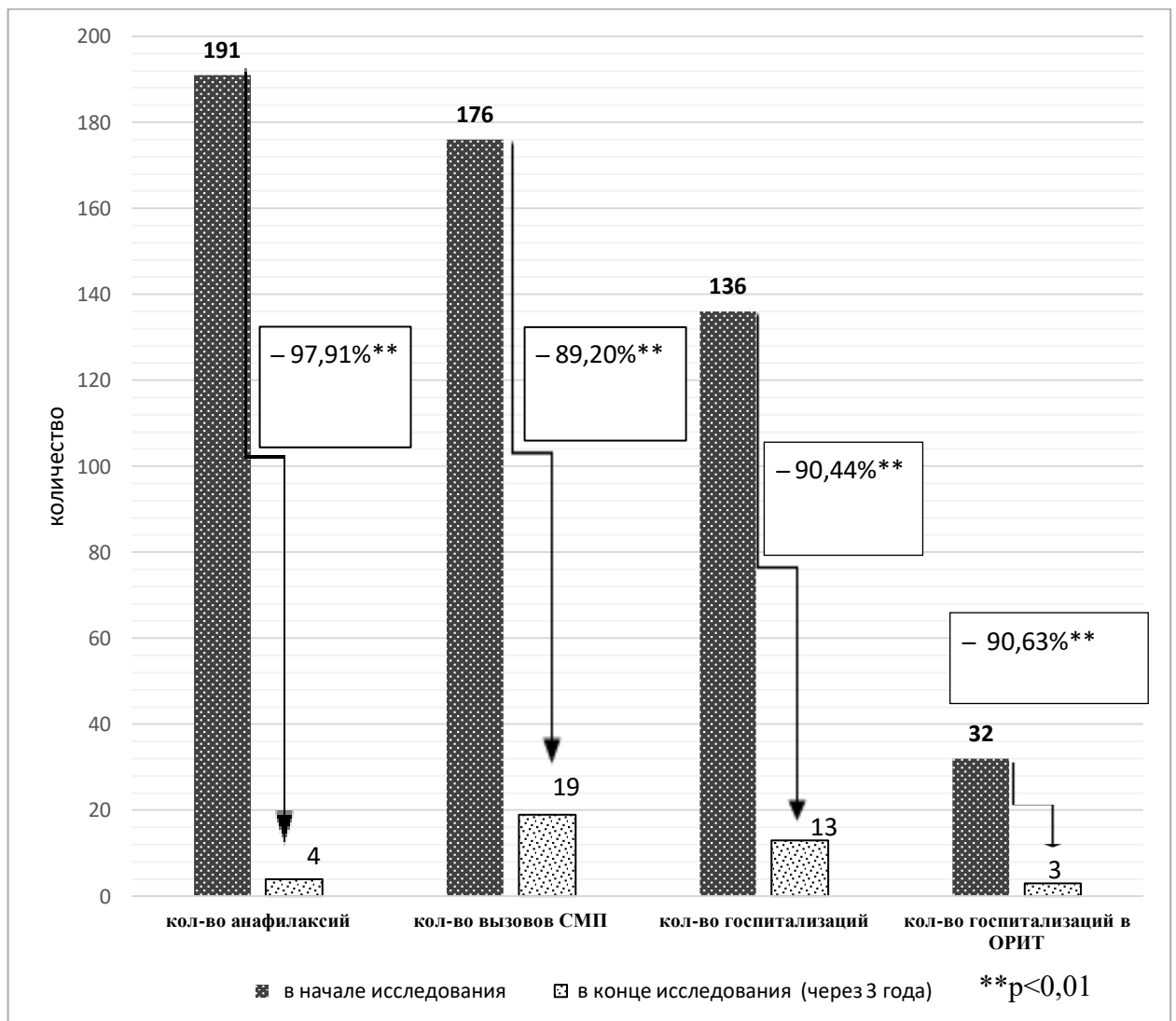


Рисунок 6.2.8 – Общее количество анафилактических реакций, госпитализаций и вызовов СМП у детей в группе с системными проявлениями пищевой аллергии на начало и к концу исследования (через 3 года) (n=76), **p <0,01

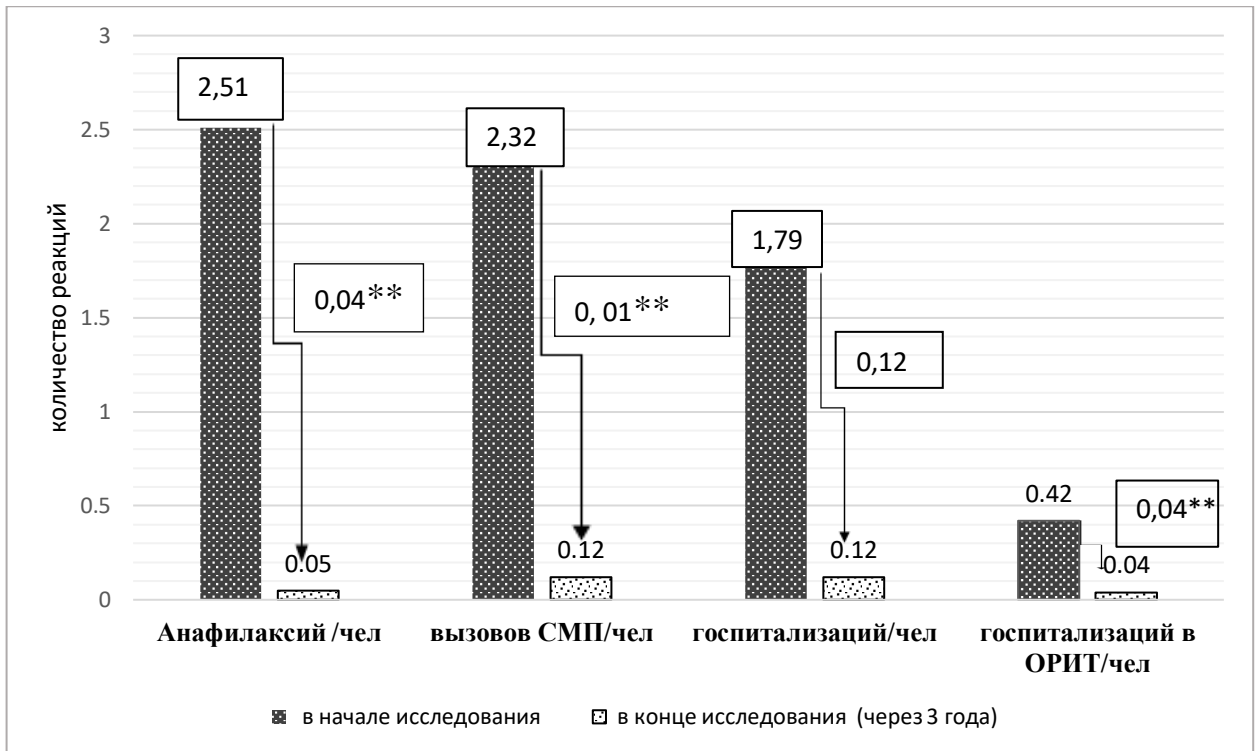


Рисунок 6.2.9 – Количество анафилактических реакций, вызовов СМП, госпитализаций и госпитализаций в ОРИТ на одного человека в группе с системными проявлениями пищевой аллергии на начало и к концу исследования (через 3 года) (n=76), **p < 0,01.

Как видно из рисунка 6.2.9, количество анафилактических реакций, вызовов СМП, госпитализаций и госпитализаций в ОРИТ (в пересчёте на одного человека) снизилось в разы (в 10 раз и более), что подтверждает снижение числа острых аллергических реакций в результате проведенных лечебных мероприятий.

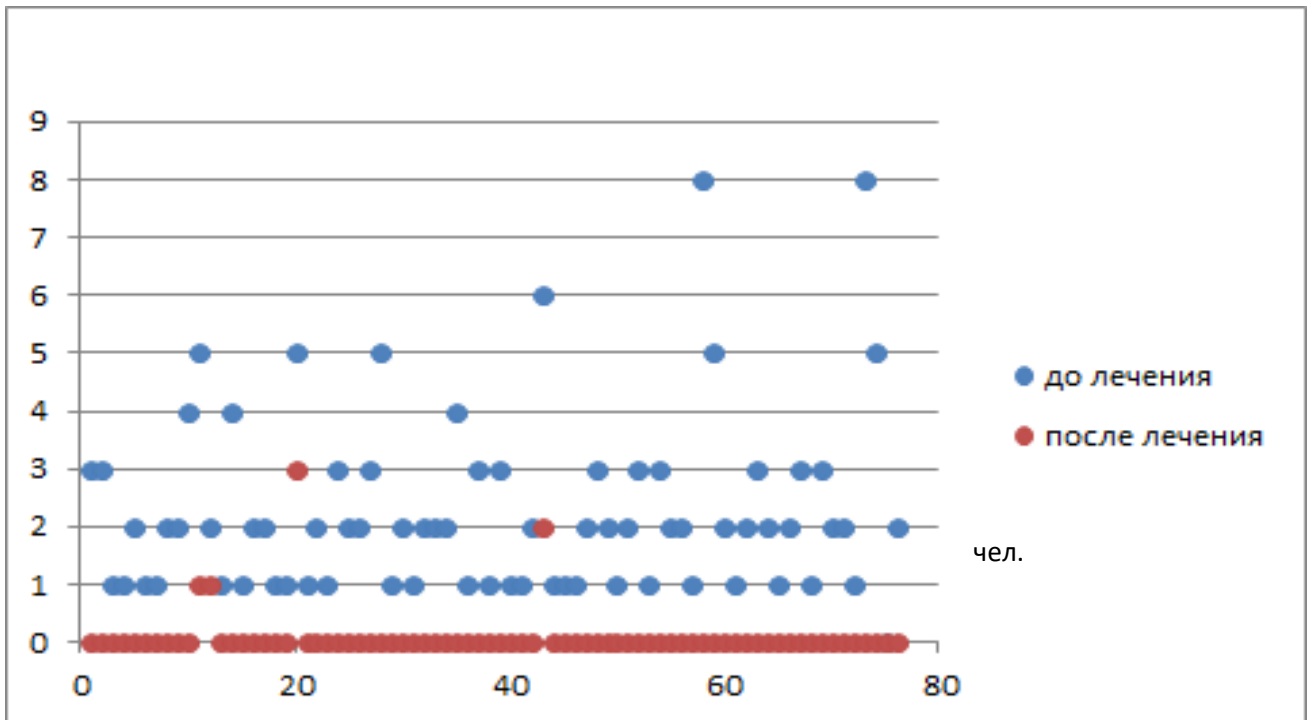


Рисунок 6.2.10 – Количество госпитализаций на одного человека в группе с системными проявлениями пищевой аллергии на начало и к концу исследования (через 3 года) (n=76), **p < 0,01.

6.2.4 Динамика лабораторных показателей в период формирования десенсибилизации и вторичной толерантности у детей с системными проявлениями пищевой аллергии

Клиническая эффективность формирования десенсибилизации и вторичной толерантности контролировались лабораторными показателями. У пациентов анализировались общеклинические, аллергологические и иммунологические показатели. Аллергологическое исследование было представлено выше, поскольку являлось тем обследованием, по которому судили о возможности введения причинно-значимого пищевого аллергена пациенту.

Поскольку витамин D (25(OH)D) является важным витамином для достижения ремиссии аллергического заболевания [277; 119], а у части детей, включённых в исследование, на этапе обследования были установлены его недостаточность или дефицит, в этой связи пациенты получали данный витамин в лечебных дозах, согласно возрасту и степени установленного недостатка/дефицита. Результаты лечения приведены в таблице 6.2.20 и на рис.6.2.11.

Таблица 6.2.20 – Среднее содержание витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови у детей с системными проявлениями пищевой аллергии до и после коррекции: (M±σ), Me [Q1; Q3] (n=66).

Результат обследования	Группа с ПАН на начало исследования (n=36)	Группа с ПАН к концу исследования (n=30)	p
Витамин D (25(OH)D), нг/мл	31,57±12,34 30,00 [20,20; 35,75]	39,89±13,39 38,09 [25,74; 43,09]	0,01**

Примечание: ** – достоверность различий на начало и к концу исследования, $p < 0,01$; ПАН – пищевая анафилаксия

Как видно из таблицы 6.2.20 и рис.6.2.11, у детей с системными проявлениями ПА к концу исследования достоверно увеличилось среднее содержание витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови по сравнению с началом исследования ($p=0,01$).

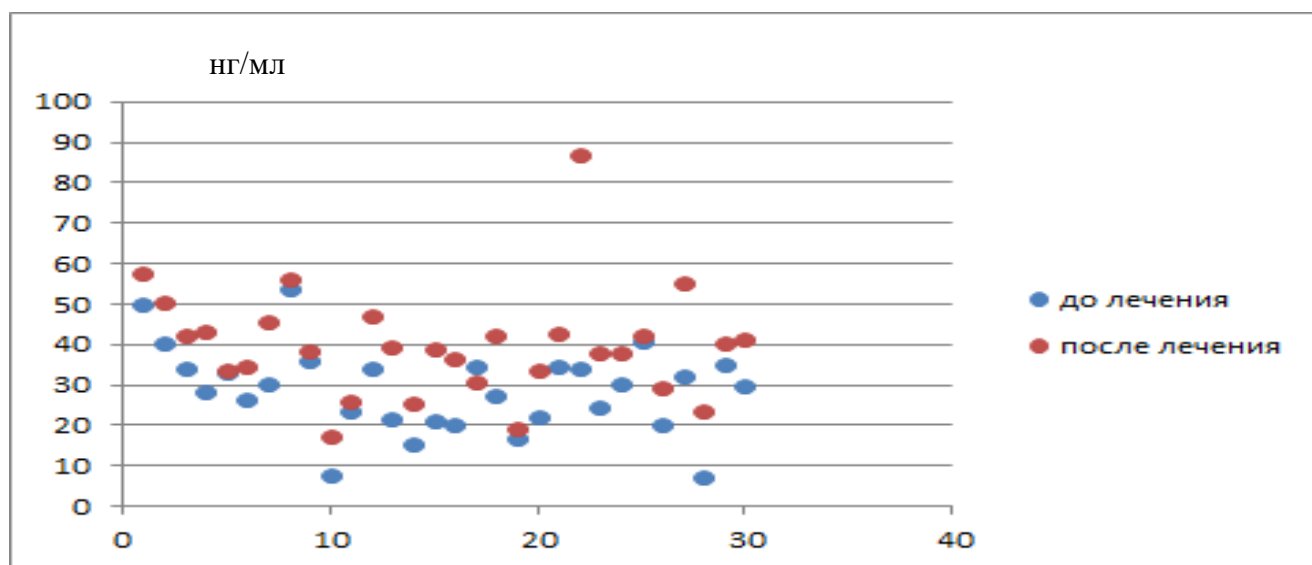


Рисунок 6.2.11 – Уровень витамина D (25(OH)D) в сыворотках крови (нг/мл) детей с системными проявлениями пищевой аллергии до и после коррекции данного витамина ($p < 0,01$).

Показатели общего анализа крови у детей оценивались в динамике на фоне соматического здоровья не реже чем 1 раз в квартал и сравнивались с референсными значениями. Абсолютные и относительные показатели эозинофилов в крови служили косвенным доказательством активации ТН2-ответа. Полученные результаты представлены в таблице 6.2.21.

Таблица 6.2.21 – Характеристика показателей общего анализа крови у детей с системными проявлениями пищевой аллергии на начало исследования и через три года динамического наблюдения, (M±σ), Me [Q1; Q3], n (n=152)

Показатели	Группа с ПАН (на начало исследования, зима 2018 года)	Группа с ПАН (к концу исследования, зима 2020 года)	Норма	p
Эритроциты (RBC), x10 ¹² /л	4,59±0,41 4,66 [4,38; 4,87] (n=76)	4,60±0,41 4,56 [4,30; 4,89] (n=76)	3,7 – 5,2	p>0,05
Скорость оседания эритроцита (СОЭ), мм/ч	5,67±1,33 3,00 [2,00; 5,50] (n=76)	6,72±1,39 4,00 [2,00; 8,00] (n=74)	1 - 11	p>0,05
Гемоглобин (HGB), г/л	124,71±16,48 125,50[119,0; 133,00] (n=76)	127,83±14,94 127,50[122,0; 136,0] (n=76)	115,0 –155,0	p>0,05
Гематокрит (HCT), %	36,88±4,26 36,75 [34,60; 38,85] (n=68)	37,73±6,37 37,10 [34,50; 39,90] (n=75)	33,0 – 45,0	p>0,05
Средний объем эритроцита (MCV), fl	80,06±4,87 80,50 [76,70; 83,00] (n=69)	79,80±7,06 80,50 [78,00; 82,40] (n=75)	72,0– 100,0	p>0,05
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	31,27±32,41 27,30 [26,10; 28,45] (n=69)	32,26±37,78, 28,00 [26,90; 28,80] (n=75)	24,8 - 30,3	p>0,05
Сред. конц. гемоглобина в эритроците (MCHC), г/л	324,34±73,69 341,00[331,0; 350,50] (n=69)	345,35±15,13 348,00[341,0; 353,0] (n=74)	300,0 – 380,0	p>0,05
Распр. по v-станд. откл. (RDW-SD), fl	37,11±4,48 36,80 [35,10; 39,70] (n=58)	36,49±2,45 36,10 [34,90; 37,30] (n=62)	39,9 – 52,2	p>0,05
Распр. по V-коэф. варианс (RDW-CD), %	13,03±1,04 12,80 [12,30; 13,40] (n=63)	12,73±0,88 12,50 [12,10; 13,35] (n=72)	11,5– 18,5	p>0,05
Тромбоциты (PLT) x10 ⁹ /л	335,59±91,70 331,00 [266,0; 408,0] (n=71)	299,31±67,85 292,00[259,0; 341,0] (n=72)	150,0 – 350,0	p>0,05
Ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW), fl	12,14±2,11 11,55 [10,70; 13,80] (n=54)	12,02±2,35 11,30 [10,20; 13,80] (n=47)	9,8 - 15,2	p>0,05

Показатели	Группа с ПАН (на начало исследования, зима 2018 года)	Группа с ПАН (к концу исследования, зима 2020 года)	Норма	p
Средний объем тромбоцита (MPV), fl	11,66±11,59 10,20 [9,45; 10,85] (n=60)	10,45±8,31 9,40 [8,80; 10,10] (n=70)	8,65 - 12,16	p>0,05
Тромбокрит (PCT), %	0,32±0,09 0,31 [0,25; 0,39] (n=45)	0,28±0,07 0,27 [0,24; 0,33] (n=64)	0,16 - 0,32	p<0,01**
Лейкоциты*10 ⁹ /л	7,92±2,24 7,61 [6,49; 9,28] (n=76)	7,33±2,06 6,98 [5,97; 8,67] (n=76)	4,85 – 7,49	p>0,05
Нейтрофилы*10 ⁹ /л	2,73±1,18 2,56 [1,95; 3,25] (n=76)	2,66±1,17 2,30 [1,89; 3,32] (n=76)	2,04 – 4,34	p>0,05
Нейтрофилы, %	34,81±12,67 32,70 [25,90; 42,80] (n=76)	36,18±10,50 36,60 [29,25; 44,10] (n=76)	43 - 59	p>0,05
Лимфоциты *10 ⁹ /л	4,01±1,62 3,78 [3,03; 5,00] (n=76)	3,48±1,28 3,28 [2,62; 4,00] (n=76)	2,00 – 8,00	p>0,05
Лимфоциты, %	50,33±13,58 51,10 [43,40; 59,70] (n=76)	47,60±10,85 45,95 [40,15; 52,90] (n=76)	38 - 53	p>0,05
Моноциты*10 ⁹ /л	0,62±0,33 0,57 [0,44; 0,73] (n=76)	0,61±0,24 0,58 [0,44; 0,72] (n=76)	0,09 – 0,80	p>0,05
Моноциты, %	7,68±3,32 7,30 [6,10; 8,85] (n=76)	8,61±3,14 8,10 [6,40; 9,75] (n=76)	2 - 10	p>0,05
Базофилы*10 ⁹ /л	0,10±0,50 0,03 [0,02; 0,05] (n=76)	0,05±0,05 0,04 [0,03; 0,06] (n=76)	0,00 – 0,20	p>0,05
Базофилы, %	0,51±0,39 0,40 [0,30; 0,70] (n=76)	0,69±0,71 0,55 [0,35; 0,80] (n=76)	0– 1,4	p>0,05
Эозинофилы*10 ⁹ /л	0,48±0,34 0,40 [0,24; 0,61] (n=76)	0,51±0,44 0,41 [0,20; 0,67] (n=76)	0,00- 0,60	p>0,05
Эозинофилы, %	5,91±3,81 5,45 [3,05; 8,00] (n=76)	6,72±4,29 5,94 [3,40; 9,15] (n=76)	1 - 6	p>0,05
Эозинофилы, кл/мкл	475,27±338,04 396,02[236,60; 611,90] (n=76)	514,18±444,42 410,92[199,24; 670,41] (n=76)	100 - 600	p>0,05

Примечание: **– достоверность различий на начало и к концу исследования, p<0,01; ПАН – пищевая анафилаксия

Из таблицы 6.2.21 можно увидеть, что у детей с системными реакциями на пищу на фоне купирования симптомов ПА в процессе формирования вторичной толерантности к причинно-

значимому аллергену наметилась тенденция к росту количества эритроцитов, повысился гемоглобин, гематокрит и при этом снизилось число тромбоцитов, средний объем тромбоцита, что ранее достоверно отличало данные обсуждаемой группы с группой детей с локальными проявлениями ПА. Удалось установить, что статистически значимо снизился тромбоцит (p<0,01). Статистически значимых изменений в уровне эозинофилов в начале и к концу исследования зафиксировать не удалось.

К концу трёхлетнего динамического наблюдения повторно были измерены показатели общего IgE в крови и в ротовой жидкости, эозинофильного катионного белка, эотаксина, IL-4, IL-13 в сыворотке крови и ротовой жидкости у детей с системными проявлениями ПА (табл. 6.2.22, 6.2.23, таб.6.2.24).

Таблица 6.2.22 – Показатели общего IgE в сыворотке крови и в ротовой жидкости и ЭКБ у детей с системными проявлениями пищевой аллергии на начало и к концу исследования (M±σ) Me [Q1; Q3]

Показатели	Группа с ПАН на начало исследования	Группа с ПАН к концу исследования	Референсные значения	p
общий IgE (кровь), МЕ/мл,	270,62±460,62 81,25 [33,00; 248,70] (n=70)	421,24±528,43 180,0 [76,10; 679,00] (n=71)	0 – 75,00	>0,05
общий IgE (ротовая жидкость), МЕ/мл	1,07±0,30 1,00 [0,90; 1,00] (n=19)	1,20±0,64 0,90 [0,80; 1,20] (n=16)	-	>0,05
ЭКБ, мг/мл	60,26±44,40 55,00 [28,75; 76,60] (n=37)	64,99±42,20 49,90 [32,30; 91,00] (n=37)	0 – 24 мг/мл	>0,05

Примечание: достоверность различий на начало и к концу исследования при p<0,05; ПАН – пищевая анафилаксия, ЭКБ– эозинофильный катионный белок

Как следует из данных, представленных в таблице 6.2.22, статистически значимых различий на начало и к концу исследования по уровню общего IgE в крови и в ротовой жидкости, а также по количеству эозинофильного катионного белка, в группе детей с ПАН зарегистрировать не удалось.

Таблица 6.2.23 – Уровень цитокинов в сыворотке крови и ротовой жидкости детей с системными проявлениями пищевой аллергии до и после формирования десенсибилизации и вторичной толерантности

Показатель	n	M	m	σ	Min	Q25	Me	Q75	Max
IL-4 до (ротовая жидкость)	12	3.617	0.947	3.279	0.200	0.350	2.100	7.400	7.400
IL-4 после (ротовая жидкость)	6	2.417	1.132	2.772	0.300	0.300	1.400	3.000	8.100
IL-4 до (сыворотка)	13	4.623	0.878	3.164	0.000	0.750	7.400	7.400	7.700

Показатель	n	M	m	σ	Min	Q25	Me	Q75	Max
IL-4 после (сыворотка)	16	3.694	0.833	3.332	0.200	0.400	2.100	7.400	7.400
IL-13 до (ротовая жидкость)	12	3.242	0.138	0.479	2.600	2.750	3.400	3.700	3.700
IL-13 после (ротовая жидкость)	6	3.183	0.144	0.353	2.600	2.900	3.250	3.400	3.700
IL-13 до (сыворотка)	13	3.062	0.144	0.521	2.600	2.600	2.600	3.700	3.700
IL-13 после (сыворотка)	16	3.063	0.116	0.462	2.600	2.600	2.950	3.700	3.700
Eotaxin до (ротовая жидкость)	5	0.240	0.131	0.294	0.000	0.000	0.000	0.600	0.600
Eotaxin после (ротовая жидкость)	6	0.300	0.122	0.300	0.000	0.000	0.300	0.600	0.600
Eotaxin до (сыворотка)	7	35.700	8.702	23.024	6.200	15.200	24.900	66.100	70.100
Eotaxin после (сыворотка)	7	19.943	4.474	11.837	3.000	8.100	26.300	30.400	35.200

Обобщенные данные по уровню цитокинов у детей с системными проявлениями ПА до и после формирования десенсибилизации и вторичной толерантности приведены в таблице 6.2.24.

Таблица 6.2.24 – Уровень цитокинов в сыворотке крови (пг/мл) и ротовой жидкости (пг/мл) детей с системными проявлениями пищевой аллергии на начало и к концу исследования (M \pm σ) Me [Q1; Q3] (n)

Показатели	Группа с ПАН на начало исследования	Группа с ПАН к концу исследования	Пороговый уровень чувствительности, пг/мл	p
IL-4 (ротовая жидкость)	3,62 \pm 3,28 2,10 [0,35; 7,40] (n=12)	2,42 \pm 2,77 1,40 [0,30; 3,00] (n=6)	1.3	p>0,05
IL-4 (сыворотка)	4,62 \pm 3,16 7,40 [0,75; 7,40] (n=13)	3,69 \pm 3,33 2,10 [0,40; 7,40] (n=16)	1.3	p>0,05
IL-13 (ротовая жидкость)	3,24 \pm 0,48 3,40 [2,75; 3,70] (n=12)	3,18 \pm 0,35 3,25 [2,90; 3,40] (n=6)	1.5	p>0,05
IL-13 (сыворотка)	3,06 \pm 0,52 2,60 [2,60; 3,70] (n=13)	3,06 \pm 0,46 2,95 [2,60; 3,70] (n=16)	1.5	p>0,05
Эотаксин (ротовая жидкость)	0,24 \pm 0,29 0,00 [0,00; 0,60] (n=5)	0,30 \pm 0,30 0,30 [0,00; 0,60] (n=6)	<2.5	p>0,05
Эотаксин (сыворотка)	35,70 \pm 23,0 24,90 [15,20; 66,10] (n=7)	19,94 \pm 11,84 26,30 [8,10; 30,40] (n=7)	<2.5	p>0,05

Примечание: достоверность различий на начало и к концу исследования при p<0,05; ПАН – пищевая анафилаксия

Из таблицы 6.2.24 видно, что в процессе формирования десенсибилизации и вторичной толерантности практически по всем изучаемым цитокинам наметились тенденции к снижению как в ротовой жидкости, так и в сыворотке крови, однако статистически значимых результатов к концу третьего года динамического наблюдения не зафиксировано.

Корреляционный анализ, проведённый между интерлейкинами на начало к концу исследования у детей с системными проявлениями пищевой аллергии, представлен ниже (табл. 6.2.25).

Таблица 6.2.25 - Корреляции по Спирмену между интерлейкинами на начало к концу исследования у детей с системными проявлениями пищевой аллергии

Корреляции по Спирмену	Группа с ПАН (r)
Эозинофильный катионный белок к концу исследования/ IL-4 (сыворотка) до исследования	0,75
IL-4 (сыворотка) к концу исследования /IL-4 (ротовая жидкость) до исследования	0,98
IL-4 (ротовая жидкость) к концу исследования/ эозинофилы (мкл) до исследования	0,94
IL-4 (сыворотка) после исследования / IL-13 (ротовая жидкость) до исследования	-0,87
IL-13 (сыворотка) к концу исследования / IL-13 (сыворотка) до исследования	0,88
IL-13 (сыворотка) к концу исследования / IL-13 (ротовая жидкость) до исследования	0,87
IL-13 (сыворотка) к концу исследования / IL-4 (сыворотка) к концу исследования	-0,89
IL-13 (сыворотка) к концу исследования / IL-4 (ротовая жидкость) до исследования	-0,93
IL-13 (сыворотка) к концу исследования / IL-4 (сыворотка) до исследования	-0,75
IL-4 (сыворотка) к концу исследования / IL-4 (сыворотка) до исследования	0,85
IL-4 (сыворотка) к концу исследования / IL-13 (сыворотка) до исследования	-0,89
Витамина D (25(OH)D) к концу исследования / витамин D (25(OH)D) до исследования	0,72

Как видно из приведённых корреляционных связей, уровень интерлейкинов в сыворотке крови положительно коррелирует с одноимёнными интерлейкинами в ротовой жидкости. Прямая положительная корреляционная связь прослеживается у интерлейкинов до и после формирования десенсибилизации или вторичной толерантности (рис.6.2.12).

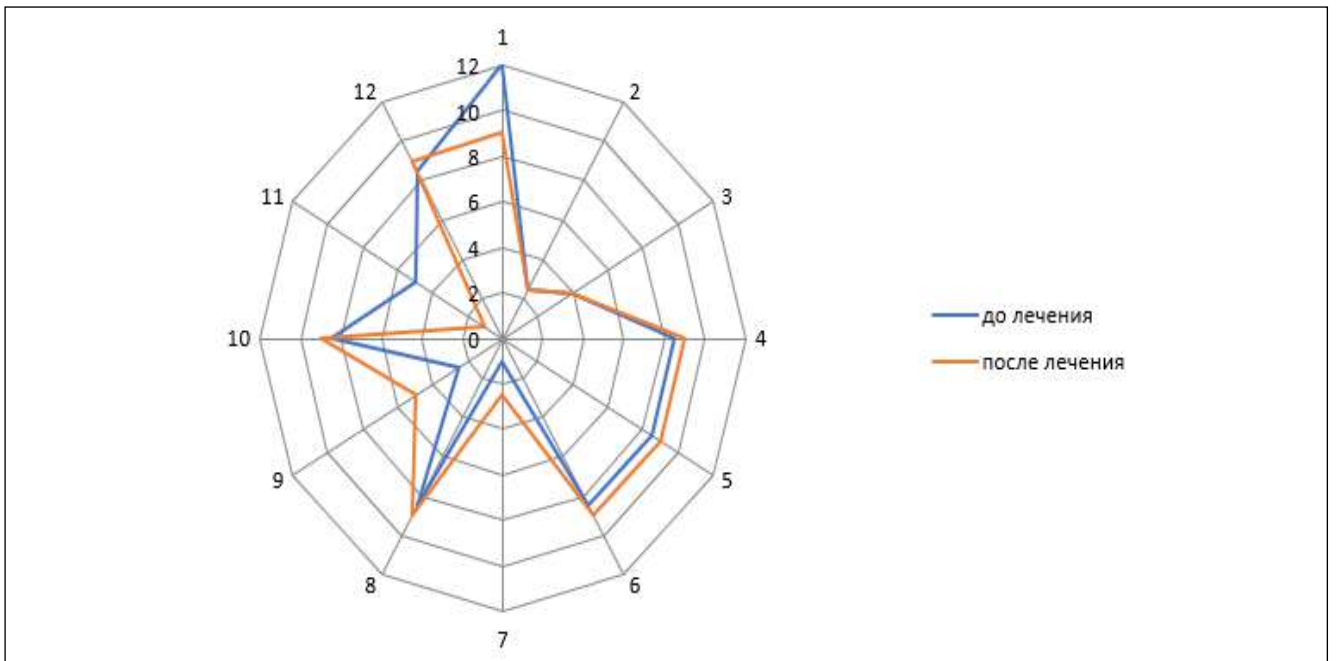


Рисунок 6.12 – Корреляционная связь, установленная при помощи рангового коэффициента Спирмена, между показателями IL-4 (сыворотка) на начало и к концу исследования, $r=0,85$ ($p<0,05$).

Отрицательные корреляционные связи до и после лечения установлены между IL-4 и IL-13, как в ротовой жидкости, так и сыворотке крови.

Резюме

Таким образом, до начала исследования 88,16% детей из группы с системными проявлениями ПА имели острые аллергические реакции на БКМ (чаще – ПАН, реже – крапивница и ангиоотёки), и за 36 месяцев активного формирования вторичной толерантности у 39,47% ($n=30$) пациентов удалось сформировать частичную и у 26,32% ($n=20$) полную толерантность к БКМ ($p=0,000$). На момент инициации исследования ($n=40$) 52,63% больных имели острые аллергические реакции на куриное яйцо (чаще крапивница и ангиоотёки, реже – ПАН), а после 3-х лет формирования десенсибилизации у 28,95% пациентов удалось добиться частичной ($n=22$), а у 3,95% ($n=3$) пациентов полной переносимости куриного яйца ($p=0,000$). Из 11,84% ($n=9$) пациентов, реагирующих на глютен в начале, сформировали толерантность все ($p=0,040$).

При формировании толерантности под врачебным контролем не происходило ухудшения клинического состояния пациентов. Напротив, потребность в препаратах первой помощи достоверно снизилась: в β_2 -агонистах на 23,39% ($p=0,005$), в системных ГКС на 59,22% ($p=0,000$), в эпинефрине на 11,84% ($p=0,040$). Достоверно уменьшилось использование базисных препаратов БА и АР: интраназальных ГКС на 14,47% ($p=0,035$), ингаляционных ГКС на 25,00% ($p=0,003$), это доказывает, что активное формирование вторичной толерантности у пациентов с ПАН (с исключением у них причинно-значимых аллергенов на начальном этапе не менее чем на 12 месяцев, а потом расширение рациона питания с учётом молекул аллергенов и

степени сенсibilизации ребёнка), может быть эффективным и безопасным для пациентов. Было показано, что добавление в терапию омализумаба способствует снижению риска возникновения новых системных реакций.

Выявление всех неустановленных ранее аллергенов-анафилактогенов у пациентов с системными реакциями на пищу необходимо. Это поможет минимизировать возможные риски новых системных реакций. Показано, что участие врача в составлении рациона питания у полисенсibilизированного с множественной ПА пациента имеет важное терапевтическое значение, а использования аминокислотной смеси, как источника макро- и микронутриентов создает все условия для нормального роста и развития ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что аллергические заболевания формируются в детстве, и, зачастую, остаются с человеком всю его взрослую жизнь [118; 287; 349]. Чем тяжелее протекает аллергический процесс, тем меньше вероятность возникновения ремиссии и выздоровления пациента [143].

Пищевая аллергия (ПА) имеет высокую этиологическую и клиническую значимость в инициации, персистировании и прогрессировании хронических аллергических заболеваний, таких как атопический дерматит (АтД) и атопическая бронхиальная астма (БА) [12, 50; 236]. Кроме того, известно, что пищевые аллергены нередко становятся триггерами немедленных острых локальных [371], а в некоторых случаях, и тяжёлых системных реакций [216] у детей и взрослых, что обуславливает необходимость оказания больным экстренной квалифицированной медицинской помощи в любое время суток и в любом месте [189]. Таким образом, острые проявления ПА становятся серьёзным испытанием для самого пациента, его семьи, медицинских организаций отдельно взятого территориального образования и системы здравоохранения страны в целом [72]. Важность изучения свойств и характеристик пищевых продуктов, как аллергенов, с прицельным анализом пищевого рациона и национальных традиций, значимых для конкретной местности и территории, вызвана необходимостью разработки профилактических мероприятий, направленных на снижение числа острых и жизнеугрожающих эпизодов ПА в конкретно взятом городе, регионе и государстве.

Целью настоящего исследования стало: 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.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – академик РАН, проф., д.м.н. О.П. Ковтун). Набор клинического материала осуществлялся в период с 2017 по 2020 гг. на базе государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Детская городская поликлиника №13» г. Екатеринбурга (ГАУЗ СО «ДГП№13»), главный врач - к.м.н. С.С. Аверьянова.

Лабораторные исследования проводились в ГАУЗ СО «ДГП№13» (зав. лабораторией Е.Н. Сиражева), в Центральной научно-исследовательской лаборатории в отделе общей патологии (главный научный сотрудник – д.м.н., проф. В.В. Базарный) ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, в ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр город Екатеринбург» (главный врач – д.м.н., проф. Я.Б.Бейкин). Компонентная диагностика аллергии на «Молочном чипе» (Milk Allergen Micro-Array (МАМА), ISAC, 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) под руководством д.м.н., профессора Рудольфа Валенты (основание – «Соглашение между ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России с Медицинским университетом г. Вены» от 12.02.2016). Протокол и дизайн исследования были одобрены Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России 15 декабря 2017 г. Все законные представители детей подписали информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Получено информированное согласие от родителей на размещение результатов обследований и фотографий пациентов без указания личных данных в клинических примерах.

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



Рисунок 1 – Дизайн исследования.

В рамках проведения научной работы и в соответствии с задачами исследования были использованы сплошные и выборочные методы формирования статистической совокупности, а также комплекс методов исследований: библиографический, эпидемиологический, клинический, клинико-статистический, экспертный и сравнительные анализы, а также статистические методы, позволяющие всесторонне проанализировать изучаемую проблему.

Для установления распространенности пищевой гиперчувствительности и пищевой анафилаксии (ПАН) в детской популяции города Екатеринбурга на I этапе проводилось анкетирование родителей детей в возрасте от 2 до 17 лет обоих полов в образовательных учреждениях (дошкольные учреждения и школы/гимназии). В основу разработанной анкеты был положен переведенный на русский язык опросник ISAAC [222]. Анкета содержала 17 вопросов, включавших вопросы по пищевой гиперчувствительности и ПА/ПАН, а также

анамнестические сведения, касающиеся симптоматики аллергических заболеваний у детей [Приложение А]. Анкета была утверждена главным внештатным специалистом аллергологом – иммунологом МЗ СО и МЗ РФ в Уральском федеральном округе, член-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук, профессором Бельтюковым Е.К. и представлена в отдел образования г. Екатеринбурга.

Детские образовательные учреждения (детские сады-школы, школы/гимназии) выбирались методом случайной выборки и охватывали разные районы г. Екатеринбурга. Опрос-анкетирование родителей проводился анонимно на добровольной основе. В анкетах-опросниках родители указывали только те симптомы, которые возникали у детей на фоне соматического здоровья при нормальной температуре тела. Не учитывались симптомы в период острых респираторных вирусных и бактериальных инфекций, при наличии катаральных явлений у ребенка, в момент инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта и кожи.

Анкетирование было проведено в 2019 году (n=5000) и закончено в январе 2020 года. Из пяти тысяч анкет вернулась 2461 заполненная анкета, 61 анкета была заполнена некорректно и выбыла из дальнейшего анализа. В результате обработки 2400 анкет были получены данные по распространённости пищевой гиперчувствительности и ПАН у детей г. Екатеринбурга. По данным официальной статистики (МЗ Свердловской области) 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 Екатеринбурга.

Проведенный анализ показал, что распространенность пищевой гиперчувствительности и ПАН в детской популяции г. Екатеринбурга отличаются. Различную гиперчувствительность к еде у своих детей отметили 21,79% респондентов, в то время как анафилактические реакции на продукты прослеживались у 0,96 % детей. Таким образом, ~ у 3043 детей города можно прогнозировать высокую вероятность развития тяжёлых системных реакций на пищу.

Анафилактические реакции на отдельные продукты были установлены: на коровье молоко – у 0,3% детей (при экстраполировании на всю детскую популяцию анафилактические реакции на коровье молоко, вероятно, могут быть ~ у 951 человека из 317 тысяч детского населения г. Екатеринбурга); 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 мёд – у 0,04% детей; на рис – у 0,04% (~ у 127 детей); на горох – у 0,04% (~ у 127 детей). Другие продукты, как триггеры ПАН у детей г. Екатеринбурга, по данным анкет оказались менее значимы, поэтому реакции на них могут наблюдаться только у единичного числа детей.

Из детей, переносивших ПАН, единичный эпизод имел место у 21,73% детей, остальные дети переносили по два (13,04%), три (4,31%), четыре (8,70%), пять (13,4%) и более (38,82%)

случаев системных реакций на причинно-значимые продукты. По информации, полученной от родителей, вызов СМП осуществлялся в момент острой аллергической реакции в 89% случаев, количество вызовов СМП составило в среднем 1,6 раз в год на каждого из детей. Тяжесть системных аллергических реакций у детей была обусловлена наличием у них atopических заболеваний, в первую очередь БА. Ранее у 82,61% детей, переносивших ПАН, врачами амбулаторного звена уже были установлены atopические заболевания: БА у 52,17%, рецидивирующая аллергическая крапивница - у 65,22%, АР - у 69,57%, АтД - у 26,09%. Большинство из этих детей имели два и более atopических заболеваний.

Таким образом, по данным анкетирования было установлено, что распространенность пищевой гиперчувствительности у детей г. Екатеринбурга составляет 21,79%, а распространенность ПАН - 0,96%. Анафилаксия наиболее часто развивается на БКМ (0,3%), на куриное яйцо (0,12%) и фрукты (0,12%). Установлено, что atopические заболевания имеются у 82,61% детей с ПАН, а тяжесть симптомов обусловлена наличием у ребенка БА. Выезд врачей СМП требуется в 89% случаев ПАН, количество вызовов СМП в среднем оставляет 1,6 раз в год на каждого из детей.

Для изучения клинко-патогенетических основ формирования острых локальных и системных проявлений ПА и возможности их прогнозирования нами проведен клинический отбор пациентов, имеющих в анамнезе острые симптомы аллергии на пищу. С этой целью на II-ом этапе проходило формирование групп детей для исследования, включавшее ряд последовательных шагов (рис.2):



Рисунок 2 – Клинический отбор пациентов и формирование групп.

Шаг 1. На базе аллергологического кабинета в ГАУЗ СО «ДГП№13» было проконсультировано 1115 пациентов с различными аллергическими заболеваниями. Всем

пациентам (n=1115) проводились: сбор общеклинического и аллергологического анамнезов, физикальный осмотр, интерпретация имеющихся в картах детей «История развития ребенка» ф.112/у и сделанных ранее лабораторных и функциональных исследований для установления аллергических заболеваний у пациента и симптомов острой ПА с последующим решением вопроса о возможности проведения аллергологического обследования методом кожных проб (прик-теста) с различными лечебными диагностикумами (пищевые и респираторные). Пациенты, не имеющие аллергических симптомов и аллергических заболеваний, из дальнейшего клинического отбора выбывали.

Шаг 2. Аллергологическое тестирование *in vivo* (прик-тесты) с различными лечебными диагностикумами выполнено у 709 пациентов. Кожный тест на аллерген определялся как «положительный» при наличии папулы более чем 3 мм в сравнении с «отрицательным» контролем (физиологическим раствором) при «положительной» реакции с 0,01% гистамином.

Шаг 3. Детям младенческого возраста, а также тем больным, которые имели ПАН в анамнезе, симптомы обострения аллергических заболеваний на момент осмотра, детям с неврологическими симптомами или признаками нарушения психики, аллергологические тесты *in vivo* не проводились (n=406). При наличии у больных клинических проявлений ПАН на пищу, купировавшихся ГКС или эпинефрином, пациенты направлялись на лабораторное исследование для выявления специфических IgE к пищевым аллергенам методом *in vitro* (n=96).

Шаг 4. После проведения прик-теста были отобраны 327 человек, имевших клинические симптомы сезонной респираторной аллергии на березу с подтвержденной прик-тестом сенсibilизацией. Большая часть этих больных (n=222; 67,89%) имели острые локальные проявления ПА в виде орального аллергического синдрома (ОАС): зуд и жжение слизистой оболочки полости рта, ангиоотек губ, языка, мягкого неба, глотки, зачастую сопровождаемые чувством зуда и покалывания в ушах на косточковые фрукты, а меньшая часть пациентов (n=105; 32,11%) ни локальных, ни системных проявлений ПА не имела.

Шаг 5. Пациенты с установленной прик-тестами сенсibilизацией к березе (n=327), также как и дети с историей ПАН, которым тесты *in vivo* не проводились (n=96), были направлены в лабораторию для проведения компонентной диагностики методом ImmunoCAP, (Phadia AB, Uppsala, Швеция) для выявления сенсibilизации к молекуле (-ам), ответственной (-ым) за возникновение острых аллергических реакций на пищевые аллергены.

Шаг 6. После получения результатов лабораторного аллергологического обследования истинная сенсibilизация к березе (повышенный уровень специфических IgE к мажорной молекуле березы Bet v1) была подтверждена в большом проценте случаев (n=243): с проявлениями локальной ПА (n=170) и без симптомов ПА (n=73).

В основную группу 1 с локальными проявлениями ПА вошли дети (n=134), которые соответствовали критериям включения: дети всех возрастов, имеющие в анамнезе острые клинические проявления перекрестной ПА (ОАС) и сезонную пыльцевую аллергию на берёзу, подтвержденную положительными тестами *in vivo* и наличием sIgE к Bet v1, и имеющие добровольное информированное согласие законного представителя на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Группу сравнения (n=50) составили дети, которые не имели острых локальных и системных проявлений ПА, но соответствовали критериям включения: дети всех возрастов, имеющие сезонную пыльцевую аллергию на берёзу, подтвержденную положительными тестами *in vivo* и наличием sIgE к Bet v1, и имеющие добровольное информированное согласие законного представителя на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Повышенный уровень sIgE к пищевому (-ым) аллергену (-ам), подтвержденный клинической историей системной реакции на данные продукт (-ы), был установлен у 76 человек из обследованных 96 больных. Эти пациенты вошли в основную группу 2 с системными проявлениями ПА (n=76) и соответствовали следующим критериям включения: дети всех возрастов, имеющие в анамнезе острые системные проявления ПА с подтвержденной atopической природой реакций на причинно-значимый аллерген (наличие повышенного уровня sIgE) и добровольное информированное согласие законного представителя на участие в исследовании и обработку персональных данных. Пациенты (n=20), у которых sIgE к пищевым аллергенам не были установлены, в исследование включены не были.

В результате отбора пациентов были сформированы группы исследования:

- **первая основная группа с ОАС (n=134)**, 75 мальчиков и 59 девочек в возрасте от 5 до 16 лет, средний возраст – $7,18 \pm 2,52$ лет, имевшие локальные оральные симптомы на различные фрукты, овощи, орехи с подтвержденной респираторной аллергией и сенсibilизацией к молекуле березы (Bet v1).

- **группу сравнения составили пациенты (n=50)**, 35 мальчиков и 15 девочек в возрасте от 5 до 16 лет, средний возраст – $7,84 \pm 2,26$ лет с подтвержденной респираторной аллергией и сенсibilизацией к молекуле березы (Bet v1), не имеющие ОАС и системной ПА.

- **вторая основная группа (n=76)**, 45 мальчиков и 31 девочка в возрасте от 6 месяцев до 16 лет, средний возраст – $5,12 \pm 3,74$ лет, имевшие в анамнезе эпизоды ПАН.

Наличие в анамнезе острых аллергических реакций к пище, подтвержденные IgE антителами, определялись, если старт симптомов, включая, зуд и отек слизистой полости рта (оральный аллергический синдром), периоральный дерматит, крапивницу, ангионевротический отек, хрипы, симптомы бронхообструкции, рвоту или спазмы в животе, гипотензию, происходил не позднее 2 часов после приема причинно-значимой пищи.

Критериями не включения в исследование стали:

- возраст пациентов старше 18 лет;
- дети без подтверждения 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 массами тела;
- 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 (первичными иммунодефицитами);
- дети, родители которых отказались от участия в исследовании.

На III-ем этапе исследования изучались клиничко-патогенетические основы формирования острых локальных и системных проявлений ПА, устанавливались возможности их прогнозирования в сформированных группах (n=260). Обследование детей проходило в соответствии с поставленными в исследовании задачами и представлено на рисунке (рис.3).

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
Общеклинические лабораторные исследования		
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, ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости, УЗИ желудка и пищевода, УЗИ почек, УЗИ щитовидной железы, ФВД с бронхолитической пробой (по показаниям)	260	780
Аллергологические и иммунологические исследования		
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

Рисунок 3 – Объем и виды исследований.

В ходе углубленного анализа первичной документации «Истории развития ребенка» ф.112/у, анкетирования и интервьюирования родителей были изучены причины, которые способствуют формированию локальной и системной ПА у детей и время их возникновения. Изучались наследственные факторы (наличие БА, АтД, АР у родителей, взрослых родственников и сибсов), анализировались сведения о родительском здоровье на момент рождения ребенка, данные акушерско-гинекологического анамнеза, течение беременности и

родов у матерей, в раннем и позднем неонатальном периодах сравнивались антропометрические показатели и состояние новорожденных, на первом году жизни изучались характер вскармливания, наличие симптомов АтД и гастроинтестинальной пищевой аллергии (ГПА), последовательность и сроки введения прикормов и их переносимость, а также переносимость продуктов, физическое развитие и состояния здоровья ребенка вплоть до момента настоящего наблюдения. В процессе сбора информации и в процессе работы изучались симптомы основного, сопутствующих и фоновых заболеваний во времени и в динамике, учитывалась назначаемая терапия и её эффективность, число вызовов СМП и госпитализаций. Для получения достоверных различий дети из группы с локальными проявлениями ПА (n=134) сравнивались с пациентами из группы сравнения (n=50), а дети из группы с системными проявлениями ПА (n=76) сравнивались с пациентами из группы с локальными проявлениями (n=134).

У всех пациентов из группы с **локальными** проявлениями ПА (n=134) регистрировались жалобы на возникновение проявлений ОАС: зуд и/или покалывающая боль слизистой оболочки полости рта (100%), внезапно начинающийся отёк губ, языка, мягкого нёба и глотки (34,33%), сопровождаемые ощущением «комка в горле» (22,39%) или зудом в ушах (10,45%), дисфонией (10,45%) при употреблении свежих овощей (морковь, помидор, сельдерей), фруктов (яблоко, персик, вишня, черешня, груша и др.) или орехов (фундук). Локальные симптомы (ОАС) возникали в момент употребления перечисленной выше растительной пищи или спустя 5-10 минут после контакта овоща/фрукта/орехов со слизистой оболочкой полости рта и, как правило, самостоятельно купировались. У 84,21% (n=64) пациентов отмечались эпизоды выраженного ангиоотека слизистой оболочки полости рта, требовавшие приёма антигистаминных препаратов, а у 15,79% (n=12) и вызова бригады СМП. Известно, что локальные проявления в полости рта на пищевые растительные продукты, как правило, возникают у пациентов в результате их первичной сенсибилизации к ингаляционным растительным аллергенам усиливаются при росте сенсибилизации [181].

После установления достоверных различий с группой сравнения ($p < 0,05$) на основании результатов общеклинических, аллергологических и иммунологических обследований и сведений, полученных от родителей, данных из «Истории развития ребенка» ф.112/у, был составлен клинический «портрет» пациента с локальными проявлениями перекрестной ПА. 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 (52,99% против 34,00%, $p = 0,033$) и высокую сенсибилизацию к β -лактоглобулину коровьего молока ($p = 0,049$),

необходимость введения смесей высокого гидролиза белков (17,16% против 4,00%, $p=0,038$), реакции непереносимости на свежие фрукты (50,74% против 24,00%, $p=0,002$) и яблоки (35,07% против 14,00%, $p=0,009$) в раннем детском периоде жизни, далее реакции на орехи (20,15% против 6,00%, $p=0,024$), недостаточная 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%, $p=0,038$). Далее было рассчитано отношение шансов (ОШ) формирования у пациента локальных проявлений ПА (исследовались дети обеих сравниваемых групп ($n=210$), 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 изученные факторы прямой статистически значимой связи на формирование локальных проявлений ПА не имели.

Проведённое аллергологическое обследование на мультиплексной панели (ISAC-112) подтвердило 100% сенсibilизацию детей с ОАС к мажорному аллергену березы (Bet v1) и наличие у них сенсibilизации к PR-10 протеинам растительных и пищевых аллергенов. Было показано, что дети с ОАС быстрее формировали поливалентную сенсibilизацию, чем дети из группы сравнения (68,00% против 19,00%, $p=0,001$). Установлено, что 25,37% ($n=34$) пациентов из группы с ОАС имели клинические симптомы, сопровождавшиеся ангиоотёком ротовой полости и крапивницей и были сенсibilизированы не к PR-10 протеинам, а к белкам запаса грецкого ореха (Jug r2, $p=0,01$), арахиса (Ara h2, $p=0,01$), к цистеинпротеазе и кивеллину киви или к белкам переносчикам липидов (nsLTP). Дети с локальными проявлениями ПА, чем дети группы сравнения, формировали сенсibilизацию к главным специфическим компонентам ингаляционных аллергенов, и в первую очередь к утероглобину кошки (Fel d1) (65,0%, $p=0,001$), что подтверждается анамнезом заболевания детей.

Было установлено, что дети с ОАС имели базовой уровень триптазы достоверно выше, чем дети из группы сравнения ($p=0,023$). Локальные симптомы у детей с ОАС формировались на фоне снижения относительного ($p=0,001$) и абсолютного количества ($p=0,016$) CD3+CD8+ лимфоцитов в сыворотке крови. 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 сыворотки крови ($r=0,72$, $p<0,05$). Таким образом, у детей с локальными симптомами ПА, на фоне имеющегося T2 воспаления, могут возникать гораздо более тяжёлые для ребенка последствия из-за системной активации цитокинов и медиаторов аллергии (IL-4, триптазы и эозинофильного катионного белка).

Корреляционный анализ между молекулами ISAC-112 внутри группы детей с ОАС выявил высокие положительные связи между PR-10 протеинами: между молекулой фундука (Cor a1.0401, ISU-E) с молекулой пыльцы орешника (Cor a1.0101, ISU-E) ($r=0,71$, $p < 0,05$), с молекулой арахиса (Ara h8, ISU-E) ($r=0,75$, $p < 0,05$) и с молекулой персика (Pru p1, ISU-E) ($r=0,76$, $p < 0,05$); между молекулой персика (Pru p1, ISU-E) с молекулой пыльцы орешника (rCor a 1 0101, ISU-E) ($r=0,86$, $p < 0,05$); между молекулой соевых бобов (Gly m4, ISU-E) с молекулой арахиса (Ara h8, ISU-E) ($r=0,71$, $p < 0,05$) и с молекулой пыльцы орешника (Cor a1.0101, ISU-E) ($r=0,75$, $p < 0,05$), что полностью согласуется с ранее установленными взаимосвязями [74]. Кроме того, высокие корреляционные связи внутри группы детей с ОАС были установлены между молекулами белков запаса арахиса (Ara h1, ISU-E и Ara h6, ISU-E ($r=1,00$, $p < 0,05$) и между Ara h2, ISU-E и Ara h6, ISU-E ($r=0,73$, $p < 0,05$)), что подтверждает ранее опубликованные данные [74].

На основании представленных выше данных было рассчитано линейное уравнение регрессии «Вероятности формирования орального аллергического синдрома» (1) с эффективностью математической модели прогноза 90,0%. При решающем правиле $Y < 0,6$, когда у ребенка с высокой вероятностью можно прогнозировать развитие орального аллергического синдрома:

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

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).

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

Далее были изучены клиничко-патогенетические основы формирования **системных** проявлений ПА. Симптомы ПАН включали в себя крапивницу (74%), ангиоотёки слизистых оболочек и кожи (78%), проявления бронхоспазма (50%), рвоту (39%), профузную ринорею (28%), симптомы со стороны нервной (16%) и сердечно-сосудистой систем (15%) организма. У некоторых детей в момент ПАН кожных симптомов не возникало совсем (22%), а анафилаксия проявлялась симптомами поражения нервной и пищеварительной систем, и жизнеугрожающими нарушениями со стороны бронхолёгочной и сердечно-сосудистой систем организма.

На основании анализа данных, полученных от родителей, исследований и выписок из «Истории развития ребенка» ф.112/у, результатов общеклинических, аллергологических и иммунологических обследований при достоверных различиях ($p < 0,05$) по сравнению с детьми

из группы с локальными проявлениями ПА была сформулирована характеристика пациентов с системными реакциями на пищу в анамнезе.

В отличие от детей с локальными проявлениями ПА дети с системными проявлениями (ПАН) имели ряд характерных особенностей: 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%, $p=0,010$); дети 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%, $\chi^2=40,92$, $p=0,000$), даже 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%, $p=0,002$); в течение первого года жизни отмечались острые аллергические реакции (68,32% против 14,92%, $\chi^2=6,24$, $p=0,00001$), распространённый атопический дерматит со среднетяжёлым течением (23,68% против 11,19%, $\chi^2 = 14,31$, $p=0,028$), проявления ГПА (76,32% против 43,28%, $p=0,0001$), АБКМ (96,05% против 52,99%, $p=0,0001$), что требовало введения не только смесей высокого гидролиза (ВГС) сывороточных белков (6,58%, $p=0,050$) и казеина (11,84% против 1,49%, $p=0,002$), но и аминокислотных формул (35,53% против 0,75%, $p=0,00001$); к концу первого года дети быстро формировали аллергию на куриное яйцо (52,63% против 23,68%, $p=0,0001$). В дальнейшем дети с системными проявлениями ПА достоверно чаще, чем дети с локальными проявлениями ПА, формировали более трёх аллергических заболеваний (100%, $p=0,0000$), развивали рецидивирующую аллергическую крапивницу (78,95% против 28,36% $p=0,0000$), 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 ($p=0,0001$), бронхиальной астмы 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%, $p=0,0001$), заболеваемость острыми бронхитами с бронхообструктивным синдромом повторяющиеся эпизоды (63,16% против 20,15%, $p=0,0001$) и внебольничной пневмонией (13,16% против

2,99%, $p=0,008$). Данные заболевания свидетельствуют о снижении провоспалительной защиты системы мукозального иммунитета слизистой оболочки нижних и верхних дыхательных путей (NALT и BALT) у детей с системными проявлениями ПА. Дисфункция мукозального иммунитета способствует развитию не только инфекционно-воспалительных заболеваний носоглотки и бронхолёгочной системы, но и формированию более тяжёлых форм респираторной и пищевой аллергии.

После изучения анамнеза пациентов, клинических симптомов в динамике было рассчитано отношение шансов (ОШ) формирования у пациента 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 многие другие, прямой статистически значимой связи на формирование ПАН не имели.

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. 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 ($p=0,0001$) 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 об имеющемся дисбалансе в иммунной системе у больных с системными проявлениями ПА: активности клеточного звена врождённого иммунитета (большее число лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов) и снижении гуморального звена (адаптивного иммунитета). Безусловно, разбалансировке способствует увеличение числа клеток (лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов), а также тромбоцитов в крови и тканях, которое происходит под влиянием цитокинов, хемокинов и фактора активации тромбоцитов (platelet-activating factor, PAF),

участвующих в реакциях немедленного типа у пациентов с IgE-опосредованными аллергическими заболеваниями при T2 типе воспаления [276; 366]. Обнаруженные высокие уровни эозинофильного катионного белка в сыворотке крови у детей с системными проявлениями ПА ($p < 0,05$) свидетельствуют о важной роли эозинофилов при атопии. Найденная высокая корреляционная связь между эотаксином в ротовой жидкости и триптазой сыворотки крови ($r = 0,77$, $p < 0,05$) у детей с системными проявлениями ПА доказывает важную роль слизистой оболочки ротовой полости в инициации системных реакций. Высокая корреляционная связь между эозинофилами крови (мкл) с IL-4 в сыворотке крови ($r = 0,71$, $p < 0,05$) согласуется с имеющимися данными о T2 типе аллергического воспаления при симптомах ПАН у детей.

После проведения аллергологического обследования было установлено, что пациенты с системными проявлениями ПА достоверно чаще, чем пациенты с ОАС, полисенсibilизированы – 92,11% против 68,00% ($p = 0,0001$). Наиболее часто (в 52,63% случаев ($n = 40$)) пациенты переносят ПАН по причине высокой гиперчувствительности к коровьему молоку (ImmunoCap) ($p = 0,018$) и к его отдельным молекулам (в первую очередь к α -лактальбумину), выявляемых компонентной диагностикой, как на одиночных ($p = 0,041$), так и на мультиплексных панелях ($p = 0,0001$) при суммарных значениях sIgE к молочным аллергенам и их пептидам на панели «Milk Allergen Micro-Array (MAMA)» (ISAC, ImmunoCAP) у детей с ПАН от 2,0 до 346,0 kUA/l при референсных значениях равных нулю - 0,00 kUA/l ($p = 0,0001$). В ранее проведённом отечественном исследовании было показано, что при обследовании детей, перенёвших анафилаксию на БКМ, сенсibilизация к молочным протеинам выявлялась у всех пациентов [17; 18], что полностью согласуется с нашими данными.

Корреляционный анализ, проведённый внутри группы детей с системными проявлениями ПА, между молекулами ISAC-112 (ISU-E) выявил высокие по шкале Чеддока положительные корреляционные связи между молекулой казеина (Bos d8) и молекулой β -лактоглобулина (Bos d5) ($r = 0,78$, $p < 0,05$). Опубликованные данные литературы свидетельствуют, что дети с одновременной сенсibilизацией к казеину и к сывороточным белкам имеют высокий риск развития ПАН и склонны к длительной персистирующей аллергии [142; 143], что подтверждается нашим исследованием. Были установлены высокие корреляционные связи между молекулой бычьего сывороточного альбумина (Bos d6) и 1) молекулой сывороточного альбумина кошки (Fel d2), ($r = 0,80$, $p < 0,05$), 2) молекулой сывороточного альбумина собаки (Can f3) ($r = 0,77$, $p < 0,05$), что подтверждает факт, ранее отмеченный в позиционном документе [74].

Вторым продуктом по частоте инициации острых аллергических реакций после БКМ у детей из группы с ПАН стало куриное яйцо (у 36,84% ($n = 28$) больных) с доказанной

клинически значимой сенсibilизацией к Gal d1 и/или Gal d2. По данным литературы, наличие sIgE к Gal d1 выше, чем 1,46 kUA/l свидетельствует о высоком риске развития ПАН на куриное яйцо [363].

Системные реакции на рыбу установлены у 15,79% (n=12) пациентов с ПАН и были подтверждены повышением sIgE к Gad c1 у этих пациентов. До настоящего времени точные данные по пороговым дозам к аллергену рыбы, способные вызвать ПАН, отсутствуют, однако известно, что проглатывание даже мельчайшего количества рыбы для гиперчувствительных пациентов, сенсibilизированных к Gad c1, может закончиться фатальным исходом [178].

Грецкий орех был повинен в системных реакциях у 10,52% пациентов с сенсibilизацией к Jug r1, Jug r2, Jug r3. Ранее Jug r1 был заявлен, как главный аллерген грецкого ореха и предиктор ПАН [135]. Молекулы грецкого ореха (Jug r1 и Jug r2) продемонстрировали высокую положительную статистически значимую корреляционную связь между собой, ($r=0,94$, $p < 0,05$). Кроме того, молекула грецкого ореха (Jug r3) показала высокие положительные корреляционные связи с молекулой персика (Pru p3), ($r=0,87$, $p < 0,05$), с молекулой арахиса (Ara h9), ($r=0,73$, $p < 0,05$), с молекулой платана (Pla a3) ($r=0,73$, $p < 0,05$) и с молекулой полыни (Art v3) ($r=0,73$, $p < 0,05$), относящихся к LTP, что полностью согласуется с экспертным мнением [74; 269; 271].

ПАН у детей, проживающих в г. Екатеринбурге, развивалась также по вине арахиса у 9,21% (n=7) пациентов с сенсibilизацией к Ara h1, Ara h2, Ara h3, или к Ara h6. Была установлена высокая положительная корреляционная связь между молекулами арахиса, относящимся к белкам запаса: Ara h2 и Ara h6 ($r=0,77$, $p < 0,05$), а также между Ara h3 и 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 [302]. Кроме того, повышенные sIgE к Ara h 2 и Ara h 6 являются предикторами тяжелых системных реакций на арахис, требующих лечения адреналином [102].

Описанные выше клиничко-лабораторные данные легли в основу линейного уравнения регрессии (2), позволяющего в 90% случаев прогнозировать формирование системных проявлений ПА. При решающем правиле $Y \geq 0,35$ у ребенка с высокой степенью вероятности можно прогнозировать формирование тяжелой пищевой аллергии:

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

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).

Представленные результаты позволили разработать программу для ЭВМ «Оценка вероятности развития тяжёлой пищевой аллергии», свидетельство о государственной регистрации которой было получено 18 ноября 2022 года (№22022682134).

Таким образом, нами установлены клиничко-патогенетические основы системных проявлений ПА и получено уравнение прогноза формирования тяжёлой пищевой аллергии. Как следует из выше приведённых данных именно симптомы АтД и аллергические реакции на молочные протеины, протекавшие по немедленному типу и проявлявшиеся клинически выраженными симптомами, становились основой для дальнейшего формирования ГПА, БА, АР, поливалентной сенсibilизации и множественной ПА с эпизодами ПАН.

На VI-м этапе исследования, принимая во внимание выраженность клинических проявлений и степень сенсibilизации к конкретным молекулам пищевых аллергенов, ставилась задача разработки сбалансированной индивидуальной элиминационной диеты для каждого пациента и преодоление персистирующей ПА. Для снижения числа острых реакций, а также для более быстрого формирования вторичной толерантности и десенсibilизации к пище, кроме элиминации причинно-значимого аллергена в группах проводилась этиотропная терапия, направленная на снижение выраженности симптомов локальных проявлений ПА у детей (n=184).

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» (Stallergenes, Франция. Группой сравнения по-прежнему были дети без симптомов ОАС (n=50), которым также был проведен полный трёхлетний курс АСИТ, поскольку они, также как и основная группа 1, имели симптомы респираторной аллергии в сезон цветения берёзы.

На этапе обследования было доказано, что главной причиной возникновения локальных проявлений ПА являлась сенсibilизация к PR-10 протеинам фруктов, овощей и орехов, имеющих перекрестно-реагирующие компоненты с мажорным аллергеном пыльцы берёзы (Bet v1). Лечение сублингвальным аллергеном «Staloral®» «Аллерген пыльцы берёзы» (Stallergenes, Франция) проводили предсезонно-сезонно в течение трёх лет подряд (2018, 2019, 2020) в соответствии с инструкцией производителя.

По окончании трёхлетнего курса АСИТ была показана высокая эффективность данного метода терапии на локальные симптомы перекрестной ПА у детей, сенсibilизированных к молекуле Bet v1. Установлено, что у 88,81% (n=119) пациентов удалось добиться формирования полной (с 0% на начало терапии до 34,32% к её окончанию, p=0,000) или частичной (с 11,19% на начало терапии до 54,49% к концу АСИТ, p=0,000) толерантности к свежим овощам и фруктам. Переносить яблоко стали 86,57%, орехи – 42,54%, грушу – 50,75%,

морковь – 38,81%, персик – 45,52%, вишню/черешню – 44,03% пациентов из группы с ОАС. Неполный эффект или отсутствие эффекта (11,19%) от АСИТ сублингвальным аллергеном наблюдались у детей с клинически значимой сенсibilизацией к белкам запаса орехов или белкам переносчикам липидов (LTP) орехов и фруктов, что полностью объясняется тем фактом, что ПА к белкам запаса и LTP персистирует всю жизнь и терапии в настоящее время пока не поддается [145; 199].

В обеих группах достоверно уменьшилась частота клинических симптомов сезонной респираторной аллергии, и достоверно снизилась потребность в медикаментозной терапии в сезон цветения. После АСИТ достоверно сократилось количество дней болезни в сезон цветения берёзы, как у детей в группе с ОАС ($n=134$) с $30,87 \pm 12,15$ дней до $7,72 \pm 6,17$ ($p=0,000$), так и в группе детей без ОАС ($n=50$) с $28,94 \pm 12,82$ дней до $7,70 \pm 7,09$ ($p=0,000$). В группе детей с ОАС потребность в антигистаминных препаратах сократилась со 100,00% до 77,00% пациентов ($p=0,000$), 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 12,000% ($p=0,000$), в β_2 -агонистах – с 35,00% до 4,00% ($p=0,000$). Аналогичное в процентном выражении снижение потребности в фармакотерапии было установлено и в группе сравнения ($p>0,05$). 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% эффективности принималось отсутствие клинических симптомов сезонной 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 ингаляционным аллергеном, стандартизированным по мажорному аллергену, способствует формированию вторичной толерантности к перекрестной растительной пище.

В соответствии с седьмой задачей исследования дети из группы с системными проявлениями ПА ($n=76$) брались на трёхлетнее динамическое врачебное наблюдении с применением персонального подхода к элиминации причинно-значимого аллергена с его

последующим введением для более быстрого формирования вторичной толерантности. На начало исследования 88,16% (n=67) детей из группы с системными проявлениями ПА имели острые аллергические реакции на БКМ (периоральный дерматит о. крапивница, ангиоотёки, ПАН), подтверждённые повышенным уровнем sIgE к молочным протеинам в сыворотке крови. Всем больным с АБКМ на первоначальном этапе рекомендовалась 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 по технологии приготовления или были добавлены и содержались в «скрытом» виде (выпечка, кондитерские и хлебо-булочные изделия, соусы, майонезы, варёные колбасы и сосиски и др.). Контрольные осмотры проводились ежеквартально, плановое общеклиническое и аллергологическое обследование проводилось не реже чем 1 раз в 6 месяцев, а по показаниям - чаще.

Через 18 месяцев безмолочной диеты были проведены повторные исследования на sIgE к БКМ, которые показали снижение уровней sIgE к аллергенам и пептидам коровьего молока и выявили детей, которым можно было 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, маффины, кексы, манники), по схемам, ранее предложенным для введения БКМ при других проявлениях АБКМ [106; 361]. 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 – с ВГС на сильно термически нагретые молочные протеины в составе выпечки.

Диета каждого пациента пересматривалась 1 раз в 3 месяца: оценивались клинические симптомы и переносимость введённых продуктов, соматическое состояние, физическое развитие ребенка и адекватность рациона питания возрасту 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, нарушение стула, ангиоотёки, крапивница) расширение рациона приостанавливалось, и схема введения БКМ видоизменялась. В течение последовательных 3-х лет при постоянном врачебном наблюдении и персонализированном подходе у 39,47% (n=30) пациентов удалось сформировать частичную (употребление БКМ в выпечке, творожные запеканки, некоторые кисломолочные продукты) и у 26,32% (n=20) полную толерантность к БКМ (p=0,000 и p=0,039, соответственно). Таким образом, у 65,79% (n=50) удалось снизить риск острых 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 гиперчувствительности как к сывороточной, так и к казеиновой фракциям молочных белков и продолжающихся персистирующих острых симптомах АБКМ при случайном попадании молочных пептидов и протеинов. Эффективность омализумаба (анти-IgE терапия) в лечении педиатрических пациентов была установлена при ПА зарубежными исследователями [234; 273; 297]. Нами был получен положительный опыт применения омализумаба и десенсибилизации одного пациента с ПАН к БКМ и БА. Ещё несколько пациентов, не способных сформировать толерантность к БКМ, планируются на данную терапию по достижению 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 реагировавших ранее, частичная (n=22) и полная (n=3) (p=0,000); к пшенице у 9 человек из 13 реагировавших (p=0,040). Также была сформирована толерантность к грече (n=1). Вторичная толерантность не способна появляться при истинной сенсibilизации к рыбе, кунжуту, киви, орехам, арахису [41, 182; 249].

Как правило, в процессе формирования вторичной 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 достоверно снизилась. Необходимость в β 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 уменьшилось использование базисных препаратов БА и АР: ингаляционных ГКС на 25,00% (с 59,21% до 34,21%, p=0,003), интраназальных ГКС 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, число вызовов СМП –176 и госпитализаций – 136, в том числе в ОРИТ – 32. За 36 месяцев активного ведения пациентов с системными проявлениями ПА 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 (p=0,000).

Представленные выше данные показывают, что активное формирование вторичной толерантности к продуктам питания у пациентов с ПАН возможно, и оно должно быть включено в программу диспансерного наблюдения за пациентом с ПАН. Однако, требуется исключение контакта с причинно-значимым аллергеном на начальном этапе не менее чем на 1 год с дальнейшим постепенным введением пищевого аллергена, если такая возможность будет установлена после проведения скрупулёзного изучения данных пациента: возраста, степени и

вида его сенсibilизации, природы аллергенных молекул, тяжести ранее перенесенных реакций, соматического состояния ребенка и наличия сопутствующих и фоновых заболеваний и многих других факторов. Введение продукта, ранее вызывавшего системные реакции, без учёта всех ко-факторов и провокаторов влечет за собой риск новых анафилаксий на причинно-значимый аллерген [305]. 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 атопические 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 (Ari 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 АтД, 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.

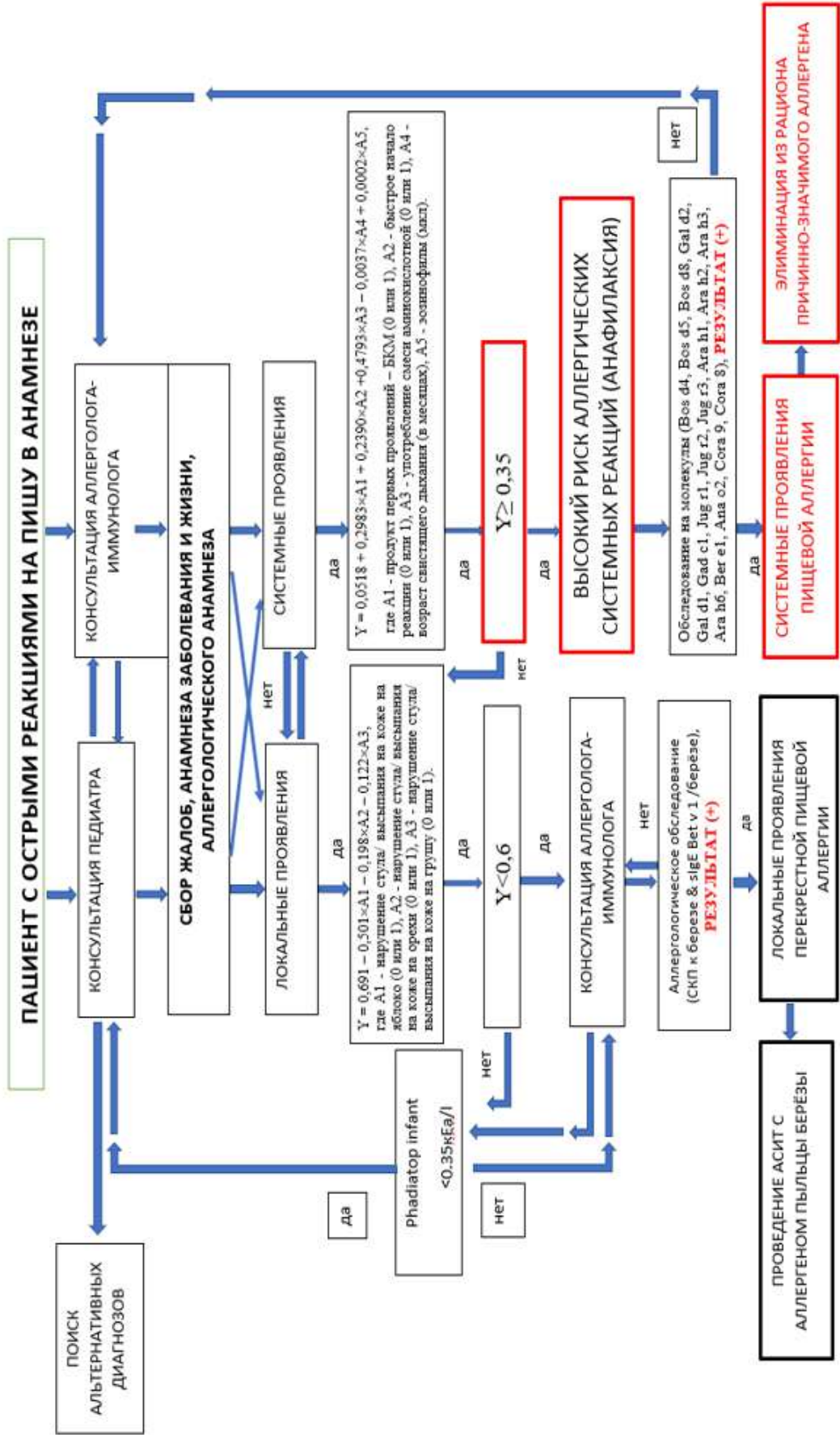
5. Компонентной аллергодиагностикой на мультиплексной панели показано, что системные реакции на пищевые продукты возникают у детей при наличии у них сенсibilизации к молочным протеинам (Bos d4, Bos d5, Bos d8) в 51,67% случаев, к куриному яйцу (Gal d2, Gal d1) - в 16,67%; к грецкому ореху (Jug r1, Jug 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 β 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, десенсibilизации 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 β 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.

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМИ РЕАКЦИЯМИ НА ПИЩУ В АНАМНЕЗЕ



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
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 сенсibilизацию 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, Ver 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 десенсibilизации к причинно-значимой пище начинать вводить в рацион питания ребенка сильно нагретый (до 180-220 С) продукт для быстрого формирования вторичной толерантности.

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
- TFH – фолликулярные Т-хелперы
- TH2 – клетки - Т-лимфоциты с фенотипом CD3+CD4+ (Т-хелперы)
- TLR – (toll-like receptor) – класс клеточных рецепторов
- TNF- α – фактор некроза опухоли альфа
- WAO – Всемирная аллергологическая организация
- WHO – Всемирная организация здравоохранения
- АБКМ – аллергия на белки коровьего молока
- АКС – аминокислотная смесь
- АР – аллергический ринит
- АСЕ – ангиотензин-превращающий фермент
- АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия
- АтД – атопический дерматит
- БА – бронхиальная астма
- БКМ – белки коровьего молока
- ВГС – высоко гидролизованная смесь
- 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 аллергическая сыпь

ОИТ – оральная иммунотерапия

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПА – пищевая аллергия

ПАН – пищевая анафилаксия

САК – сезонный аллергический конъюнктивит

САР – сезонный аллергический ринит

СЛИТ – сублингвальная иммунотерапия

СМП – скорая медицинская помощь

СРК – синдром раздражённого кишечника

Т-рег – Т-регуляторные лимфоциты

ФНК – функциональные нарушения кишечника

ЭКБ – эозинофильный катионный белок/протеин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике / С. Г. Макарова, Л. С. Намазова-Баранова, Е. А. Вишнева [и др.]. – DOI 10.15690/vramn.v70i1.1230 // Вестник РАМН. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 41–46.
2. Аллергический ринит : клинические рекомендации / разработчики Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов [и др.]. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1 – Дата публикации: 27.01.2021.
3. Аллергия к белкам коровьего молока : клинические рекомендации. – Москва, 2018. – URL: <https://clck.ru/34pB5d> (дата обращения: 21.06.2023). – Текст : электронный.
4. Аллергия у детей: от теории к практике : монография / Союз педиатров России, Научный центр здоровья детей РАМН. – Москва : Союз педиатров России, 2010-2011. – 668 с. – (Современная педиатрия: от теории-к практике). – ISBN 978-5-904753-06-1.
5. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.
6. Анафилаксия: диагностика, лечение и профилактика в свете современных международных и национальных рекомендаций. Часть I / Т. М. Соболенко, Н. Ю. Лескова, М. Р. Конорев, В. В. Шевцова // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2017. – № 5(57). – С. 46–52.
7. Анафилактический шок : клинические рекомендации / разработчики Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Общероссийская общественная организация "Федерация анестезиологов и реаниматологов". – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/263_1. – Дата публикации: 02.02.2021.
8. Атопический дерматит : клинические рекомендации / разработчики Общероссийская общественная организация "Российское общество дерматовенерологов и косметологов" [и др.]. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265_2. – Дата публикации: 26.08.2021.
9. Балаболкин, И. И. Пищевая аллергия у детей: современные аспекты патогенеза и подходы к терапии и профилактике / И. И. Балаболкин // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2013. – № 3. – С.36–46.

10. Блохин, Б. М. Основные принципы терапии системной анафилаксии и анафилактического шока у детей / Б. М. Блохин, К. Г. Каграманова // Трудный пациент. – 2010. – Т. 8, № 9. – С. 37–44.
11. Бронхиальная астма : клинические рекомендации / разработчики Российское респираторное общество [и др.]. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/tescomend/359_2. – Дата публикации: 23.06.2021.
12. Варламов, Е. Е. Взаимосвязь профиля сенсibilизации к белкам коровьего молока с тяжестью клинических манифестаций атопического дерматита и наличием множественной непереносимости пищевых белков у детей раннего возраста / Е. Е. Варламов, А. Н. Пампура, Т. С. Окуева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 36–38.
13. Варламов, Е. Е. Взаимосвязь сенсibilизации к пищевым аллергенам и тяжести атопического дерматита у детей раннего возраста / Е. Е. Варламов, Т. С. Окуева, А. Н. Пампура // Российский аллергологический журнал. – 2008. – № 5. – С. 19–24.
14. Возрастная эпидемиология распространенности антительного ответа у детей с пищевой аллергией / М. А. Сновская, Л. С. Намазова-Баранова, Е. Л. Семикина [и др.]. – DOI 10.15690/vramn637 // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 71, № 1. – С. 68–76.
15. Горячкина, Л. А. Поллиноз: современный взгляд на актуальную проблему / Л. А. Горячкина, Е. П. Терехова // Фарматека. – 2013. – № S1. – С. 49–56.
16. Гушин, И. С. Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия / И. С. Гушин, О. М. Курбачева. – Москва : «Фармарус Принт Медиа», 2010. – 228 с.
17. Есакова, Н. В. Анафилаксия к молоку у детей / Н. В. Есакова, А. Н. Пампура, Е. Е. Варламов // Вопросы детской диетологии. – 2014. – Т. 12, № 1. – С. 39–42.
18. Есакова, Н. В. Клинико-иммунологические маркеры пищевой анафилаксии у детей : автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Есакова Наталья Владиславовна. – Москва, 2014. – 22 с.
19. Зайков, С. В. Современные подходы к диагностике и оказанию неотложной помощи при анафилаксии / С. В. Зайков, Э. Н. Дмитриева // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 17(471). – С. 14–16.
20. Злобина, Ж. М. Клинический случай пищевой анафилаксии у ребенка: выявление основных аллергенных триггеров методом молекулярной компонентной диагностики / Ж. М. Злобина, М. А. Мокроносова // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 6. – С. 73–75.

21. К вопросу о продолжительности диеты при аллергии на белки коровьего молока. Как и когда снова вводить в питание ребенка молочные продукты? / С. Г. Макарова, Л. С. Намазова-Баранова, Г. А. Новик [и др.]. – DOI 10.15690/pf.v12i3.1364 // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 345–353.
22. Клинико-иммунологические особенности детей с анафилаксией к рыбе / Н. В. Есакова, А. Н. Пампура, Е. Е. Варламов, Т. С. Окунева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 1(137). – С. 78–82.
23. Клиническая диетология детского возраста : руководство для врачей / К. С. Ладодо, С. Г. Грибакин, В. А. Скворцова [и др.]. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2008. – 614 с. – ISBN 5-89481-696-8.
24. Клинические и иммунные проявления пищевой аллергии у подростков / О. Б. Соснина, И. И. Балаболкин, В. В. Ботвиньева, Е. Г. Филянская // Российский педиатрический журнал. – 2008. – № 3. – С.14–17.
25. Клиническое значение компонентной диагностики к аллергенам арахиса у детей с аллергическими заболеваниями / А. М. Шуляева, А. Н. Пампура, Т. С. Окунева, Е. И. Шабельникова // Российский аллергологический журнал. – 2014. – № 6. – С. 41–46.
26. Козулина, Е. И. Клиническая эффективность подкожной и сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии аллергического ринита и конъюнктивита / Е. И. Козулина, К. С. Павлова, О. М. Курбачева // Российский аллергологический журнал. – 2016. – № 6. – С. 63–69.
27. Конюкова, Н. Г. Клиническое значение IgE-опосредованной сенсибилизации к аллергенам фруктов/овощей у детей с аллергическими заболеваниями : автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Конюкова Наталья Георгиевна. – Москва, 2012. – 24 с.
28. Крапивница : проект клинических рекомендаций / разработчики Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов [и др.]. – Текст : электронный // РААКИ : сайт. – URL: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/470.html. – Дата публикации: 08.02.2023.
29. Курбачева, О. М. Оценка клинической эффективности аллерген-специфической иммунотерапии при лечении больных с atopическими респираторными заболеваниями / О. М. Курбачева, К. С. Павлова // Физиология и патология иммунной системы. – 2005. – Т. 9, № 5. – С. 3–6.
30. Курбачева, О. М. Федеральные клинические рекомендации. Аллерген-специфическая иммунотерапия / О. М. Курбачева, К. С. Павлова // Российский аллергологический журнал. – 2016. – № 4-5. – С. 55–61.

31. Лабораторные предикторы эффективности аллерген-специфической иммунотерапии пыльцевыми аллергенами у детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией / О. А. Ерешко, С. Г. Макарова, Л. С. Намазова-Баранова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 2. – С. 41–46.
32. Мачарадзе, Д. Ш. Гастроинтестинальная пищевая аллергия / Д. Ш. Мачарадзе, Т. А. Славянская, Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2013. – Т. 14, № 4. – С. 273–280.
33. Место аллерген-специфической иммунотерапии в лечении атопии / Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Е. Н. Удовиченко [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 6. – С. 6–16.
34. Методические рекомендации 2.3.1.0253-21. 2.3.1. Гигиена питания. Рациональное питание. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации / ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии" [и др.] // КонсультантПлюс : справочная правовая система. – Режим доступа: по расписанию. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_395381/?ysclid=lj6qj6g0aq161458104 (дата обращения: 21.06.2023).
35. Мокроносова, М. А. Синдром оральной аллергии / М. А. Мокроносова, А. В. Сергеев // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 17–28.
36. Опыт применения омализумаба в лечении тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы у детей / С. Э. Мицкевич, И. А. Федоров, А. И. Чупрынина, О. Г. Рыбакова. – DOI 10.31550/1727-2378-2020-19-3-53-56 // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 53–56.
37. Особенности диагностики сенсibilизации к фруктам семейства Розовых у детей с аллергическими заболеваниями / А. Н. Пампура, Н. Г. Конюкова, Е. С. Феденко [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 66–72.
38. Особенности клинических фенотипов пищевой аллергии при синдроме перекрестной реактивности / Т. А. Евдокимова, Ф. И. Петровский, Л. М. Огородова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 6–11.
39. Павлова, К. С. Клинико-экономический анализ лечения поллинозов : автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Павлова Ксения Сергеевна. – Москва, 2005. – 24 с.
40. Пампура, А. Н. Анафилаксия к пищевым продуктам у детей раннего возраста / А. Н. Пампура, Н. Г. Конюкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т. 56, № 5. – С. 76–84.

41. Пампура, А. Н. Анафилаксия у детей / А. Н. Пампура, Н. В. Есакова. – Москва : Медпрактика-М, 2020. – 367 с. – ISBN 978-5-98803-436-0.
42. Пампура, А. Н. Возможности пероральной аллерген-специфической иммунотерапии в лечении пищевой аллергии у детей / А. Н. Пампура, М. О. Смирнова // Российский аллергологический журнал. – 2009. – № 5. – С.29–35.
43. Пампура, А. Н. Пищевая аллергия у детей раннего возраста / А. Н. Пампура, Е. Е. Варламов, Н. Г. Конюкова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 3. – С. 152–157.
44. Пампура, А. Н. Проблемы и перспективы развития детской аллергологии / А. Н. Пампура // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, №1. – С. 7–15.
45. Пампура, А. Н. Свойства и клиническое значение растительных аллергенов / А. Н. Пампура, Н. Г. Конюкова // Российский аллергологический журнал. – 2008. – № 6. – С. 33–41.
46. Первичная профилактика как эффективный ответ на эпидемию аллергических болезней / С. Г. Макарова, Т. Е. Лаврова, Е. А. Вишнева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 1. – С.67–74.
47. Пищевая аллергия / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Т. Э. Боровик [и др.]. – Москва : ПедиатрЪ, 2013. – 160 с. – (Болезни детского возраста от А до Я ; Выпуск 4). – ISBN 978-5-904753-28-3.
48. Пищевая аллергия : клинические рекомендации / Союз педиатров России. – Текст : электронный // Союз педиатров России : сайт. – URL: <https://clck.ru/34pBud> (дата обращения: 21.06.2023).
49. Пищевая аллергия у детей: аспекты эпидемиологии и естественного течения / О. С. Федорова, Л. М. Огородова, О. В. Солодовникова, Д. С. Гонсорунова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2009. – Т. 87, № 2. – С.120–125.
50. Пищевая аллергия у детей: клинические проявления, правильная диетотерапия, клинические случаи / Т. А. Филатова, М. Г. Ипатова, Ю. Г. Мухина [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – № 4(55). – С. 18–24.
51. Пищевая аллергия: клинические рекомендации / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Р. М. Хаитов [и др.]. – Москва, 2018. – 50 с.
52. Предикторы эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией / С. Г. Макарова, Л. С. Намазова-Баранова, О. А. Ерешко [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2018. – Т. 15, № 3. – С.43–52.

53. Пыльцевая аллергия в Саратовской области / Н. Г. Астафьева, Е. Н. Удовиченко, И. В. Гамова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 17–25.
54. Растительные пищевые аллергены. Интернет-энциклопедия аллергии и болезней иммунитета / П. В. Колхир, О. И. Сидорович, А. И. Мартынов [и др.]. – Текст : электронный // Аллергия и иммунитет : информация для пациентов и врачей : сайт. – URL: <http://www.allergya.ru/kb.php?k=13&mode=article>. – Дата публикации: 03.01.2012.
55. Семенова, И. В. Анафилаксия – специфическая и неспецифическая чувствительность / И. В. Семенова, О. В. Смирнова, Д. К. Новиков. – DOI 10.14427/jirai.2016.3.49 // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – № 3. – С.49–61.
56. Смолкин, Ю. С. Современные представления о формировании оральной толерантности (Часть 1) / Ю. С. Смолкин, Е. А. Грищенко // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2015. – № 4(43). – С. 29–35.
57. Смолкин, Ю. С. Современные представления о формировании оральной толерантности (часть 2) / Ю. С. Смолкин, Е. А. Грищенко // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2016. – № 1(44). – С.8–14.
58. Современные представления о роли эпидермального барьера в развитии атопического фенотипа у детей / Н. Н. Мурашкин, А. А. Савелова, Р. А. Иванов [и др.]. – DOI 10.15690/vsp.v18i5.2064 // Вопросы современной педиатрии. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 386–392.
59. Согласительный документ АДАИР: атопический дерматит у детей - обновление 2019 (краткая версия) Часть 1 / Ю. С. Смолкин, И. И. Балаболкин, И. А. Горланов [и др.]. – DOI 10.24411/2500-1175-2020-10001 // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2020. – № 1(60). – С. 4–25.
60. Федеральные клинические рекомендации по диагностике аллергических заболеваний / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). – Москва, 2015. – URL: https://raaci.ru/dat/pdf/klinicheskie_rekomendacii_po_diagnostike_az.pdf?ysclid=ljclz8nhjg326360885 (дата обращения: 21.06.2023).
61. Фенотипы пищевой аллергии у детей / В. А. Ревякина, И. А. Ларькова, Е. Д. Кувшинова [и др.] // Вопросы питания. – 2016. – Т. 85, № 1. – С. 75–80.
62. Филиппенко, Н. Г. Методические аспекты клиникоэкономического исследования / Н. Г. Филиппенко, С. В. Поветкин. – Курск : КГМУ, 2003. – 20 с.
63. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – [3-е изд.]. – Москва : Медиа Сфера, 2004. – 352 с. – ISBN 5-89084-011-8.

64. Фомина, Д. С. Анафилаксия – диагностика и лечение : учебное пособие / Д.С. Фомина, Л.А. Горячкина. – Москва : ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017. – 95 с. – ISBN 978-5-7249-2692-8.
65. 2015 Update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines / F. E. R. Simons, M. Ebisawa, M. Sanchez-Borges [et al.]. – DOI 10.1186/s40413-015-0080-1. – Text : electronic // the World Allergy Organization journal. – 2015. – Vol. 8, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0080-1>. – Date of publication: 28.10.2015.
66. A 5-year retrospective review of children with peanut allergy in the largest pediatric hospital in Singapore / M. P. Lee, S. E. Saffari, W. Loh [et al.]. – DOI 10.5415/apallergy.2020.10.e6 // Asia Pacific allergy. – 2020. – Vol. 10, iss. 1.
67. A child with anaphylactic reaction by egg remedy applied to burnpp / E. Roumpedaki, N. Douladiris, A. Papanaki [et al.]. – DOI 10.1111/pai.12240 // Pediatric allergy and immunology. – 2014. – Vol. 25, iss. 6. – Pp. 606–608.
68. A low molecular weight allergen of white birch (*Betula verrucosa*) is highly homologous to human profiling / R. Valenta, M. Duchêne, M. Breitenbach [et al.]. – DOI 10.1159/000235406 // International archives of allergy and applied immunology. – 1991. – Vol. 94, iss. 1-4. – Pp. 368–370.
69. A multicenter retrospective case study of anaphylaxis triggers by age in Korean children / S. Y. Lee, K. Ahn, J. Kim [et al.]. – DOI 10.4168/aair.2016.8.6.535 // Allergy, asthma and immunology research. – 2016. – Vol. 8, iss. 6. – Pp. 535–540.
70. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitisation in high-risk peanut-allergic patients / L. C. Schneider, R. Rachid, J. LeBovidge [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2013.09.046 // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2013. – Vol. 132, iss. 6. – Pp. 1368–1374.
71. A population-based questionnaire survey on the prevalence of peanut, tree nut, and shellfish allergy in 2 asian populations / L. P. Shek, E. A. Cabrera-Morales, S. E. Soh [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2010.06.003 // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2010. – Vol. 126, iss. 2. – Pp. 324–331.
72. A populationbased study of fish allergy in the Philippines, Singapore and Thailand / G. J. Connett, I. Gerez, E. A. Cabrera-Morales [et al.]. – DOI 10.1159/000338940 // International archives of allergy and immunology. – 2012. – Vol. 159, iss. 4. – Pp. 384–390.
73. A review of biomarkers for predicting clinical reactivity to foods with a focus on specific immunoglobulin E antibodies / S. Sato, N. Yanagida, K. Ohtani [et al.]. – DOI 10.1097/ACI.0000000000000162 // Current opinion in allergy and clinical immunology. – 2015. – Vol. 15, iss. 3. – Pp. 250–258.

74. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020 / I. J. Ansotegua, G. Meliolib, G. W. Canonica [et al.]. – DOI 10.1016/j.waojou.2019.100091. – Text : electronic // The World Allergy Organization journal. – 2020. – Vol. 13, iss. 2. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100091>. – Date of publication: 07.03.2020.
75. A workshop report on the development of the Cows Milk-related Symptom Score awareness tool for young children / Y. Vandenplas, C. Dupont, P. Eigenmann [et al.]. – DOI 10.1111/apa.12902 // Acta Paediatrica. – 2015. – Vol. 104, iss. 4. – Pp. 334–339.
76. Abrams, E. M. Peanut Allergy: new advances and ongoing controversies / E. M. Abrams, E. S. Chan, S. Sicherer. – DOI 10.1542/peds.2019-2102. – Text : electronic // Pediatrics. – 2020. – Vol. 145, iss. 5. – URL: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2102>. – Date of publication: 01.05.2020.
77. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets / A. E. Flinterman, A. C. Knulst, Y. Meijer [et al.]. – DOI 10.1111/j.1398-9995.2006.01018.x // Allergy. – 2006. – Vol. 61, iss. 3. – Pp. 370–374.
78. Alberse, R. K. Structural biology of allergens / R. K. Alberse. – DOI 10.1067/mai.2000.108434 // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2000. – Vol. 106, iss. 2. – Pp. 228–238.
79. Allergen chip diagnosis for soy-allergic patients: Gly m4 as a marker for severe food-allergic reactions to soy / M. Berneder, M. Bublin, K. Hoffmann-Sommergruber [et al.]. – DOI 10.1159/000345970 // International archives of allergy and immunology. – 2013. – Vol. 161, iss. 3. – Pp. 229–233.
80. Allergen immunotherapy for birch-apple syndrome: what do we know? / C. Incorvaia, E. Ridolo, M. Mauro [et al.]. – DOI 10.2217/imt-2017-0040 // Immunotherapy. – 2017. – Vol. 9, iss. 15. – Pp. 1271–1278.
81. Allergen immunotherapy guidelines. Part 2: Recommendations / European Academy of Allergy and Immunology. – Zurich, Switzerland : EAACI, 2017. – 188 p. – ISBN 978-3-9524815-1-6.
82. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis / M. A. Calderon, B. Alves, M. Jacobson [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD001936.pub2. – Text : electronic // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – Vol. 2007, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001936.pub2>. – Date of publication: 24.01.2007.
83. Allergenicity of pasteurized whole raw Hen's egg compared with fresh whole raw Hen's egg / M. Netting, A. Donato, M. Makrides [et al.]. – DOI 10.1111/pai.12365 // Pediatric allergy and immunology. – 2015. – Vol. 26, iss. 3. – Pp. 234–238.

84. Allergens, sources, particles, and molecules: why do we make IgE responses? / J. A. Woodfolk, S. P. Commins, A. J. Schuyler [et al.]. – DOI 10.1016/j.alit.2015.06.001 // *Allergy international*. – 2015. – Vol. 64, iss. 4. – Pp. 295–303.
85. Allergy of tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics / N. Nicolaou, M. Poorafshar, C. Murray [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2009.10.008 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2010. – Vol. 125, iss. 1. – Pp. 191–197.e1-13.
86. Allergy to apple cultivars among patients with birch pollinosis and oral allergy syndrome / A. Wagner, A. Szwed, K. Buczyłko, W. Wagner. – DOI 10.1016/j.anai.2016.08.015 // *Annals of allergy, asthma, and immunology*. – 2016. – Vol. 117, iss. 4. – Pp. 399–404.
87. An exploratory study of the associations between maternal iron status in pregnancy and childhood wheeze and atopy. / B. I Nwaru, H. Hayes, L. Gambling [et al.]. – DOI 10.1017/S0007114514003122 // *The British journal of nutrition*. – 2014. – Vol. 112, iss. 12. – Pp. 2018–2027.
88. Anaphylactic reaction to novel foods: case report of a child with severe crocodile meat allergy / N. Ballardini, A. Nopp, C. Hamsten [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2016-1404. – Text : electronic // *Pediatrics*. – 2017. – Vol. 139, iss. 4. – URL: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1404>. – Date of publication: 01.04.2017.
89. Anaphylaxie auf PR-10-Proteine (Bet v1-Homologe) / S. Röseler, G. Balakirski, J. Plange [et al.]. – DOI 10.1007/s00105-013-2683-1 // *Hautarzt*. – 2013. – Vol. 64, iss. 12. – Pp. 890–892.
90. Anaphylaxis – a practice parameter update / P. Lieberman, R. A. Nicklas, C. Randolph [et al.]. – DOI 10.1016/j.anai.2015.07.019 // *Annals of allergy, asthma, and immunology*. – 2015. – Vol. 115, iss. 5. – Pp. 341–384.
91. Anaphylaxis and reactions to foods in children - a population-based case study of emergency department visits / M. Vetander, D. Helander, C. Flodstrom [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2222.2011.03954.x // *Clinical and experimental allergy*. – 2012. – Vol. 42, iss. 4. – Pp. 568–577.
92. Anaphylaxis caused by hidden soybean allergens in pillows / A. Armentia, F. Pineda, B. Martín [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2012.09.012 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2013. – Vol. 13, iss 1. – Pp. 228–230.
93. Anaphylaxis due to peach with negative ImmunoCAP result to peach allergens, including rPru p 1, rPru p 3, and rPru p 4: a report of two cases / N. Maeda, N. Inomata, A. Morita [et al.] // *Arerugi*. – 2009. – Vol. 58, iss. 2. – Pp. 140–147. – Article in Japanese.
94. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: Triggers, treatments, and outcomes / F. Huang, K. Chawla, K. M. Järvinen, A. Nowak-Węgrzyn. – DOI

- 10.1016/j.jaci.2011.09.018 // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2012. – Vol. 129, iss. 1. – Pp. 162–168.e1-3.
95. Anaphylaxis in America: The prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States / R. A. Wood, C. A. Camargo Jr., P. Lieberman [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2013.08.016 // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2014. – Vol. 133, iss. 2. – Pp. 461–467.
96. Anaphylaxis in an eight-year-old boy following the consumption of poppy seed / A. Kowalczyk, R. Kuczyńska, M. Żbikowska-Gotz [et al.]. – DOI 10.18176/ji.0493 // Journal of investigational allergology and clinical immunology. – 2020. – Vol. 30, iss. 4 – Pp. 288–289.
97. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry / L. B. Grabenhenrich, S. Dölle, A. Moneret-Vautrin [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2015.11.015 // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2016. – Vol. 137, iss. 4. – Pp. 1128–1137.e1.
98. Anaphylaxis in children: a nine-year retrospective study (2001-2009) / R. Silva, E. Gomes, L. Cunha, H. Falcão. – DOI 10.1016/j.all.2010.12.012 // Allergologia et immunopathologia. – 2012. – Vol. 40, iss. 1. – Pp. 31–36
99. Anaphylaxis in children: experience of 485 episodes in 1,272,482 patient Attendances at a tertiary pediatric emergency department from 2007 to 2014 / S. Ganapathy, Z. Lwin, D. H. Ting [et al.]. – // Annals of the Academy of Medicine, Singapore. – 2016. – Vol. 45, iss. 12. – Pp. 542–548.
100. Anaphylaxis in infancy compared with older children / E. Topal, A. Bakirtas, O. Yilmaz [et al.]. – DOI 10.2500/aap.2013.34.3658 // Allergy and asthma proceedings. – 2013. – Vol. 34, iss. 3. – Pp. 233–238.
101. Anaphylaxis in Israel: experience with 92 hospitalized children / V. Hoffer, O. Scheuerman, N. Marcus [et al.]. – DOI 10.1111/j.1399-3038.2010.00990.x // Pediatric allergy and immunology. – 2011. – Vol. 22, iss. 2. – Pp. 172–177.
102. Ara h 2 and Ara 6 are the best predictors of severe peanut allergy: a double-blind placebo-controlled study / A. K. Kukkonen, A. S. Pelkonen, S. Mäkinen-Kiljunen [et al.]. – DOI 10.1111/all.12671 // Allergy. – 2015. – Vol. 70, iss. 10. – Pp. 1239–1245.
103. Ara h1-reactive T cells in individuals with peanut allergy / J. H. DeLong, K. H. Simpson, J. Wambre [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2011.02.028 // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2011. – Vol. 127, iss. 5. – Pp. 1211–1218.e3.
104. Asero, R. Is there a role for birch pollen immunotherapy on concomitant food allergy? / R. Asero. – DOI 10.1007/s40521-015-0045-1. – Text : electronic // Current treatment options in allergy. – 2015. – Vol. 2. – Pp. 83–89. – URL: <https://doi.org/10.1007/s40521-015-0045-1> 07. – Date of publication: february 2015.

105. Assessment of the Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS) as a diagnostic tool for cow's milk protein allergy: a prospective, multicentre study in China (MOSAIC study) / Y. Vandenplas, Z. Y. Zhao, R. Mukherjee [et al.]. – DOI 10.1136/bmjopen-2021-056641. – Text : electronic // *BMJ open*. – 2022. – Vol. 12, iss. 2. – URL: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-056641>. – Date of publication: 17.02.2022.
106. Baked milk-and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy / S. A. Leonard, J. C. Caubet, J. S. Kim [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaip.2014.10.001 // *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. – 2015. – Vol. 3, iss. 1. – Pp. 13–23.
107. Banana anaphylaxis in Thailand: case series / R. Thongkhom, S. Oncham, M. Sompornrattanaphan, W. Laisuan. – DOI 10.5415/apallergy.2020.10.e4 // *Asia Pacific allergy*. – 2020. – Vol. 10, iss. 1.
108. BASALIT trial: double-blind placebocontrolled allergen immunotherapy with rBet v1-FV in birchrelated soya allergy / R. Treudler, A. Franke, A. Schmiedeknecht [et al.]. – DOI 10.1111/all.13112 // *Allergy*. – 2017. – Vol. 72, iss. 8. – Pp. 1243–1253.
109. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP-an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline / C. Venter, T. Brown, R. Meyer [et al.]. – DOI 10.1186/s13601-017-0162-y. – Text : electronic // *Clinical and translational allergy*. – 2017. – Vol. 7. – URL: <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0162-y>. – Date of publication: 23.08.2017.
110. Biophysical and biological impact on the structure and IgE-binding of the interaction of the olive pollen allergen Ole e7 with lipids / C. Oeo-Santos, J. C. López-Rodríguez, C. García-Mouton [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbame.2020.183258 // *Biochim Biophys Acta Biomembr*. – 2020. – Vol. 1862, iss. 6.
111. Birch-apple syndrome treated with birch pollen immunotherapy / M. Mauro, M. Russello, C. Incorvaia [et al.]. – DOI 10.1159/000323909 // *International archives of allergy and immunology*. – 2011. – Vol. 156, iss. 4. – Pp. 416–422.
112. Bock, S. A. Further deaths caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006 / S. A. Bock, S. H. Munoz-Furlonga, H. A. Sampson. – DOI 10.1016/j.jaci.2006.12.622 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2007. – Vol. 119, iss. 4. – Pp. 1016–1018.
113. Bøgh, K. L. Food allergens: is there a correlation between digestive resistance and allergenicity? / K. L. Bøgh, C. B. Madsen. – DOI 10.1080/10408398.2013.779569 // *Critical reviews in food science and nutrition*. – 2016. – Vol. 56, iss. 9. – Pp. 1545–1567.
114. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy / D. Luyt, H. Ball, N. Makwana [et al.]. – DOI 10.1111/cea.12302 // *Clinical and experimental allergy*. – 2014. – Vol. 44, iss. 5. – Pp. 642–672.

115. Butte, N. F. Estimation of dietary energy requirements in children and adolescents / N. F. Butte. – Text : electronic // UpToDate : an evidence-based clinical resource. – Last updated: 18.10.2022. – URL: <https://www.uptodate.com/contents/estimation-of-dietary-energy-requirements-in-children-and-adolescents/print> (accessed 21.06.2023).
116. Cardona, V. Component-resolved diagnosis in anaphylaxis / V. Cardona, I. J. Ansotegui. – DOI 10.1097/ACI.0000000000000261 // Current opinion in allergy and clinical immunology. – 2016. – Vol. 16, iss. 3. – Pp. 244–249.
117. Carter, K. A. Genetics of food Allergy / K. A. Carter, P. A. Freesmeyer-Guerrero. – DOI 10.1007/s11882-018-0756-z. – Text : electronic // Current allergy and asthma reports. – 2018. – Vol. 18, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0756-z>. – Date of publication: 26.01.2018.
118. Cause and clinical presentation of anaphylaxis in Singapore: from infancy to old age / S. H. Goh, J. Y. Soh, W. Loh [et al.]. – DOI 10.1159/000485127 // International archives of allergy and immunology. – 2018. – Vol. 175, iss. 1-2. – Pp. 91–98.
119. Cellular and molecular mechanisms of vitamin D in food allergy. /A. Poole, Y. Song, H. Brown [et al.]. – DOI 10.1111/jcmm.13607. – Text : electronic // Journal of cellular and molecular medicine. – 2018. – Vol. 22, iss. 7. – Pp. 3270–3277. – URL: <https://doi.org/10.1111/jcmm.13607>. – Date of publication: 25.03.2018.
120. Changes in major peanut allergens under different Ph conditions / J. Kim, J. Lee, W. Seo [et al.]. – DOI 10.4168/aair.2012.4.3.157 // Allergy, asthma and immunology research. – 2012. – Vol. 4, iss. 3. – Pp. 157–160.
121. Characteristics of the symptoms during food and exercise provocation tests in patients after oral immunotherapy: comparison with food-dependent exercise-induced anaphylaxis / T. Satou, S. Horino, M. Nihei, K. Miura. – DOI 10.15036/arerugi.69.34 // Arerugi. – 2020. – Vol. 69, iss. 1. – Pp. 34–39. – Article in Japanese.
122. Characterization of children with IgE-mediated wheat allergy and risk factors that predict wheat anaphylaxis / W. Srisuwatchari, P. Vichyanond, O. Jirapongsananuruk [et al.]. – DOI 10.12932/AP-130919-0645 // Asian Pacific journal of allergy and immunology. – 2022. – Vol. 40, iss. 3. – Pp. 263–268.
123. Chehade, M. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities / M. Chehade, L. Mayer. – DOI 10.1016/j.jaci.2004.11.008 // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2005. – Vol. 115, iss. 1. – Pp. 3–12.
124. Chokshi, N.Y. Molecular diagnosis of egg allergy: an update / N. Y. Chokshi, S. H. Sicherer. – DOI 10.1586/14737159.2015.1041927 // Expert review of molecular diagnostics. – 2015. – Vol. 15, iss. 7. – Pp. 895–906.

125. Cianferoni, A. Food-Induced Anaphylaxis / A. Cianferoni, A. Muraro. – DOI 10.1016/j.iac.2011.10.002 // Immunology and allergy clinics of North America. – 2012. – Vol. 32, iss. 1. – Pp. 165–195.
126. Clark, A. T. Cashew nut causes more severe reactions than peanut: case-matched comparison in 141 children / A. T. Clark, K. Anagnostou, P. W. Ewan. – DOI 10.1111/j.1398-9995.2007.01447.x // Allergy. – 2007. – Vol. 62, iss. 8. – Pp. 913–916.
127. Clinical and in vitro cross-reactivity of cereal grains in children with IgE-mediated wheat allergy / W. Srisuwatchari, S. Piboonpocanun, U. Wangthan [et al.]. – DOI 10.1016/j.aller.2019.11.008. – Text : electronic // Allergologia et immunopathologia. – 2020. – Vol. 48, iss. 6. – Pp. 589–596. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.11.008>. – Date of publication: 2104.2020.
128. Clinical and laboratory findings of barley allergy in Korean children: a single hospital based retrospective study / E. Lee, K. Jeong, J. Lee [et al.]. – DOI 10.3346/jkms.2020.35.e23. – Text : electronic // Journal of Korean medical science. – 2020. – Vol. 35, iss. 3. – URL: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e23>. – Date of publication: 20.01.2020.
129. Clinical characteristics and risk profile of patients with elevated baseline serum tryptase / C. Fellingner, W. Hemmer, S. Wöhrle [et al.]. – DOI 10.1016/j.aller.2014.05.002. – Text : electronic // Allergologia et immunopathologia. – 2014. – Vol. 42, iss. 6. – Pp. 544–552. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2014.05.002>. – Date of publication: 12.09.2014.
130. Clinical features of four cases with cashew nut allergy and cross-reactivity between cashew nut and pistachio / M. Hasegawa, N. Inomata, H. Yamazaki [et al.]. – DOI 10.2332/allergolint.08-OA-0010 // Allergy international. – 2009. – Vol. 58, iss. 2. – Pp. 209–215.
131. Common causes of anaphylaxis in children the first report of anaphylaxis registry in Iran / S. Barzegar, A. Rosita, Z. Pourpak [et al.]. – DOI 10.1097/WOX.0b013e3181c82128. – Text : electronic // The World Allergy Organization journal. – 2010. – Vol. 3, iss. 1. – Pp. 9–13. – URL: <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181c82128>. – Date of publication: January 2010.
132. Comparative study on testing the activation of basophil, assay of histamine release, and passive assay of histamine release sensitization in the diagnosis of peanut Allergy / L. F. Larsen, N. Juel-Berg, K. S. Hansen [et al.]. – DOI 10.1111/all.13243 // Allergy. – 2018. – Vol. 73, iss. 1. – Pp.137–144.
133. Comparison of diagnostic tests with oral food challenge in a clinical trial for adult patients with sesame anaphylaxis / F. Salari, M. H. Bemanian, M. Fallahpour [et al.]. – DOI 10.18502/ijaai.v19i1.2415 // Iranian journal of allergy, asthma, and immunology. – 2020. – Vol. 19, iss. 1. – Pp. 27–34.

134. Component resolved diagnosis in real life: the risk assessment of food allergy using microarray-based immunoassay / L. Antonicelli, C. Massaccesi, M. C. Braschi [et al.] // *European annals of allergy and clinical immunology*. – 2014. – Vol. 46, iss. 1. – Pp. 30–34.
135. Component resolved diagnosis of walnut allergy in young children: Jug r 1 as a major walnut allergen / J. Lee, K. Jeong, S. A. Jeon, S. Lee. – DOI 10.12932/AP-161118-0443 // *Asian Pacific journal of allergy and immunology*. – 2021. – Vol. 39, iss. 3. – Pp. 190–196.
136. Component-resolved diagnostics for the evaluation of peanut allergy in a low-prevalence area / N. Suratannon, J. Ngamphaiboon, J. Wongpiyabovorn [et al.]. – DOI 10.1111/pai.12125 // *Pediatric allergy and immunology*. – 2013. – Vol. 24, iss. 7. – Pp. 665–670.
137. Concurrent blockade of platelet-activating factor and histamine prevents life-threatening peanut-induced anaphylactic reactions / K. Arias, M. Baig, M. Colangelo [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2009.03.012 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2009. – Vol. 124, iss. 2. – Pp. 307–314.e2.
138. Continuous apple consumption induces oral tolerance in birch-pollen-associated apple allergy / P. Kopac, M. Rudin, T. Gentinetta [et al.]. – DOI 10.1111/j.1398-9995.2011.02744.x // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67, iss. 2. – Pp. 280–285.
139. Contribution of molecular allergen analysis to the diagnosis of milk allergy / Z. Bertuzzi, R.R. Coco, A. Muraro, A. Nowak-Węgrzyn. – Text : electronic // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2017. – Vol. 17. – URL: <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0716-z> . – Date of publication: 08.06.2017.
140. Cow's milk anaphylaxis in children first report of Iranian food allergy registry Iran / P. Teymourpour, Z. Pourpak, M. R. Fazlollahi [et al.] // *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology*. – 2012. – Vol. 11, iss. 1. – Pp. 29–36.
141. Cow's milk protein allergy in children / National Institute for Health and Care Excellence // NICE : website. – URL: <http://www.cks.nice.org.uk> (accessed 21.06.2023).
142. Cow's milk allergy. From allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention / H. Hochwaliner, U. Schulmeister, I. Swoboda [et al.]. – DOI 10.1016/j.ymeth.2013.08.005 // *Methods*. – 2014. – Vol 66, iss. 1. – Pp. 22–33.
143. Cow's milk allergic children. Can component-resolved diagnostics predict duration and severity? / T. N. Petersen, C. G. Mortz, C. Bindslev-Jensen, E. Eller. – DOI 10.1111/pai.12854 // *Pediatric allergy and immunology*. – 2018. – Vol. 29, iss. 2. – Pp. 194–199.
144. Cow's Milk-related Symptom Score as a predictive tool for cow's milk allergy in Indian children aged 0-24 months / R. Prasad, R. S. A. Venkata, P. Ghokale [et al.]. – DOI 10.5415/apallergy.2018.8.e36 // *Asia Pacific allergy*. – 2018. – Vol. 8, iss. 4.

145. Cross-reactive LTP sensitization in food-dependent exercise-induced urticaria/anaphylaxis: a pilot study of a component-resolved and in vitro depletion approach / D. M. da Silva, T. M. Vieira, A. M. Pereira [et al.]. – DOI 10.1186/s13601-016-0136-5. – Text : electronic // *Clinical and translational allergy*. – 2016. – Vol. 6. – URL: <https://doi.org/10.1186/s13601-016-0136-5>. – Date of publication: 22.12.2016.
146. Czarnecka-Operacz, M. Oral allergy syndrome in patients with airborne pollen allergy treated with specific immunotherapy / M. Czarnecka-Operacz, D. Jenerowicz, W. Silny // *Acta dermatovenerologica Croatica*. – 2008. – Vol. 16, iss. 1. – Pp.19–24.
147. Deng, S. Mugwort pollen-related food allergy: lipid transfer protein sensitization and correlation with the severity of allergic reactions in a Chinese population / S. Deng, J. Yin. – DOI 10.4168/air.2019.11.1.116 // *Allergy, asthma and immunology research*. – 2019. – Vol. 11, iss. 1. – Pp.116–128.
148. Determination of IgE and IgG reactivity to more than 170 allergen molecules in paper-dried blood spots / V. Garib, E. Rigler, F. Gastager [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2018.08.047 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2019. – Vol. 143, iss. 1. – Pp. 437–440.
149. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA): a summary report / A. Fiocchi, H. J. Schunemann, J. Brozek [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2010.10.011 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2010. – Vol. 126, iss. 6. – Pp.1119–1128.e12.
150. Diagnostic accuracy, risk assessment, and cost-effectiveness of component-resolved diagnostics for food allergy: a systematic review / J. Flores Kim, N. McCleary, B. I. Nwaru [et al.]. – DOI 10.1111/all.13399 // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73, iss. 8. – Pp.1609–1621.
151. Diagnostic accuracy, risk assessment, and cost-effectiveness of component-resolved diagnostics for food allergy: a systematic review / J. Flores Kim, N. McCleary, B. I. Nwaru [et al.]. – DOI 10.1111/all.13399 // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73, iss. 8. – Pp. 1609–1621.
152. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines / S. Koletzko, B. Niggemann, A. Arato [et al.]. – DOI 10.1097/MPG.0b013e31825c9482 // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2012. – Vol. 55, iss. 2. – Pp. 221–229.
153. Dietary management of peanut and tree nut allergy: what exactly should patients avoid? / H. A. Brough, P. J. Turner, T. Wright [et al.]. – DOI 10.1111/cea.12466 // *Clinical and experimental allergy*. – 2015. – Vol. 45, iss. 5. – Pp. 859–871.
154. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids / Panel on Macronutrients [et al.]. – Washington, D. C. : The National Academies Press, 2005. – 1331 p. – ISBN 0-309-08537-3.

155. Does skin prick test reactivity to purified allergens correlate with clinical severity of peanut allergy? / K. A. B. M. Peeters, S. J. Koppelman, E. van Hoffen [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2222.2006.02628.x // *Clinical and experimental allergy*. – 2007. – Vol. 37, iss. 1. – Pp. 108–115.
156. Dunkin, D. Allergic sensitization can be induced via multiple physiologic routes in an adjuvant-dependent manner / D. Dunkin, M. C. Berin, L. Mayer. – DOI 10.1016/j.jaci.2011.06.007 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2011. – Vol. 128, iss. 6. – Pp. 1251–1258.e2.
157. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy / A. Muraro, T. Werfel, K. Hoffmann-Sommergruber [et al.]. – DOI 10.1111/all.12429 // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69, iss. 8. – Pp. 1008–1025.
158. EAACI food allergy and anaphylaxis guideline. Protecting consumers with food allergies: understanding food consumption, meeting regulations and indentifying unment needs / A. Muraro, K. Hoffmann- Sommerguber, H. Hotzhauser [et al.]. – DOI 10.1111/all.12453 // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69, iss 11. – Pp. 1464–1472.
159. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy / G. B. Pajno, M. Fernandez-Rivas, S. Arasi [et al.]. – DOI 10.1111/all.13319 // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73, iss. 4. – Pp. 799–815.
160. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update) / A. Muraro, M. Worm, C. Alviani [et al.]. – DOI 10.1111/all.15032 // *Allergy*. – 2022. – Vol. 77, iss. 2. – Pp. 357–377.
161. Early childhood IgE reactivity to pathogenesis-related class 10 proteins predicts allergic rhinitis in adolescence / M. Westman, C. Lupinek, J. Bousquet [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2014.10.042 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2015. – Vol. 135, iss. 5. – Pp. 1199–1206.e1-11.
162. Effect of heat treatment on the allergenicity of milk and egg proteins / K. A. Bloom, F. Huang, R. Bencharitiwong [et al.]. – DOI 10.1111/pai.12283 // *Pediatric allergy and immunology*. – 2014. – Vol. 25, iss 8. – Pp. 740–746.
163. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut / X. Bucher, W. J. Pichler, C. A. Dahinden, A. Helbling. – DOI 10.1111/j.1398-9995.2004.00626.x // *Allergy*. – 2004. – Vol. 59, iss. 12. – Pp. 1272–1276.
164. Efficacy and safety of 4 months of sublingual immunotherapy with recombinant Mal d1 and Bet v1 in patients with birch pollen-related apple allergy / T. Kinaciyan, B. Nagl, S. Faustmann [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2017.07.036 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2018. – Vol. 141, iss. 3. – Pp. 1002–1008.
165. Egg oral immunotherapy in non-anaphylactic children with egg allergy / A. D. Buchanan, T. D. Green, S. M. Jones [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2006.09.016 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2007. – Vol. 119, iss. 1. – Pp. 199–205.

166. Eigenmann, P. A. Anaphylactic reactions to raw eggs after negative challenges with cooked eggs / P. A. Eigenmann. – DOI 10.1067/mai.2000.104255 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2000. – Vol. 105, iss. 3. – Pp. 587–588.
167. Ellis, A. K. Biphasic anaphylaxis: a review of the incidence, characteristics and predictors / A. K. Ellis. – DOI 10.2174/1874838401003010024. – Text : electronic // *The Open Allergy Journal*. – 2010. – Vol. 3. – Pp. 24–28. – URL: <http://dx.doi.org/10.2174/1874838401003010024>. – Date of publication: 19.03.2010.
168. Emergency department visits for food allergy in Taiwan: a retrospective study / C. F. Chan, P. H. Chen, C. F. Huang, T. C. Wu. – DOI 10.1016/j.pedneo.2013.11.006 // *Pediatrics and neonatology*. – 2014. – Vol. 55, iss. 4. – Pp. 275–281.
169. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity / D. Simon, A. Cianferoni, J. M. Spergel [et al.]. – DOI 10.1111/all.12846 // *Allergy*. – 2016. – Vol. 71, iss. 5. – Pp. 611–620.
170. Epidemiology of anaphylaxis / M. A. Tejedor Alonso, M. Moro Moro, M. V. Múgica García [et al.]. – DOI 10.1111/cea.12418 // *Clinical and experimental allergy*. – 2015. – Vol. 45, iss. 6. – Pp.1027–1039.
171. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization / K. Bohlke, R. L. Davis, F. DeStefano [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2003.11.033 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2014. – Vol. 113, iss. 3. – Pp. 536–542.
172. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population-based study / M. W. Yocum, J. H. Butterfield, J. S. Klein [et al.]. – DOI 10.1016/s0091-6749(99)70392-1 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 1999. – Vol. 104, iss. 2, pt 1. – Pp.452–456.
173. Estrogen increases the severity of anaphylaxis in female mice through enhanced endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production / V. Hox, A. Desai, G. Bandara [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2014.11.003 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2015. – Vol. 135, iss. 3. – Pp.729–736.e5.
174. Evaluation of the effectiveness of subcutaneous immunotherapy using birch pollen extract for pollen-food allergy syndrome / S. Tsumagari, S. Mori, H. Ishizu [et al.]. – DOI 10.15036/arerugi.67.211 // *Arerugi*. – 2018. – Vol. 67, iss. 3. – Pp. 211–218. – Article in Japanese.
175. Evidence for increased expression of eotaxin and monocyte chemoattractant protein-4 in atopic dermatitis / R. A. Taha, E. M. Minshall, D. Y. Leung [et al.]. – DOI 10.1067/mai.2000.106483 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2000. – Vol. 105, iss. 5. – Pp. 1002–1007.

176. Fatal allergy as a possible consequence of long-term elimination diet / E. Barbi, T. Gerarduzzi, G. Longo, A. Ventura. – DOI 10.1111/j.1398-9995.2004.00398.x // *Allergy*. – 2004. – Vol. 59, iss. 6. – Pp. 668–669.
177. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999–2010: Temporal patterns and demographic associations / E. Jerschow, R. Y. Lin, M. M. Scaperotti, A. P. McGinn. – DOI 10.1016/j.jaci.2014.08.018 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2014. – iss. 134, iss. 6. – Pp. 1318–1328.e7.
178. Fish induced anaphylactic reaction: report of one case / H. Y. Lin, S. D. Shyur, J. L. Fu [et al.]. – // *Allergy*. – 1998. – Vol. 39, iss. 3. – Pp. 200–202.
179. Florence, R. Targeting the interleukin-5 pathway for treatment of eosinophilic conditions other than asthma / R. Florence. – DOI 10.3389/fmed.2018.00049. – Text : electronic // *Frontiers in medicine*. – 2018. – Vol. 5. – URL: <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00049>. – Date of publication: 6.04.2018.
180. Food Allergies in Children Affect Nutrient Intake and Growth / L. Christie, R. J. Hine, J. G. Parker, W. Burks. – DOI 10.1016/s0002-8223(02)90351-2 // *Journal of the American Dietetic Association*. – 2002. – Vol. 102, iss. 11. – Pp. 1648–1651.
181. Food allergies resulting from immunological cross-reactivity with inhalant allergens / M. Worm, U. Jappe, J. Kleine-Tebbe [et al.]. – DOI 10.1007/s40629-014-0004-6. – Text : electronic // *Allergo journal international*. – 2014. – Vol. 23, iss. 1. – Pp. 1–16. – URL: <https://doi.org/10.1007/s40629-014-0004-6>. – Date of publication: 19.02.2014.
182. Food allergies: the basics / R. Valenta, H. Hochwallner, B. Linhart, S. Pahr. – DOI 10.1053/j.gastro.2015.02.006 // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 148, iss. 6. – Pp. 1120–1131.e4.
183. Food allergy / H. Renz, K. J. Allen, S. H. Sicherer [et al.]. – DOI 10.1038/nrdp.2017.98. – Text : electronic // *Nature reviews. Disease primers*. – 2018. – Vol. 4. – URL: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.98>. – Date of publication: 04.01.2018.
184. Food allergy : quality standard : published 24 March 2016 <https://www.nice.org.uk/guidance/qs118> (accessed 21.06.2023).
185. Food allergy to apple and specific immunotherapy with birch pollen. / K. S. Hansen, M. S. Khinchi, P. S. Skov [et al.]. – DOI 10.1002/mnfr.200400037 // *Molecular nutrition and food research*. – 2004. – Vol. 48, iss. 6. – Pp. 441–448.
186. Food allergy to previously tolerated foods: Course and patient characteristics / L. Nachshon, M. R. Goldberg, A. Elizur [et al.]. – DOI 10.1016/j.anai.2018.04.012 // *Annals of allergy, asthma, and immunology*. – 2018. – Vol. 121, iss. 1. – Pp. 77–81.e1.

187. FOXP3, IL-10 and TGF-beta gene expression in children with IgE-dependent food Allergy / A. Krogulska, M. Borovets, E. Polakowska [et al.]. – DOI 10.1007/s10875-010-9487-1. – DOI 10.1007/s10875-010-9487-1 // Journal of clinical immunology. – 2011. – Vol. 31, iss. 2. – Pp. 205–215.
188. Galvao, V. R. Hypersensitivity to biological agents – updated diagnosis, management, and treatment / V. R. Galvao, M. C. Castells. – DOI 10.1016/j.jaip.2014.12.006 // The journal of allergy and clinical immunology. In practice. – 2015. – Vol. 3, iss. 2. – Pp. 175–185.
189. General treatment of anaphylaxis / M. C. Young // Pediatric allergy principles and practice / H. A. Leung, R. S. Sampson, S. J. Geha, S. J. Szefler. – St Louis (MO) : Mosby, 2003. – Pp. 643–654.
190. Goat's milk anaphylaxis in a cow's milk tolerant child / S. H. Goh, K. W. Chong, W. Loh, A. E. N. Goh. – DOI 10.5415/apallergy.2019.9.e34 // Asia Pacific allergy. – 2019. – Vol. 9, iss. 4.
191. Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update / J. Ring, K. Beyer, T. Biedermann [et al.]. – DOI 10.1007/s40629-020-00158-y. – Text : electronic // Allergo journal international. – 2021. – Vol. 30, iss. 1. – Pp. 1–25. – URL: <https://doi.org/10.1007/s40629-020-00158-y>. – Date of publication: 28.01.2021.
192. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases / O. Pfaar, C. Bachert, A. Bufe [et al.]. – DOI 10.5414/ALX01762 // Allergologie. – 2014. – Vol. 38, iss. 9. – Pp. 431–470.
193. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report / J. A. Boyce, A. Assa'a, A. W. Burks [et al.]. – DOI 10.1016/j.nut.2010.12.001 // Nutrition. – 2011. – Vol. 27, iss. 2. – Pp. 253–267.
194. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis / L. F. Eichenfield, W. L. Tom, S. L. Chamlin [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaad.2013.10.010 // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2014. – Vol. 70, iss. 2. – Pp. 338–351.
195. Hamburg, M. A. The path to personalized medicine / M. A. Hamburg, F. S. Collins. – DOI 10.1056/NEJMp1006304 // The New England journal of medicine. – 2010. – Vol. 363, iss. 4. – Pp. 301–304.
196. Hammad, H. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity / H. Hammad, B. N. Lambrecht. – DOI 10.1016/j.immuni.2015.07.007 // Immunity. – 2015. – Vol. 43, iss. 1. – Pp. 29–40.
197. Harmonizing allergy care-integrated care pathways and multidisciplinary approaches / L. Daniels, S. Barker, Y. S. Chang [et al.]. – DOI 10.1016/j.waojou.2021.100584. – Text :

- electronic // World Allergy Organ J. – 2021. – Vol. 14, iss. 10. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100584>. – Date of publication: 25.09.2021.
198. Hauk, L. Early peanut introduction and prevention of peanut allergy in high-risk infants: consensus communication / L. Hauk // American Family Physician. – 2016. – Vol. 93, iss. 1. – Pp. 61–62.
199. Hazelnut allergens: molecular characterization, detection, and clinical relevance / J. Costa, I. Mafra, I. Carrapatoso, M. B. Oliveira. – DOI 10.1080/10408398.2013.826173 // Critical reviews in food science and nutrition. – 2016. – Vol. 56, iss. 15. – Pp. 2579–2605.
200. High IgE levels to alpha-lactalbumin, beta-lactoglobulin and casein predict less successful cow's milk oral immunotherapy / M. Kuitunen, H. Englund, S. Remes [et al.]. – DOI 10.1111/all.12647 // Allergy. – 2015. – Vol. 70, iss. 8. – Pp. 955–962.
201. How does dose impact on the severity of food-induced allergic reactions, and can this improve risk assessment for allergenic foods?: Report from an ILSI Europe Food Allergy Task Force Expert Group and Workshop / A. E. J. Dubois, P. J. Tuner, J. Hourihane [et al.]. – DOI 10.1111/all.13405 // Allergy. – 2018. – Vol. 73, iss. 7. – Pp.1383–1392.
202. Human milk oligosaccharide profiles and food sensitization among infants in the CHILD Study / K. Maliku, B. Robertson, A. K. Sharma [et al.]. – DOI 10.1111/all.13476 // Allergy. – 2018. – Vol. 73, iss. 10. – Pp. 2070–2073.
203. ICON: food allergy / A. W. Burks, M. Tang, S. Sicherer [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2012.02.001 // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2012. – Vol. 129, iss. 4. – Pp. 906–920.
204. Identification of a T follicular helper cell subset that drives anaphylactic IgE / U. Gowthaman, J. S. Chen, B. Zhang [et al.]. – DOI 10.1126/science.aaw6433. – Text : electronic // Science. – 2019. – Vol. 365, iss. 6456. – URL: <https://doi.org/10.1126/science.aaw6433>. – Date of publication: 30.08.2019.
205. Identification of markers that distinguish IgE-from IgG-mediated anaphylaxis / M. V. Khodoun, R. Strait, L. Armstrong [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.1105695108 // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2011. – Vol. 108, iss. 30. – Pp. 12413–12418.
206. Identification of profilin as a novel pollen allergen; IgE autoreactivity in sensitized individuals / R. Valenta, M. Duchêne, K. Pettenburger [et al.]. – DOI 10.1126/science.1857985 // Science. – 1991. – Vol. 253, iss. 5019. – Pp. 557–560.
207. Identification of profilin as an actin-binding protein in higher plants / R. Valenta, F. Ferreira, M. Grote [et al.] // The Journal of biological chemistry. – 1993. – Vol. 268, iss. 30. – Pp. 22777–22781.

208. Identification of the IgE-binding epitope in omega-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis / H. Matsuo, E. Morita, A. S. Tatham [et al.]. – DOI 10.1074/jbc.M311340200 // The Journal of biological chemistry. – 2004. – Vol. 279, iss. 13. – Pp. 12135–12140.
209. IgE-blocking antibodies following SLIT with recombinant Mal d1 accord with improved apple allergy / G. Sánchez Acosta, T. Kinaciyan, C. Kitzmüller [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2020.03.015 // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2020. – Vol. 146, iss. 4. – Pp. 894–900.e2.
210. IgE-mediated food allergy in children / G. Longo, I. Berti, A. W. Burks [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(13)60309-8 // Lancet. – 2013. – Vol. 382, iss. 9905. – Pp. 1656–1664.
211. Imamura, T. A survey of patients with self-reported severe food allergies in Japan / T. Imamura, Y. Kanagawa, M. Ebisawa. – DOI 10.1111/j.1399-3038.2007.00621.x // Pediatric allergy and immunology. – 2008. – Vol. 19, iss. 3. – Pp. 270–274.
212. Immunotherapy (oral and sublingual) for food allergy to fruits / J. J. Yepes-Nuñez, Y. Zhang, M. Roqué i Figuls [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD010522.pub2. – Text : electronic // The Cochrane database of systematic reviews. – 2015. – Vol. 2015, iss. 11. – URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010522.pub2>. – Date of publication: 09.11.2015.
213. Improved diagnostic clarity in shrimp allergic non-dust-mite sensitized patients / K. T. S. Tuano, S. Anvari, I. C. Hanson [et al.]. – DOI 10.2500/aap.2018.39.4148 // Allergy and asthma proceedings. – 2018. – Vol. 39, iss. 5. – Pp. 377–383.
214. In children with food allergies, the regulatory reactions of T cells after exposure to the allergen in vivo are impaired / T. D. Dang, K. J. Allen, D. Martino [et al.]. – DOI 10.1111/pai.12498 // Pediatric allergy and immunology. – 2016. – Vol. 27, iss. 1. – Pp. 35–43.
215. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – EuroPrevall birth cohort / A. A. Schoemaker, A. B. Sprickelman, K. E. Grimshaw [et al.]. – DOI 10.1111/all.12630 // Allergy. – 2015. – Vol. 70, iss. 8. – Pp. 963–972.
216. Incidence of food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis / T. Umasunthar, J. Leonardi-Bee, P. J. Turner [et al.]. – DOI 10.1111/cea.12477 // Clinical and experimental allergy. – 2015. – Vol. 45, iss. 11. – Pp. 1621–1636.
217. Incidence of suspected perioperative anaphylaxis: A multicenter snapshot study / L. C. Savic, V. Kaura, M. Yusaf [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaip.2014.12.016 // The journal of allergy and clinical immunology. In practice. – 2015. – Vol. 3, iss. 3. – Pp. 454–455.e1.
218. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data/1992–2012 / P. J. Turner, M. H. Gowland, V. Sharma

- [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2014.10.021 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2015. – Vol. 135, iss. 4. – Pp. 956–963.e1.
219. Individualized IgE dosing based on oral egg immunotherapy and the development of tolerance / B. P. Vickery, L. Pons, M. Kulis [et al.]. – DOI 10.1016/j.anai.2010.09.030 // *Annals of allergy, asthma, and immunology*. – 2010. – Vol. 105, iss. 6. – Pp. 444–450.
220. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases / M. Akdis, A. Aab, C. Altunbulakli [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2016.06.033 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2016. – Vol. 138, iss. 4. – Pp. 984–1010.
221. International consensus on (ICON) anaphylaxis / F. E. R. Simons, L. R. F. Ardusso, M. B. Bilò [et al.]. – DOI 10.1186/1939-4551-7-9. – Text : electronic // *The World Allergy Organization journal*. – 2014. – Vol. 7, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-9>. – Date of publication: 30.05.2014.
222. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods / M. I. Asher, U. Keil, H. R. Anderson [et al.]. – DOI 10.1183/09031936.95.08030483 // *The European respiratory journal*. – 1999. – Vol. 8, iss. 3. – Pp. 483–491.
223. Intestinal CD103+, but not CX3CR1+, antigen sampling cells migrate in lymph and serve classical dendritic cell functions / O. Schulz, E. Jaensson, E. K. Persson [et al.]. – DOI 10.1084/jem.20091925 // *The Journal of experimental medicine*. – 2009. – Vol. 206, iss. 13. – Pp. 3101–3114.
224. Is it possible to make a diagnosis of Allergy to raw, heated and baked eggs in children using slicers? Systematic review / M. Calvani, S. Arasi, A. Bianchi [et al.]. – DOI 10.1111/pai.12432 // *Pediatric allergy and immunology*. – 2015. – Vol. 26, iss. 6. – Pp. 509–521.
225. Jappe, U. Relevance of lipophilic allergens in food allergy diagnosis / U. Jappe, C. Schwager. – DOI 10.1007/s11882-017-0731-0. – Text : electronic // *Current allergy and asthma reports*. – 2017. – Vol. 17, iss. 9. – URL: <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0731-0>. – Date of publication: 09.08.2017.
226. Jones, S. M. State of the art on food allergen immunotherapy: oral, sublingual, and epicutaneous / S. M. Jones, A. W. Burks, C. Dupont. – DOI 10.1016/j.jaci.2013.12.1040 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2014. – Vol. 133, iss. 2. – Pp. 318–323.
227. Khora, S. S. Seafood-associated shellfish allergy: a comprehensive review / S. S. Khora. – DOI 10.1080/08820139.2016.1180301. – Text : electronic // *Immunological investigations*. – 2016. – Vol. 45, iss. 6. – Pp. 504–530. – URL: <https://doi.org/10.1080/08820139.2016.1180301>. – Date of publication: 12.07.2016.

228. Koplin, J. J. Epidemiology of food allergy and food-induced anaphylaxis: is there really a Western world epidemic? / J. J. Koplin, E. N. Mills, K. J. Allen. – DOI 10.1097/ACI.0000000000000196 // *Current opinion in allergy and clinical immunology*. – 2015. – Vol. 15, iss. 5. – Pp. 409–416.
229. Lee, S. Food allergy and food-induced anaphylaxis in children: an increasing critical public health issue / S. Lee. – DOI 10.3345/kjp.2019.00493 // *Korean journal of pediatrics*. – 2019. – Vol. 62, iss. 12. – Pp. 431–432.
230. Life-threatening anaphylaxis to egg and milk oral immunotherapy in asthmatic teenagers / M. Vazquez-Ortiz, M. Alvaro, M. Piquer [et al.]. – DOI 10.1016/j.anai.2014.07.010 // *Annals of allergy, asthma, and immunology*. – 2014. – Vol. 113, iss. 4. – Pp. 482–484.
231. Life-threatening anaphylaxis to kiwi fruit: protective sublingual allergen immunotherapy effect persists even after discontinuation / R. Kerzl, A. Simonowa, J. Ring [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2006.09.041 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2007. – Vol. 119, iss. 2. – Pp. 507–508.
232. Lipid transfer protein sensitization: reactivity profiles and clinical risk assessment in an Italian cohort / E. Scala, S. J. Till, R. Asero [et al.]. – DOI 10.1111/all.12635 // *Allergy*. – 2015. – Vol. 70, iss. 8. – Pp. 933–943.
233. Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis / A. Romano, E. Scala, G. Rumi [et al.]. – DOI 10.1111/cea.12011 // *Clinical and experimental allergy*. – 2012. – Vol. 42, iss. 11. – Pp. 1643–1653.
234. Logsdon, S. L. Anti-IgE therapy: clinical utility and mechanistic insights / S. L. Logsdon, H. C. Oettgen. – DOI 10.1007/978-3-319-13725-4_3 // *Current topics in microbiology and immunology*. – 2015. – Vol. 388. – Pp. 39–61.
235. London «Ara h 2: crystal structure and IgE binding distinguish two subpopulations of peanut allergic patients by epitope diversity» / G. A. Mueller, R. A. Gosavi, M. Pomes [et al.]. – DOI 10.1111/j.1398-9995.2010.02532.x // *Allergy*. – 2011. – Vol. 66, iss. 7. – Pp. 878–885.
236. Lopata, A. L. Airborne seafood allergens as a cause of occupational allergy and asthma / A. L. Lopata, M. F. Jeebhay. – DOI 10.1007/s11882-013-0347-y. – Text : electronic // *Current allergy and asthma reports*. – 2013. – Vol. 13, iss. 3. – Pp. 288–297. – URL: <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0347-y>. – Date of publication: 11.04.2013.
237. Luengo, O. Component resolved diagnosis: when should it be used? / O. Luengo, V. Cardona. – DOI 10.1186/2045-7022-4-28. – Text : electronic // *Clinical and translational allergy*. – 2014. – Vol. 4. – P. 28. – URL: <https://doi.org/10.1186/2045-7022-4-28>. – Date of publication: 08.09.2014.

238. Macdougall, C. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland / C. Macdougall, A. Cant, A. Colver. – DOI 10.1136/adc.86.4.236 // Archives of disease in childhood. – 2002. – Vol. 86, iss. 4. – Pp. 236–239.
239. Maloney, J. M. Peanut allergen exposure through saliva: assessment and interventions to reduce exposure / J. M. Maloney, M. D. Chapman, S. H. Sicherer. – DOI 10.1016/j.jaci.2006.05.017 // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2006. – Vol. 118, iss. 3. – Pp. 719–724.
240. Mass cytometry profiling the response of basophils and the complete peripheral blood compartment to peanut / L. Tordesillas, A. H. Rahman, B. M. Hartmann [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2016.06.048 // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2016. – Vol. 138, iss. 6. – Pp. 1741–1744.e9.
241. Ménard, S. Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens / S. Ménard, N. Cerf-Bensussan, M. Heyman. – DOI 10.1038/mi.2010.5 // Mucosal immunology. – 2010. – Vol. 3, iss. 3. – Pp. 247–259.
242. Microarray immunoassay: association of clinical history, in vitro IgE function, and heterogeneity of allergenic peanut epitopes / W. G. Shreffler, K. Beyer, T. H. Chu [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2003.12.588 // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2004. – Vol. 113, iss. 4. – Pp. 776–782.
243. Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium / N. A. Mabbott, D. S. Donaldson, H. Ohno [et al.]. – DOI 10.1038/mi.2013.30 // Mucosal immunology. – 2013. – Vol. 6, iss. 4. – Pp. 666–677.
244. Minhas, J. Salmon roe (ikura) - induced anaphylaxis in a child / J. Minhas, J. A. Saryan, D. S. Balekian. – DOI 10.1016/j.anai.2016.11.020 // Annals of allergy, asthma, and immunology. – 2017. – Vol. 118, iss. 3. – Pp. 365–366.
245. Minimal impact of extensive heating of hen's egg and cow's milk in a food matrix on threshold dose-distribution curves / B. C. Remington, J. Westerhout, D. E. Campbell, P. J. Turner. – DOI 10.1111/all.13198 // Allergy. – 2017. – Vol. 72, iss. 11. – Pp.1816–1819.
246. Modification of IgE binding during heat processing of the cow's milk allergen beta-lactoglobulin / B. M. Ehn, B. Ekstrand, U. Bengtsson, S. Ahlstedt. – DOI 10.1021/jf0304371 // Journal of agricultural and food chemistry. – 2004. – Vol. 52, iss. 5. – Pp.1398–1403.
247. Molecular allergy diagnostics / J. Kleine-Tebbe, M. Ollert, C. Radauer, T. Jakob // Molecular Allergy Diagnostics : Innovation for a Better Patient Management / eds. J. Kleine-Tebbe, T. Jakob. – Switzerland : Springer Cham, 2017. – Pp. 3–19.

248. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance / R. S. Chinthrajah, J. D. Hernandez, S. D. Boyd [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2016.02.004 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2016. – Vol. 137, iss. 4. – Pp. 984–997.
249. Molecular aspects of allergens and allergy / R. Valenta, A. Karaulov, V. Niederberger [et al.]. – DOI 10.1016/bs.ai.2018.03.002 // *Advances in immunology*. – 2018. – Vol. 138. – Pp.195–256.
250. Molecular recognition profiles and clinical patterns of PR-10 sensitization in a birch-free Mediterranean area / E. Scala, D. Abeni, L. Cecchi [et al.]. – DOI 10.1159/000477565 // *International archives of allergy and immunology*. – 2017. – Vol. 173, iss. 3. – Pp. 138–146.
251. Moriyma, T. Diversity of food allergy / T. Moriyma. – DOI 10.3177/jnsv.61.S106 // *Journal of nutritional science and vitaminology*. – 2015. – Vol. 61, suppl. – Pp. S106–S108.
252. Mourad, A. A. Fish-allergic patients may be able to eat fish / A. A. Mourad, S. L. Bahna. – DOI 10.1586/1744666X.2015.1009896 // *Expert review of clinical immunology*. – 2015. – Vol. 11, iss. 3. – Pp. 419–430.
253. Mousallem, T. Immunology in the Clinic Review Series; focus on allergies: immunotherapy for food allergy / T. Mousallem, A. W. Burks. – DOI 10.1111/j.1365-2249.2011.04499.x // *Clinical and experimental immunology*. – 2012. – Vol. 167, iss. 1. – Pp. 26–31.
254. Natural development of tolerance in children with allergies to cow's milk: binding of IgE and IgG4 epitopes / J. C. Caubet, J. Lin, B. Ahrens [et al.]. – DOI 10.1111/all.13167 // *Allergy*. – 2017. – Vol. 72, iss. 11. – Pp. 1677–1685.
255. Neutrophil activation during acute human anaphylaxis: analysis of MPO and sCD62L / A. Francis, E. Bosio, S. F. Stone [et al.]. – DOI 10.1111/cea.12868. – Text : electronic // *Clinical and experimental allergy*. – 2017. – Vol. 47, iss. 3. – Pp. 361–370. – URL: <https://doi.org/10.1111/cea.12868>. – Date of publication: 01.12.2016.
256. New directions in immunotherapy / L. Cox, E. Compalati, T. Kundig, M. Larche. – DOI 10.1007/s11882-012-0335-7. – Text : electronic // *Current allergy and asthma reports*. – 2013. – Vol. 13, iss. 2. – Pp. 178–195. – URL: <https://doi.org/10.1007/s11882-012-0335-7>. – Date of publication: 12.01.2013.
257. New insights into the sensitization to nonspecific lipid transfer proteins from pollen and food: New role of allergen Ole e7 / C. Oeo-Santos, A. Navas, S. Benedé [et al.]. – DOI 10.1111/all.14086 // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75, iss. 4. – Pp. 798–807.
258. Niggemann, B. Time for a new grading system for allergic reactions? / B. Niggemann, K. Beyer. – DOI 10.1111/all.12765 // *Allergy*. – 2016. – Vol. 71, iss. 2. – Pp. 135–136.
259. Occurrence of the major food allergen, ovomucoid, in human breast milk as an immune complex / J. Hirose, S. Ito, N. Hirata [et al.]. – DOI 10.1271/bbb.65.1438 // *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. – 2001. – Vol. 65, iss. 6. – Pp.1438–1440.

260. O'Keefe, A. W. A 4-month-old baby boy presenting with anaphylaxis to a banana: a case report / A. W. O'Keefe, M. Ben-Shoshan. – DOI 10.1186/1752-1947-8-62. – Text : electronic // Journal of medical case reports. –2014. – Vol. 8. – P. 62. – URL: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-8-62>. – Date of publication: 19.02.2014.
261. Oral allergy syndrome (Pollen-food allergy syndrome) / A. Price, S. Ramachandran, G. P. Smith [et al.]. – DOI 10.1097/DER.000000000000087 // Dermatitis. – 2015. – Vol. 26, iss. 2. – Pp. 78–88.
262. Oral egg allergy immunotherapy: a double-blind placebo-controlled study followed up after desensitization / L. Caminiti, G. Pajno, G. Crisafulli [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaip.2015.01.017 // The journal of allergy and clinical immunology. In practice. – 2015. – Vol. 3, iss 4. – Pp. 532–539.
263. Oral food challenge to wheat: a near-fatal anaphylaxis and review of 93 food challenges in children / A. Cianferoni, K. Khullar, R. Saltzman [et al.]. – DOI 10.1186/1939-4551-6-14. – Text : electronic // The World Allergy Organization journal. – 2013. – Vol. 6, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/1939-4551-6-14>. – Date of publication: 21.08.2013.
264. 264 / A. W. Burks, S. M. Jones, R. A. Wood [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1200435 // The New England journal of medicine. – 2012. – Vol. 367, iss. 3. – Pp. 233–243.
265. Paediatric anaphylaxis in a Singaporean children cohort: changing food allergy triggers over time / W. K. Liew, W. C. Chiang, A. E. Goh [et al.]. – DOI 10.5415/apallergy.2013.3.1.29 // Asia Pacific allergy. – 2013. – Vol. 3, iss. 1. – Pp. 29–34.
266. Pajno, G.B. Changing the route of immunotherapy administration: an 18-year survey in pediatric patients with allergic rhinitis and asthma / G. B. Pajno, L. Caminiti, G. Passalacqua. – DOI 10.2500/aap.2013.34.3696 // Allergy and asthma proceedings. – 2013. – Vol. 34, iss. 6. – Pp. 523–526.
267. Pali-Scholl, I. The effect of digestion and digestibility on allergenicity of food / I. Pali-Schöll, E. Untersmayr, M. Klems, E. Jensen-Jarolim. – DOI 10.3390/nu10091129. – Text : electronic // Nutrients. – 2018. – Vol. 10, iss. 9. – URL: <https://doi.org/10.3390/nu10091129>. – Date of publication: 21.08.2018.
268. Pathophysiological mechanisms of exercise-induced anaphylaxis: an EAACI position statement / L. Ansley, M. Bonini, L. Delgado [et al.]. – DOI 10.1111/all.12677 // Allergy. – 2015. – Vol. 70, iss. 10. – Pp. 1212–1221.
269. Patterns of reactivity to lipid transfer proteins of plant foods and Artemisia pollen: an in vivo study / F. J. García-Sellés, A. Díaz-Perales, R. Sánchez-Monge [et al.]. – DOI 10.1159/000059401 // International archives of allergy and immunology. – 2002. – Vol. 128, iss. 2. – Pp.115–122.

270. PDL2+ CD11b+ dermal dendritic cells capture topical antigen through hair follicles to prime LAP+ Tregs / L. Tordesillas, D. Lozano-Ojalvo, D. Dunkin [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-018-07716-7. – Text : electronic // Nature communications. – 2018. – Vol. 9, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07716-7>. – Date of publication: 07.12.2018.
271. Peach fuzz contains large amounts of lipid transfer protein: is this the cause of the high prevalence of sensitization to LTP in Mediterranean countries? / R. Asero, G. Mistrello, S. Amato [et al.]. – // European annals of allergy and clinical immunology. – 2006. – Vol. 38, iss. 4. – Pp. 118–121.
272. Peanut lipids display potential adjuvanticity by triggering a pro-inflammatory response in human keratinocytes / C. Palladino, M. S. Narzt, M. Bublin [et al.]. – DOI 10.1111/all.13475 // Allergy. – 2018. – Vol. 73, iss. 8. – Pp. 1746–1749.
273. Phase 1 results of safety and tolerability in a rush oral immunotherapy protocol to multiple foods using omalizumab / P. Bégin, T. Dominguez, S. P. Wilson [et al.]. – DOI 10.1186/1710-1492-10-7. – Text : electronic // Allergy, asthma, and clinical immunology. – 2014. – Vol. 10, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-7>. – Date of publication: 27.02.2014.
274. Pistachio allergy-prevalence and in vitro cross-reactivity with other nuts / R. Noorbakhsh, S. A. Mortazavi, M. Sankian [et al.]. – DOI 10.2332/allergolint.10-OA-0222 // Allergy international. – 2011. – Vol. 60, iss. 4. – Pp. 425–432.
275. Plant protein families and their relationships to food allergy / P. R. Shewry, F. Beaudoin, J. Jenkins [et al.]. – DOI 10.1042/bst0300906 // Biochemical Society transactions. – 2002. – Vol. 30, pt. 6. – Pp. 906–910.
276. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis / P. Vadas, M. Gold, B. Perelman [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa070030 // The New England journal of medicine. – 2008. – Vol. 358, iss. 1. – Pp. 28–35.
277. Polymorphisms affecting vitamin D-binding protein modify the relationship between serum vitamin D (25[OH]D3) and food allergy. / J. J. Koplin, N. H. A. Suaini, P. Vuillermin [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2015.05.051 // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2016. – Vol. 137, iss. 2. – 500–506.e4.
278. Pooled analysis of the Cow's Milk Symptom Score (CoMiSS) as a predictor for the diagnosis of cow's milk allergy / Y. Vandenplas, P. Steenhout, A. Jarvi [et al.] // World congress on pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. – Montreal, 2016. – 234 p.
279. Popescu, F. D. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens / F. D. Popescu. – DOI 10.5662/wjm.v5.i2.31. – Text : electronic // World journal of methodology. – 2015. – Vol. 5, iss. 2. – Pp. 31–50. – URL: <https://doi.org/10.5662/wjm.v5.i2.31>. – Date of publication: 26.01.2015.

280. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens / T. Werfel, R. Asero, B. K. Ballmer-Weber [et al.]. – DOI 10.1111/all.12666 // *Allergy*. – 2015. – Vol. 70, iss. 9. – Pp. 1079–1090.
281. Possible consequences of elimination diets in asymptomatic immediate hypersensitivity to fish / C. H. Larramendi, M. Martín Esteban, C. Pascual Marcos [et al.]. – DOI 10.1111/j.1398-9995.1992.tb00670.x // *Allergy*. – 1992. – Vol. 47, iss. 5. – Pp. 490–494.
282. Postmortem serum tryptase levels in anaphylactic and non-anaphylactic deaths / A. McLean-Tooke, M. Goulding, C. Bundell [et al.]. – DOI 10.1136/jclinpath-2013-201769 // *Journal of clinical pathology*. – 2014. – Vol. 67, iss. 2. – Pp. 134–138.
283. Povesi Dascola, C. Exercise-induced anaphylaxis: a clinical view / C. Povesi Dascola, C. Caffarelli. – DOI 10.1186/1824-7288-38-43. – Text : electronic // *Italian journal of pediatrics*. – 2012. – Vol. 38. – URL: <https://doi.org/10.1186/1824-7288-38-43>. – Date of publication: 14.09.2012.
284. Prediction of anaphylaxis during peanut in food challenge: usefulness of the peanut skin prick test (SPT) and specific IgE level / B. K. Wainstein, J. Studdert, M. Ziegler, J. B. Ziegler. – DOI 10.1111/j.1399-3038.2010.01063.x // *Pediatric allergy and immunology*. – 2010. – Vol. 21, iss. 4, pt 1. – Pp. 603–611.
285. Prediction of the severity of allergic reactions to food / M. E. Pettersson, G. H. Koppelman, B. M. J. Flokstra-de Blok [et al.]. – DOI 10.1111/all.13423 // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73, iss. 7. – Pp. 1532–1540.
286. Prehospital treatment and emergency department outcomes in young children with food allergy / J. Ko, S. Zhu, A. Alabaster [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaip.2020.03.047 // *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. – 2020. – Vol. 8, iss. 7. – Pp. 2302–2309.e2.
287. Prevalence and characteristics of adult-onset food allergy / T. A. Kamdar, S. Peterson, C. H. Lau [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaip.2014.07.007 // *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. – 2015. – Vol. 3, iss. 1. – Pp. 114–115.e1.
288. Prevalence and characteristics of shellfish allergy in the pediatric population of the United States / H. T. Wang, C. M. Warren, R. S. Gupta, C. M. Davis. – DOI 10.1016/j.jaip.2019.12.027 // *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. – 2020. – Vol. 8, iss. 4. – Pp. 135–1370.e2.
289. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 10 years of life / C. Venter, V. Patil, J. Grundy [et al.]. – DOI 10.1111/pai.12564 // *Pediatric allergy and immunology*. – 2016. – Vol. 27, iss. 5. – Pp. 452–458.
290. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants / N. J. Osborne, J. J. Koplin, P. E. Martin [et al.]. –

- DOI 10.1016/j.jaci.2011.01.039 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2011. – Vol. 127, iss. 3. – Pp. 668–676.e1-2.
291. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis / B. I. Nwaru, L. Hickstein, S. S. Panesar [et al.]. – DOI 10.1111/all.12423 // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69, iss. 8. – Pp. 992–1007.
292. Prevalence of sensitization to food allergens and challenge proven food allergy in patients visiting allergy centers in Rawalpindi and Islamabad, Pakistan / M. Inam, R. H. Shafique, N. Roohi [et al.]. – DOI 10.1186/s40064-016-2980-0. – Text : electronic // SpringerPlus. – 2016. – Vol. 5, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2980-0>. – Date of publication: 11.08.2016.
293. Profilin as a severe food allergen in allergic patients overexposed to grass pollen / M. I. Alvarado, L. Jimeno, F. De La Torre [et al.]. – DOI 10.1111/all.12509 // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69, iss. 12. – P. 1610–1616.
294. Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens / R. Valenta, M. Duchene, C. Ebner [et al.]. – DOI 10.1084/jem.175.2.377 // *The Journal of experimental medicine*. – 1992. – Vol. 175, iss. 2. – Pp. 377–385.
295. Pumphrey, R. S. H. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006 / R. S. H. Pumphrey, M. H. Gowland. – DOI 10.1016/j.jaci.2007.01.021 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2007. – Vol. 119, iss. 4. – Pp. 1018–1019.
296. Radauer, C. Evolutionary biology of plant food allergens / C. Radauer, H. J. Breiteneder. – DOI 10.1016/j.jaci.2007.07.024 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2007. – Vol. 120, iss. 3. – Pp. 518–525.
297. Rapid oral desensitisation in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy / K. C. Nadeau, L. C. Schneider, L. Hoyte [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2011.04.009 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2011. – Vol. 127, iss. 6. – Pp. 1622–1624.
298. Recent advances in component resolved diagnosis in food allergy / M. P. Borres, N. Maruyama, S. Sato, M. Ebisawa. – DOI 10.1016/j.alit.2016.07.002 // *Allergology international*. – 2016. – Vol. 65, iss 4. – Pp. 378–387.
299. Recognizing mastocytosis in patients with anaphylaxis: Value of KIT D816V mutation analysis of peripheral blood / S. Broesby-Olsen, A. R. Oropeza, C. Bindslev-Jensen [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2014.06.031 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2015. – Vol. 135, iss. 1. – Pp. 262–264.
300. Recombinant Pru p3 and natural Pru p3, a major peach allergen, show equivalent immunologic reactivity: a new tool for the diagnosis of fruit allergy / A. Díaz-Perales, M. L. Sanz, G. García-

- Casado [et al.]. – DOI 10.1067/mai.2003.75 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2003. – Vol. 111, iss. 3. – Pp. 628–633.
301. Reported symptoms of food hypersensitivity and sensitization to common foods in 4-year-old children / E. Ostblom, M. Wickman, M. van Hage, G.Lilja. – DOI 10.1111/j.1651-2227.2007.00556.x // *Acta paediatrica*. – 2008. – Vol. 97, iss. 1. – Pp. 85–90.
302. Retrospective definition of reaction risk in Italian children with peanut, hazelnut and walnut allergy through component-resolved diagnosis / M. Giovannini, P. Comberiati, M. Piazza [et al.]. – DOI 10.1016/j.aller.2018.03.009. – Text : electronic // *Allergologia et immunopathologia*. – 2019. – Vol. 47, iss. 1. – Pp. 73–78. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.03.009>. – Date of publication: 14.07.2018.
303. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organization, October 2003 / S. G. O. Johansson, T. Bieber, R. Dahl [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2003.12.591 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2004. – Vol. 113, iss. 5. – Pp. 832–836.
304. Rice: Another potential cause of food allergy in patients sensitized to lipid transfer protein / R. Asero, S. Amato, B. Alfieri [et al.]. – DOI 10.1159/000098226 // *International archives of allergy and immunology*. – 2007. – Vol. 143, iss. 1. – P.69–74.
305. Risk factors for severe anaphylaxis in patients receiving anaphylaxis treatment in US emergency departments and hospitals / S. Clark, W. Wei, S. A. Rudders, C. A. Camargo Jr. – DOI 10.1016/j.jaci.2014.05.018 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2014. – Vol. 134, iss. 5. – Pp. 1125–1130.
306. Rudders, S. A. Trends in hospitalizations for food induced anaphylaxis in US children, 2000–2009 / S. A. Rudders, S. A. Arias, C. A. Camargo Jr. – DOI 10.1016/j.jaci.2014.06.018 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2014. – Vol. 134, iss. 4. – Pp. 960–962.e3.
307. Rutkowski, K. Management of hypersensitivity reactions to anti-D immunoglobulin preparations / K. Rutkowski, S. M. Nasser. – DOI 10.1111/all.12494 // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69, iss. 11. – Pp. 1560–1563.
308. Salmon roe as an emerging allergen in western countries / J. Cosme, A. Spínola-Santos, B. Bartolomé [et al.]. – DOI 10.18176/jiaci.0347 // *Journal of investigational allergology and clinical immunology*. – 2019. – Vol. 29, iss. 2. – Pp. 139–141.
309. Sánchez-García, S. Food Allergy in childhood: phenotypes, prevention and treatment / S. Sánchez-García, F. Cipriani, R. Ricci. – DOI 10.1111/pai.12514 // *Pediatric allergy and immunology*. – 2015. – Vol. 26, iss. 8. – Pp. 711–720.

310. Santos, A. F. Food allergy and anaphylaxis in pediatrics: update 2010-2012 / A. F. Santos, G. Lack. – DOI 10.1111/pai.12025 // *Pediatric allergy and immunology*. – 2012. – Vol. 23, iss. 8. – Pp. 698–706.
311. Sastre, J. Molecular diagnosis in allergy / J. Sastre. – DOI 10.1111/j.1365-2222.2010.03585.x // *Clinical and experimental allergy*. – 2010. – Vol. 40, iss. 10. – Pp. 1442–1460.
312. Sato, S. How to diagnose food allergy / S. Sato, N. Yanagida, M. Ebisawa. – DOI 10.1097/ACI.0000000000000441 // *Current opinion in allergy and clinical immunology*. – 2018. – Vol. 18, iss. 3. – Pp. 214–221.
313. Satoh, R. Allergen analysis in plants and use in the assessment of genetically modified plants / R. Satoh, R. Teshima. – DOI 10.1016/B978012802259700040-3 // *Genetically modified organisms in food* / R. R. Watson, V. R. Preedy. – USA : Academic Press, 2016. – Pp. 455–463.
314. Satoh, R. Understanding buckwheat allergies for the management of allergic reactions in humans and animals / R. Satoh, E. Jensen-Jarolim, R. Teshima. – DOI 10.1270/jsbbs.1905 // *Breeding science*. – 2020. – Vol. 70, iss. 1. – Pp. 85–92.
315. Scarpellini, E. Food allergy: from diagnosis to treatment / E. Scarpellini, J. Tack. – DOI 10.1159/000336709 // *Digestive Diseases*. – 2012. – Vol. 30, iss. 2. – Pp. 224–231.
316. Scurlock, A. M. Oral and sublingual immunotherapy for treatment of IgE-mediated food allergy / A. M. Scurlock. – DOI 10.1007/s12016-018-8677-0. – Text : electronic // *Clinical reviews in allergy and immunology*. – 2018. – Vol. 55, iss. 2. – Pp.139–152. – URL: <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8677-0>. – Date of publication: 14.04.2018.
317. Seafood allergy in children: a descriptive study / P. Turner, I. Ng, A. Kemp, D. Campbell. – DOI 10.1016/j.anai.2011.02.001 // *Annals of allergy, asthma, and immunology*. – 2011. – Vol. 106, iss. 6. – Pp. 494–501.
318. Seafood allergy: A comprehensive review of fish and shellfish allergens / T. Ruethers, A. C. Taki, E. B. Johnston [et al.]. – DOI 10.1016/j.molimm.2018.04.008 // *Molecular immunology*. – 2018. – Vol. 100. – Pp. 28–57.
319. Serum eosinophil cationic protein in children with atopic dermatitis / S. Murat-Susić, J. Lipozencić, V. Zizić [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-4632.2006.02865.x // *International journal of dermatology*. – 2006. – Vol. 45, iss. 10. – Pp. 1156–1160.
320. Shevach, E. M. Mechanisms of FOXP3+ T regulatory cell-mediated suppression / E. M. Shevach. – DOI 10.1016/j.immuni.2009.04.010 // *Immunity*. – 2009. – Vol. 30, iss. 5. – Pp. 636–645.
321. Sicherer, S. H. Food allergy / S. H. Sicherer, H. A. Sampson. – DOI 10.1016/j.jaci.2009.08.028 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2010. – Vol. 125, iss. 2, suppl. 2. – Pp. S116–S125.

322. sIgG4 и другие предикторы формирования пищевой толерантности при пищевой аллергии у детей раннего возраста / А. И. Деев, М. И. Петровская, Л. С. Намазова-Баранова [и др.] . – DOI 10.15690/pf.v12i3.1352 // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 3. – С. 283–289.
323. Simon, R. A. Allergic and asthmatic reactions to food additives / R. A. Simon. – Text : electronic // UpToDate : an evidence-based clinical resource. – Last updated: 14.04.2021. – URL: <https://pro.uptodatefree.ir/Show/2405> (accessed 21.06.2023).
324. Simons, F. E. R. Anaphylaxis: Unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years) / F. E. R. Simons, H. A. Sampson. – DOI 10.1016/j.jaci.2014.09.014 // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2015. – Vol. 135, iss. 5. – Pp. 1125–1131.
325. Simons, F. E. R. Epinephrine dispensing patterns for an out of hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis / F. E. R. Simons, S. Peterson, C. D. Black. – DOI 10.1067/mai.2002.127860 // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2002. – Vol. 110, iss. 4. – Pp. 647–651.
326. Sindher, S. Advances in the treatment of food allergy: sublingual and epicutaneous immunotherapy. / S. Sindher, D. M. Fleischer, J. M. Spergel. – DOI 10.1016/j.iac.2015.08.008 // Immunology and allergy clinics of North America. – 2016. – Vol. 36, iss. 1. – Pp. 39–54.
327. Soares, J. Particularities in a child with cashew nut allergy / J. Soares, A. Dias, S. Peixoto [et al.]. – DOI 10.1177/2333794X14552898. – Text : electronic // Global pediatric health. – 2014. – Vol. 1. – URL: <https://doi.org/10.1177/2333794X14552898>. – Date of publication: 30.09.2014.
328. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract / E. Enrique, F. Pineda, T. Malek [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2005.08.027 // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2005. – Vol. 116, iss. 5. – Pp. 1073–1079.
329. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial / D. M. Fleischer, A. W. Burks, B. P. Vickery [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2012.11.011 // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2013. – Vol. 131, iss. 1. – Pp.119–127.e1-7.
330. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization / E. H. Kim, J. A. Bird, M. Kulis [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2010.12.1083 // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2011. – Vol. 127, iss. 3. – Pp. 640–646.e1.
331. Sunflower seed allergy / N. Ukleja-Sokołowska, E. Gawrońska-Ukleja, M. Żbikowska-Gotz [et al.]. – DOI 10.1177/0394632016651648 // International journal of immunopathology and pharmacology. – 2016. – Vol. 29, iss. 3. – Pp. 498–503.

332. Tallar, M. T. Component-resolved allergen testing: the new frontier / M. T. Tallar, M. H. Grayson. – DOI 10.5528/wjtm.v4.i2.44 // World Journal of Translational Medicine. – 2015. – Vol. 4, iss. 2. – Pp. 44–50.
333. Tan, J. W. Egg allergy: an update / J. W. Tan, P. Joshi. – DOI 10.1111/jpc.12408 // Journal of paediatrics and child health. – 2014. – Vol. 50, iss. 1. – Pp. 11–15.
334. Tang, M. L. K. Oral immunotherapy and tolerance induction in childhood / M. L. K. Tang, D. J. Martino. – DOI 10.1111/pai.12100 // Pediatric allergy and immunology. – 2013. – Vol. 24, iss. 6. – Pp. 512–520.
335. Tang, M. L. K. Food allergy: is the prevalence increasing? / M. L. K. Tang, R. J. Mullins. – DOI 10.1111/imj.13362 // Internal medicine journal. – 2017. – Vol. 47, iss. 3. – Pp. 256–261.
336. Taylor-Black, S. The prevalence and characteristics of food allergy in urban minority children / S. Taylor-Black, J. Wang. – DOI 10.1016/j.anai.2012.09.012 // Annals of allergy, asthma, and immunology. – 2012. – Vol. 109, iss. 6. – Pp. 431–437.
337. Th3 cells in peripheral tolerance. Induction of FOXP3-positive regulatory T cells by Th3 cells derived from TGF-beta t cells in transgenic mice / Y. Carrier, J. Yuan, V. K. Kuchroo, H. L. Weiner. – DOI 10.4049/jimmunol.178.1.179 // The Journal of immunology. – 2007. – Vol. 178, iss. 1. – Pp. 179–185.
338. Th9 cells are required for tissue mast cell accumulation during allergic inflammation / S. Sehra, W. Yao, E. T. Nguyen [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2015.01.021 // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2015. – Vol. 136. – Pp. 433–440.e1.
339. Thalayasingam, M. Fish and shellfish allergy / M. Thalayasingam, B. W. Lee. – DOI 10.1159/000375508 // Chemical immunology and allergy. – 2015. – Vol. 101. – Pp. 152–161.
340. The Current State of Oral Immunotherapy / American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // AAAAI : member portal. – 2020. – URL: <https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/conditions-library/allergies/the-current-state-of-oral-immunotherapy> (дата обращения: 21.06.2023).
341. The development of a standardised diet history tool to support the diagnosis of food allergy / I. J. Skypala, C. Venter, R. Meyer [et al.]. – DOI 10.1186/s13601-015-0050-2. – Text : electronic // Clinical and translational allergy. – 2015. – Vol. 5. – URL: <https://doi.org/10.1186/s13601-015-0050-2>. – Date of publication: 19.02.2015.
342. The effect of birch pollen immunotherapy on apple and rMal d1 challenges in adults with apple allergy / J. P. M. van der Valk, B. Nagl, R.G. van Wijk [et al.]. – DOI 10.3390/nu12020519. – Text : electronic // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, iss. 2. – URL: <https://doi.org/10.3390/nu12020519>. – Date of publication: 18.02.2020.

343. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review / S. S. Panesar, S. Javad, D. de Silva [et al.]. – DOI 10.1111/all.12272 // *Allergy*. – 2013. – Vol. 68, iss. 11. – Pp. 1353–1361.
344. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project / W. W. Decker, R. L. Campbell, V. Manivannan [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2008.09.043 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2008. – Vol. 122, iss. 6. – Pp. 1161–1165.
345. The impact of oral food challenges for food allergy on quality of life: A systematic review / H. M. Kansen, T. M. Le, Y. Meijer [et al.]. – DOI 10.1111/pai.12905 // *Pediatric allergy and immunology*. – 2018. – Vol. 29, iss. 5. – Pp. 527–537.
346. The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study / N. A. Shadick, M. H. Liang, A. J. Partridge [et al.]. – DOI 10.1016/s0091-6749(99)70123-5 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 1999. – Vol. 104, iss. 1. – Pp. 123–127.
347. The Norwegian national reporting system and register of severe allergic reactions to food / M. Løvik, E. Namork, C. Fæste, E. Egaas. – DOI 10.5324/nje.v14i2.238 // *Norsk Epidemiologi*. – 2009. – Vol. 14, iss. 2. – Pp. 155–160.
348. The pattern of sesame sensitivity among infants and children / I. Dalal, I. Binson, A. Levine [et al.]. – DOI 10.1034/j.1399-3038.2003.00040.x // *Pediatric allergy and immunology*. – 2003. – Vol. 14, iss. 4. – Pp. 312–316.
349. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: healthnuts age 4-year follow-up / R. L. Peters, J. J. Koplin, L. C. Gurrin [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2017.02.019 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2017. – Vol. 140, iss. 1. – Pp. 145–153.e8.
350. The prevalence of plant food allergies: a systematic review / L. Zuidmeer, K. Goldhahn, R. J. Rona [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2008.02.019 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2008. – Vol. 121, iss. 5. – Pp. 1210–1218.e4.
351. The prevalence of tree nut allergy: a systematic review / V. McWilliam, J. Koplin, C. Lodge [et al.]. – DOI 10.1007/s11882-015-0555-8. – Text : electronic // *Current allergy and asthma reports*. – 2015. – Vol. 15, iss. 9. – URL: <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0555-8>. – Date of publication: 02.08.2015.
352. The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review / A. J. Cummings, R. C. Knibb, R. M. King, J. S. Lucas. – DOI 10.1111/j.1398-9995.2010.02342.x // *Allergy*. – 2010. – Vol. 65, iss. 8. – Pp. 933–945.

353. The utility of the ISAC allergen array in the investigation of idiopathic anaphylaxis / A. Heaps, S. Carter, C. Selwood [et al.]. – DOI 10.1111/cei.12334 // *Clinical and experimental immunology*. – 2014. – Vol. 177, iss. 2. – Pp. 483–490.
354. Thermostability and in vitro digestibility of a purified major allergen 2S albumin (Ses I 1) from white sesame seeds (*Sesamum Indicum* L.) / F. J. Moreno, B. M. Maldonado, N. Wellner, E. N. Mills. – DOI 10.1016/j.bbapap.2005.07.022 // *Biochimica et biophysica acta*. – 2005. – Vol. 1752, iss. 2. – Pp.142–153.
355. Tordesillas, L. Immunology of food Allergy / L. Tordesillas, M. C. Berlin, H. A. Sampson. – DOI 10.1016/j.immuni.2017.07.004 // *Immunity*. – 2017. – Vol. 47, iss. 1. – Pp. 32–50.
356. Training Course on Child Growth Assessment : WHO Child Growth Standards / World Health Organization // Всемирная организация здравоохранения : сайт. – URL: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/43601> (дата обращения:21.06.2023).
357. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. / J. J. Oppenheimer, H. S. Nelson, S. A. Bock [et al.]. – DOI 10.1016/0091-6749(92)90080-1 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 1992. – Vol. 90, iss. 2. – Pp. 256–262.
358. Tree nuts anaphylaxis in preschool age children / J. Matias, A. Gaspar, L. M. Borrego [et al.]. – DOI10.23822/EurAnnACI.1764-1489.128 // *European annals of allergy and clinical immunology*. – 2020. – Vol. 52, iss. 4. – Pp. 182–186.
359. Tuft, L. Studies in food allergy. Sensitization to fresh fruits: clinical and experimental observations / L. Tuft, G. I. Blumstein. – DOI 10.1016/S0021-8707(42)90070-4 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 1942. – Vol. 13, iss. 6. – Pp. 574–582.
360. Two nonspecific lipid transfer proteins (nsLTPs) from tomato seeds are associated to severe symptoms of tomato allergic patients / P. L. Martín -Pedraza, M. González, F. Gómez [et al.]. – DOI 10.1002/mnfr.201500782 // *Molecular nutrition and food research*. – 2016. – Vol. 60, iss. 5. – Pp. 1172–1182.
361. Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies / M. Worm, I. Reese, B. Ballmer-Weber [et al.]. – DOI 10.5414/ALX02257E. – Text : electronic // *Allergologie select*. – 2021. – Vol. 5. – Pp. 195–243. – URL: <https://doi.org/10.5414/ALX02257E>. – Date of publication: 08.07.2021.
362. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children / K. M. Järvinen, S. H. Sicherer, H. A. Sampson, A. Nowak-Wegrzyn. – DOI 10.1016/j.jaci.2008.04.031 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2008. – Vol. 122, iss. 1. – Pp.133–138.
363. Usefulness of molecular diagnosis in egg allergic children / M. I. Petrosino, A. Scaparrotta, M. L. Marcovecchio[et al.]. – DOI 10.5114/aoms.2016.58796 // *Archives of medical science*. – 2018. – Vol. 14, iss. 1. – Pp. 132–137.

364. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis / K. Brockow, D. Kneissl, L. Valentini [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2014.08.024 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2015. – Vol. 135, iss. 4. – Pp. 977–984.e4.
365. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy / H. Ando, R. Moverare, Y. Kondo [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2008.06.016 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2008. – Vol. 122, iss. 3. – Pp. 583–588.
366. Vadas, P. Platelet - activating factor, histamine and tryptase levels in human anaphylaxis / P. Vadas, B. Perelman, G. Liss. – DOI 10.1016/j.jaci.2012.08.016 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2013. – Vol. 131, iss. 1. – Pp. 144–149.
367. Valent, P. Risk factors and management of severe life-threatening anaphylaxis in patients with clonal mast cell disorders / P. Valent. – DOI 10.1111/cea.12318 // *Clinical and experimental allergy*. – 2014. – Vol. 44, iss. 7. – Pp. 914–920.
368. van de Veen, W. The use of biologics for immune modulation in allergic disease / W. van de Veen, M. Akdis. – DOI 10.1172/JCI124607 // *The Journal of clinical investigation*. – 2019. – Vol. 129, iss. 4. – Pp. 1452–1462.
369. Van Hoeyveld, E. Diagnosis of food allergy. Part 2. The use of allergen components for in vitro diagnosis of food allergy in children / E. Van Hoeyveld // *Tijdschrift van de Belgische Kinderarts*. – 2014. – Vol. 16, iss. 3. – Pp. 112–115.
370. Walnut sensitization in pediatric age: a preliminary study / A. Licari, M. De Amici, A. Marseglia [et al.]. – // *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. – 2015. – Vol. 29, iss. 2, suppl. 1. – Pp. 150–152.
371. Webber, C. M. Oral allergy syndrome: a clinical, diagnostic, and therapeutic challenge / C. M. Webber, R. W. England. – DOI 10.1016/j.anai.2009.11.007 // *Annals of allergy, asthma, and immunology*. – 2010. – Vol. 104, iss. 2. – Pp. 101–108.
372. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis caused by a lipid transfer protein and not by omega-5 gliadin / E. A. Pastorello, L. Farioli, C. Stafylaraki [et al.]. – DOI 10.1016/j.anai.2014.01.012 // *Annals of allergy, asthma, and immunology*. – 2014. – Vol. 112, iss. 4. – Pp. 386–387.e1.
373. WHO/IUIS allergen nomenclature: providing a common language / A. Pomes, J. M. Davies, G. Gadermaier [et al.]. – DOI 10.1016/j.molimm.2018.03.003 // *Molecular immunology*. – 2018. – Vol. 100. – Pp. 3–13.
374. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines / A. Fiocchi, J. Brozek, H. Schünemann [et al.]. – DOI 10.1097/WOX.0b013e3181defeb9. – Text : electronic // *The World Allergy Organization*

- journal. – 2010. – Vol. 3, iss. 4. – Pp.57–161. – URL: <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181defeb9>. – Date of publication: april 2010.
375. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: 2013 update of the evidence base / F. E. R. Simons, L. R. F. Ardusso, V. Dimov [et al.]. – DOI 10.1159/000354543 // International archives of allergy and immunology. – 2013. – Vol. 162, iss. 3. – Pp.193–204.
376. World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis / F. E. R. Simons, L. R. F. Ardusso, M. B. Bilò [et al.]. – DOI 10.1097/ACI.0b013e328355b7e4 // Current opinion in allergy and clinical immunology. – 2012. – Vol. 12, iss. 4. – Pp. 389–399.
377. World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis / F. E. R. Simons, L. R. F. Ardusso, M. B. Bilò [et al.]. – DOI 10.1097/WOX.0b013e318211496c. – Text : electronic // The World Allergy Organization journal. – 2011. – Vol. 4, iss. 2. – Pp. 13–37. – URL: <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e318211496c>. – Date of publication: february 2011.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Уважаемый родитель!

В целях повышения медицинской помощи детям г. Екатеринбурга

просим Вас ответить на вопросы:

Возраст ребенка _____ лет

***ВАЖНО:** просим заметить, что все перечисленные симптомы никак не должны быть связаны с проявлениями ОРЗ и ОРВИ, детскими инфекциями (ветряная оспа, краснуха и т.д.), вирусными заболеваниями (инфекционный мононуклеоз, герпетические инфекции и др.), а могут возникать у ребенка на фоне здоровья при нормальной температуре тела.*

ВОПРОС	Ответ: ДА	Ответ: НЕТ
1. Вы родитель мальчика?		
2. Вы родитель девочки?		
3. Считаете ли Вы своего ребенка аллергиком?		
4. Бывают ли у Вашего ребенка кожные высыпания?		
5. Ребенок расчесывает кожу при высыпаниях?		
6. Беспокоят ли Вашего ребенка поражение кожи и высыпания в локтевых и подколенных сгибах, на шее?		
7. Считаете, ли Вы что, данные высыпания на коже связаны с продуктами питания? Какими?		
8. Бывают ли у ребенка внезапные одиночные или сливные высыпания на коже по типу красных возвышающихся пятен, которые пугают Вас?		
9. Могут ли эти высыпания сопровождаться отеком губ, ушей, лица, кистей рук и стоп?		
10. Считаете, ли Вы, что именно эти высыпания на коже связаны с продуктами питания? Какими?		
11. Приходилось ли Вам вызывать бригаду скорой медицинской помощи (СМП) при появлении у ребенка кожных высыпаний? Сколько раз за жизнь?		

<p>12. Отмечали ли Вы хоть раз наряду с острыми кожными высыпаниями появление у Вашего ребенка и других внезапных симптомов: слабость, вялость, сонливость, нарушение сознания, отек губ, лица и/или конечностей, нарушение дыхания, бронхоспазм, удушьяющий кашель, рвота, боли в животе, диарея (подчеркните какие).</p> <p>Вызывали ли бригаду СМП?</p> <p>Повторялись ли подобные симптомы еще?</p> <p>Сколько раз?</p> <p>Считаете, ли Вы что именно эти проявления связаны с продуктами питания?</p> <p>Какими?</p>		
<p>13. Бывают ли у Вашего ребенка проявления аллергического ринита?</p>		
<p>14. Могут ли у Вашего ребенка проявления аллергического ринита быть связаны с продуктами?</p> <p>Какими?</p>		
<p>15. Замечали ли Вы у Вашего ребенка приступы затруднения дыхания, свистящее дыхание, бронхоспазм?</p>		
<p>16. Бывают ли у Вашего ребенка бронхоспазм, приступы затруднения дыхания, свистящее дыхание после употребления каких-либо продуктов?</p> <p>Каких?</p>		
<p>17. Отмечали ли Вы у Вашего ребенка появления болей в животе, нарушение стула, рвоты после употребления каких-либо продуктов?</p> <p>Эти симптомы повторяются?</p>		

Если у Вашего ребенка подтверждена аллергия, пожалуйста, напишите заболевания с которыми ребенок наблюдается у врача (укажите специальность врача)

Любой желающий родитель может оставить свои контактные данные (ФИО, эл. почта, телефон) и данные ребенка:

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

CoMiSS: Оценка симптомов, возникающих при употреблении коровьего молока

Фамилия: _____

Имя: _____

Возраст: _____

Дата: _____

ЦЕЛЬ

CoMiSS – простой и удобный инструмент для быстрой оценки симптомов, связанных с употреблением коровьего молока. Он призван помочь повысить уровень осведомленности медицинских работников о наиболее распространенных симптомах АБКМ, что, в свою очередь, должно способствовать более ранней постановке точного диагноза. CoMiSS также может использоваться для количественной оценки динамики симптомов на фоне терапевтического вмешательства.

ИНСТРУКЦИИ

Если есть подозрение что симптомы связаны с употреблением коровьего молока, оцените все симптомы, наблюдаемые вами или о которых сообщили родители, выбрав соответствующую балльную оценку для каждого из них. Затем суммируйте балльные оценки и запишите полученную сумму в нижней строке оценочной таблицы.

СИМПТОМ	ОЦЕНКА		БАЛЛЫ	БАКТЕРИАСКАЯ ОЦЕНКА	
Плач*	0	< 1 часа/день		<input type="text"/>	
	1	1 - 1,5 часа/день			
	2	1,5 - 2 часа/день			
	3	2 - 3 часа/день			
	4	3 - 4 часа/день			
	5	4 - 5 часов/день			
	6	≥ 5 часов/день			
Срыгивание	0	0 - 2 эпизода/день		<input type="text"/>	
	1	≥ 3 - <5 небольшого объема			
	2	> 5 эпизодов в объеме >1 кофейной ложки			
	3	> 5 эпизодов в объеме ± половины употребленной порции < половины кормления			
	4	Постоянное срыгивание в небольшом объеме в течение >30 мин после каждого кормления			
	5	Срыгивание от половины до всего объема порции питания во время, по меньшей мере, половины кормлений			
	6	Срыгивание всей порции питания после каждого кормления			
Стул (Бристольская шкала)	4	Тип 1 и 2 (твердый стул)		<input type="text"/>	
	0	Тип 3 и 4 (нормальный стул)			
	2	Тип 5 (мягкий стул)			
	4	Тип 6 (жидкий стул, если не связан с инфекцией)			
	4	Тип 6 (жидкий стул, если не связан с инфекцией)			
	6	Тип 7 (водянистый стул)			
Кожные симптомы	0-6	Атопическая экзема	ГОЛОВА, ШЕЯ, ТУЛОВИЩЕ	РУКИ, НОГИ	<input type="text"/>
		Отсутствует	0	0	
		Слабовыраженная	1	1	
		Умеренная	2	2	
		Тяжелая	3	3	
	0-6	Крапивница	НЕТ	ДА	<input type="text"/>
			0	6	
Респираторные симптомы	0	Отсутствуют		<input type="text"/>	
	1	Слабовыраженные			
	2	Умеренные			
	3	Тяжелые			

* Плач принимается в расчет, только если ребенок систематически плачет на протяжении 1 недели и более без очевидной причины, как считают родители.

СУММАРНАЯ ОЦЕНКА **ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Оценка может варьировать в интервале от 0 до 33 баллов. Максимальная оценка по каждому типу симптомов составляет 6, за исключением Респираторных симптомов, где предусматривается максимальная оценка 3.

Если суммарная оценка ≥ 12 баллов, симптомы, вероятнее всего, связаны с употреблением коровьего молока. Это может указывать на АБКМ.

Если суммарная оценка <12, симптомы, вероятно, не связаны с употреблением коровьего молока. Поиските другие причины.

Для подтверждения диагноза АБКМ ребенок должен быть переведен на элиминационную диету, после которой должна быть проведена пероральная пищевая проба.

Vandenplas, Y., Dupont, C., Eigenmann, P., Host, A., Kuitunen, M., Ribes-Koninck, C., Shah, N., Shamir, R., Staiano, A., Szajewska, H. and Von Berg, A. (2015), A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. Acta Paediatrica. doi: 10.1111/apa.12902



Загрузить оценочную таблицу CoMiSS с: www.NestleHealthScience.com/comiss

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Анкета для оценки клинической эффективности Аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов, страдающих аллергическим ринитом

Заполняется пациентом

Ф.И.О. _____ Год рождения _____
Дата заполнения _____

Пожалуйста, сравните насколько Вам беспокоила проявленная аллергия в сезон до и после проведения Аллерген специфической иммунотерапии (АСИТ)

Как на протяжении с предыдущим периодом обострения изменялись следующие сезонно-зависимые симптомы в сезон после проведения АСИТ?

Если стало лучше, то симптомы:

стало хуже	совсем не изменилась	уменишилась	стали менее выраженными	беспокоили редко	беспокоили очень редко	совсем не беспокоили
беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом

1. Заложенность носа
2. Выделения из носа
3. Чихание
4. Стекающие выделения из носа в рот
5. Зуд глаз
6. Слезотечение
7. Раздражение глаз
8. Покраснение век
9. Сток век

Как изменялась выраженность сезонно-зависимых симптомов в сезон после проведения АСИТ?

стало хуже	совсем не изменилась	уменишилась	стали менее выраженными	беспокоили редко	беспокоили очень редко	совсем не беспокоили
беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом

10. Плохой сон
11. Головная боль
12. Снизилось настроение / Раздражительность

Как изменялась частота приступов удушья в сезон после проведения АСИТ (указать название)?

стало хуже	совсем не изменилась	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом
беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом

13. _____

Как изменялась потребность в лекарственном препарате в сезон после проведения АСИТ (указать название)?

возросла	совсем не изменилась	принимал 1-2раз/сут	принимал 1-2раз/нед	принимал только за городом	принимал 1-2раз/сезон	принимал	совсем не принимал
беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом

14. Антигистаминные препараты (таблетки, суспензии, капли, спреи, аэрозоли, мази, кремы, гели и т.д.)
15. Сосудосуживающие капли (галазолин, нафтизин, назол и т.д.)

Как изменялась потребность в фармакологических средствах (Самбукавал, Вичоль, Беродил, Берекс, Лемкалекс и т.д.) в сезон после проведения АСИТ, если Вы ими пользовались раньше?

16. _____

Обратите ли Вы внимание потребности в препаратах базисной терапии в сезон после проведения АСИТ?

а) Если Вы принимали препараты кромогликонового ряда, такие как Хай-крон, Кромогексал, Кромоол, Ломусол, Италат, Кропоз, Кромолин, (Гайдел) и т.п.

вышел из употребления	потребность возросла	не изменилась	принимал ежедневно, но доза снизилась	принимал в течение 2х недель	принимал в течение 1 недели	только за городом	совсем не принимал
беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом

17. _____

б) Если Вы принимали топические ГКС-препараты, такие как Альдецин, Назобек, Бекназа, Беклазон, Назонекс, Фликсоназе, Фликостад и т.п.

увеличилась	потребность возросла	не изменилась	принимал ежедневно, но доза снизилась	принимал в течение 2х недель	принимал в течение 1 недели	перешел на прием препаратов кромогликонового ряда (если было)	совсем не принимал
беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом

18. _____

Обратите ли Вы внимание продолжительности сезонного обострения (от начала до конца проявления болезни) после проведения АСИТ?

Продолжительность:

увеличилась	не изменилась	уменишилась на 1 нед	уменишилась в 2 раза	уменишилась до 2 нед	уменишилась до 1 нед	сезон не выделяется
беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом

19. _____

Обратите ли Вы внимание кратности приема препаратов в сезон после проведения АСИТ?

повысилась	не изменилась	на определенном этапе	продукты реакции разнятся, высвобождаются жиры, белки, протеолитические ферменты	на определенном этапе	продукты реакции разнятся, высвобождаются жиры, белки, протеолитические ферменты	могу употреблять продукты, реакция нет	могу употреблять продукты, реакция нет	могу употреблять все те продукты, на которые ранее были реакции
беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом	беспокоили только за городом

20. _____

Дополнительная информация (заполняется врачом):
1. Диагноз _____
2. Самбукавалазия _____
3. Стаж заболевания _____
4. Количество проведенных курсов СИТ _____
5. Суммарная доза РМУ _____

Курбачева О.М. Оценка клинической эффективности аллерген-специфической иммунотерапии при лечении больных с atopическими респираторными заболеваниями. Ю.М. Курбачева К.С. Павлова //Физиология и патология иммунной системы. – 2005. – №5. – стр. 34.

Дневник

ФИО пациента _____ возраст _____

АСИТ (_____) месяц _____

Дни	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Симптомы/лекарственные препараты																															
Заложенность носа																															
Чихание																															
Зуд век, слезотечение																															
Приступы удушья																															
Кашель																															
Головная боль																															
Лекарственные препараты																															

Условные обозначения: +++ очень сильные; ++ средней силы; + слабые; - нет симптомов

Дневник

ФИО пациента _____ возраст _____

АСИТ (_____) месяц _____

Дни	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Симптомы/лекарственные препараты																															
Заложенность носа																															
Чихание																															
Зуд век, слезотечение																															
Приступы удушья																															
Кашель																															
Головная боль																															
Лекарственные препараты																															

Условные обозначения: +++ очень сильные; ++ средней силы; + слабые; - нет симптомов

Курбачева, О.М. Аллерген-специфическая иммунотерапия: федеральные клинические рекомендации / О.М. Курбачева, К.С. Павлова / Российский аллергологический журнал. – 2016. – № 4-5. – С. 55–61.