

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования**

«Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России)

Кафедра поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП
Кафедра факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии

Т. С. Лепешкова, Е. К. Бельтюков, В. В. Наумова, О. Г. Смоленская,
С. А. Царькова, Е. В. Савельева, Л. Р. Закирова

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

Диагностика, лечение и профилактика

Учебное пособие

Рекомендовано Центральным методическим советом ФГБОУ ВО УГМУ
Минздрава России в качестве учебного пособия

Екатеринбург

2021

УДК 616-056.25(075.8)

ББК 53.11я73

ПЗ2

Рецензент:

Пампура Александр Николаевич - доктор медицинских наук, руководитель отдела аллергологии и клинической иммунологии обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтишева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения г. Москвы

Авторы:

Лепешкова Татьяна Сергеевна – кандидат медицинских наук
Бельтюков Евгений Кронидович – доктор медицинских наук, доцент
Наумова Вероника Викторовна – кандидат медицинских наук
Смоленская Ольга Георгиевна – доктор медицинских наук, профессор
Царькова Софья Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор
Савельева Елена Викторовна – кандидат медицинских наук
Закирова Люция Рифкатовна – кандидат медицинских наук

ПЗ2 Пищевая аллергия. Диагностика, лечение и профилактика : учебное пособие / Т. С. Лепешкова, Е. К. Бельтюков, В. В. Наумова, О. Г. Смоленская и др. ; Министерство здравоохранения Российской Федерации, Уральский государственный медицинский университет. – Екатеринбург : УГМУ, 2021. – 113 с. : ил. — Библиогр.: 103 с. — 500 экз. — ISBN 978-5-89895-979-1. — Текст : непосредственный.

В учебном пособии представлены современные подходы к диагностике, лечению и профилактике пищевой аллергии; предложены варианты терапии с учетом клинической формы и степени тяжести клинических проявлений. Важным разделом пособия является характеристика пищевых аллергенов с точки зрения молекулярной аллергологии. В пособии даны рекомендации по выявлению истинной аллергии к продуктам и ее дифференциальной диагностике с другими видами пищевой непереносимости. Учебное пособие разработано в соответствии с требованиями ФГОС ВО по направлению подготовки кадров высшей квалификации 31.08.26 «Аллергология и иммунология», утвержденного приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 1068 от 25 августа 2014 г., с учетом профессионального стандарта врача-аллерголога-иммунолога, утвержденного Приказом Министерства труда и социальной защиты РФ от 14.03.2018 г. № 138н и направлено на формирование у обучающихся профессиональных компетенций по диагностике, лечению и профилактике пищевой аллергии.

Предназначено для ординаторов, обучающихся по программе ординатуры по специальности 31.08.26 «Аллергология и иммунология».

УДК 616-056.25(075.8)

ББК 53.11я73

ISBN 978-5-89895-979-1

© УГМУ, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА.....	5
ДЕФИНИЦИИ	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ.....	8
1.1. Эпидемиология	8
1.2. Этиология и патогенез.....	9
1.2.1. Коровье молоко.....	12
1.2.2. Куриное яйцо	15
1.2.3. Рыба.....	18
1.2.4. Морепродукты: ракообразные и моллюски.....	20
1.2.5. Аллергены растительного происхождения.....	22
1.2.6. Пшеница	24
1.2.7. Орехи деревьев и семена	27
1.2.8. Бобовые.....	36
1.2.9. Фрукты и овощи	42
1.2.10. Мясо	53
ГЛАВА 2. КЛИНИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ.....	56
2.1. Клиника пищевой аллергии.....	56
2.2. Классификация пищевой аллергии	60
2.3. Кодирование по МКБ-10.....	61
ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИКА ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ	63
3.1. Определение сенсибилизации к пище	63
3.1.1. Кожное тестирование	64
3.1.2. Определение уровня специфических sIgE антител.....	66
3.1.3. Провокационные пробы.....	69
3.2. Дополнительные методы исследования	72
3.3. Дифференциальная диагностика	73
ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ.....	76
4.1. Диетотерапия.....	76

4.1.1. Диетотерапия у детей, находящихся на грудном вскармливании при АБКМ	76
4.1.2. Диетотерапия у детей, находящихся на смешанном и искусственном вскармливании при АБКМ	78
4.2. Фармакотерапия	80
4.2.1. Лечение легких и средне-тяжелых форм пищевой аллергии	80
4.2.2. Лечение бронхообструктивного синдрома	81
4.2.3. Лечение жизнеугрожающих состояний	82
4.2.4. Наружная терапия	85
ГЛАВА 5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	86
5.1. Профилактика	86
5.2. Маркировка пищевых продуктов	87
5.3. Диспансерное наблюдение	88
ГЛАВА 6. ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ	89
6.1. Исходы и прогноз при АБКМ	89
6.2. Исходы и прогноз при аллергии к куриному яйцу	90
6.3. Исходы и прогноз при аллергии к рыбе и морепродуктам	90
6.4. Исходы и прогноз при аллергии к мясу	90
6.5. Исходы и прогноз при аллергии на пшеницу	91
6.6. Исходы и прогноз при аллергии на орехи	91
6.7. Исходы и прогноз при аллергии на арахис	91
6.8. Исходы и прогноз при аллергии на сою	91
6.9. Исходы и прогноз при аллергии на фрукты	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
БЛОК САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПРОВЕРКИ ЗНАНИЙ	93
Ситуационные задачи	93
Тестовые задания	99
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	103
ПРИЛОЖЕНИЯ	104

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБКМ – аллергия к белкам коровьего молока

БКМ – белок коровьего молока

ПА – пищевая аллергия

СЛР – сердечно-легочная реанимация

sIgE – специфические иммуноглобулины класса E

nLTP – белки переносчики липидов

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

- Пищевая аллергия
- Пищевая анафилаксия
- Пищевые аллергены
- Сенсibilизация
- IgE-опосредованные реакции
- не-IgE-опосредованные реакции
- Смешанные (IgE-опосредованные и клеточные реакции)
- Специфические IgE
- Оральный аллергический синдром
- Диагностическая элиминационная диета
- Диагностическое введение продукта
- Кожное тестирование
- Перекрестные реакции

ДЕФИНИЦИИ

Гиперчувствительность – это свойство организма отвечать сверхсильно симптомами на объективно воспроизводимые факторы, то есть клинический ответ на экспозицию определенных раздражителей в дозах, к которым невосприимчивы здоровые люди.

Атопия – это индивидуальная или семейная предрасположенность к выработке специфических IgE-антител в ответ на аллергены, поступающие в организм естественным путем, и проявляющаяся клинически атопическим дерматитом и/или аллергическим ринитом и/или атопической бронхиальной астмой.

Аллергия (аллергический ответ) – состояние организма, характеризующееся образованием специфических антител и специфически реагирующих лимфоцитов в ответ на действие аллергена и обеспечивающее реакции гиперчувствительности. Впервые термин «аллергия» был введен австрийским педиатром К. Пирке (Clemens von Pirquet) в 1906 году.

Сенсибилизация – патологическое повышение чувствительности к чужеродному агенту (аллергену), связанное с выработкой специфических антител и/или специфических Т-лимфоцитов.

Органы, ткани и клетки, способные реагировать специфическими реакциями гиперчувствительности, называют сенсибилизированными.

Пищевая аллергия (ПА) – это вызванная приемом пищевого продукта патологическая реакция, в основе которой лежат иммунные механизмы гиперчувствительности немедленного (I тип) и замедленного (IV тип) типов аллергического ответа или их сочетание.

Пищевой аллерген – продукт питания, чаще всего белковой природы, стимулирующий у сенсибилизированного субъекта выработку специфических IgE или специфических Т-лимфоцитов в ответ на данный продукт.

Пищевая анафилаксия – молниеносная тяжелая жизнеугрожающая IgE-зависимая аллергическая реакция, возникающая на продукты питания.

Оральный/орофарингеальный аллергический синдром (ОАС) – IgE-опосредованная пищевая перекрестная реакция, вызываемая различными пищевыми белками растительного происхождения, клинически проявляющаяся зудом и жжением слизистой оболочки полости рта, отеком губ, языка, мягкого неба, глотки, часто сопровождаемые чувством дискомфорта и покалыванием в ушах, иногда ощущением стеснения в горле и редко системными симптомами.

Элиминационная диета – диета с исключением причинно-значимого аллергена.

Элиминационно-диагностическая диета – пробная диета с исключением предположительно виновного продукта-аллергена (-ов).

Диагностическое введение продукта – диагностическое мероприятие, заключающееся в пробном введении малых количеств ранее исключенного из рациона питания продукта (-ов) для оценки клинической реакции.

Неиммунная реакция на пищу – любая реакция на пищу, которая не связана с иммунными механизмами гиперчувствительности к пищевым продуктам (например, токсическая реакция на продукт – отравление; ферментопатия, целиакия, лактазная недостаточность).

ВВЕДЕНИЕ

Проблема пищевой аллергии не теряет своей актуальности. В последние десятилетия во всём мире наблюдается неуклонный рост числа больных разных возрастов, страдающих пищевой аллергией. Клинические симптомы пищевой аллергии у одних пациентов могут проявляться локально, вовлекая в патологический процесс только ротовую полость, у других же – системно, подвергая, зачастую, жизнь данного пациента опасности.

Увеличение числа пациентов, реагирующих на продукты питания тяжелыми жизнеугрожающими реакциями, серьезно беспокоит всё медицинское сообщество. Симптомы пищевой анафилаксии, как правило, возникают молниеносно или очень быстро, и затрагивают несколько систем организма пациента, нарушая их нормальные функции. Крайне тяжелые симптомы пищевой анафилаксии могут стать фатальными для больного.

Глобальные научные открытия в области молекулярной аллергологии, сделанные в последние годы, серьезно изменили наше представление о природе и структуре аллергена и его конформационных эпитопах. Доказанная учеными прямая связь тяжести аллергических реакций на пищевые продукты с линейной организацией эпитопов, заставляет врачей получать знания о строении основных пищевых аллергенов. В этой связи знания по молекулярной аллергологии необходимы каждому специалисту, который уже занимается или только планирует заняться вопросами пищевой аллергии.

Лечение и медицинское сопровождение пациентов с пищевой анафилаксией – сложное терапевтическое мероприятие. Однако, до тех пор пока врачи и широкая общественность будут относиться к пищевой аллергии, как к симптомам поражения на коже, пациенты с пищевой анафилаксией будут оставаться со своей болезнью один на один, без должной поддержки и систематического наблюдения врача-аллерголога-иммунолога.

ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

1.1. Эпидемиология

Данные о частоте ПА значительно варьируют. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), проявления пищевой аллергии встречаются в среднем у 2,5% населения. При этом, безусловно, проблема наиболее актуальна в младенческом и раннем детском возрасте. Симптомы ПА в анамнезе отмечаются у 17,3% детей. Однако, распространенность доказанной ПА в развитых странах среди детей раннего возраста составляет 6–8%, в подростковом возрасте — 2–4% и у взрослых — 2%.

Точная распространенность пищевой анафилаксии также неизвестна. Между тем, показано, что пищевая аллергия может выступать, как причина развития острых жизнеугрожающих реакций, с первых лет жизни человека. Клиника пищевой анафилаксии регистрируется приблизительно в 5% случаев всей ПА в педиатрической популяции в западных странах. 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. По данным Macdougall С. и соавт. (2002) ПА является причиной смерти в 0,06 случаях на 100 000 детского населения в возрасте 0-15 лет в год.

В структуре всех анафилактических реакций на детей дошкольного возраста приходится до 70-90% случаев пищевой анафилаксии, при этом наиболее тяжелые анафилактические реакции на пищу развиваются у детей первых трех лет жизни. Есть сообщения, что тяжелые проявления ПА могут наблюдаться и у младенцев. Назначение адреналина является косвенным признаком числа перенесенных анафилактических реакций. Так, в провинции Минитоба (Канада) подобные назначения делаются в 0,95% случаев обращения. При этом наибольшее число рекомендаций приходится на мальчиков в возрасте 12-17 месяцев (5,3%). Большинство исследований показывают, что прогноз при анафилактической реакции благоприятен и риск фатальных исходов составляет менее 1%.

1.2 Этиология и патогенез

При ПА главными аллергенами, запускающими иммунологические реакции гиперчувствительности, являются белки пищевых продуктов, как простые, так и сложные (гликопротеины), реже – полипептиды (гаптены), которые соединяются с белками пищи. Молекулярная масса большинства пищевых аллергенов составляет 10-70 kDa.

Способность пищевого белка выступать в роли аллергена зависит от наличия в его составе специальных структур - «эпитопов», способных вызывать активацию Th2-лимфоцитов и/или выработку специфических IgE-антител (sIgE) к данному продукту. В настоящее время IgE – опосредованные аллергические реакции описаны в отношении более 170 пищевых аллергенов. Теоретически любой пищевой продукт может вызвать аллергическую реакцию.

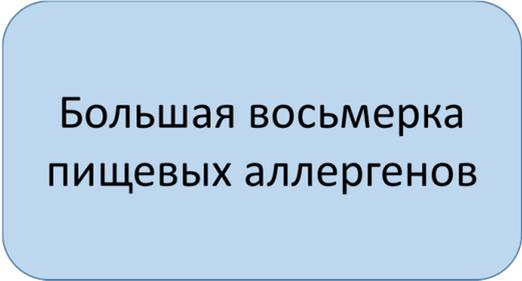
Системная манифестация клинических симптомов (анафилаксия) возникает остро (минуты – часы) вследствие одномоментного мощного выброса большого количества медиаторов воспаления на съеденный только что продукт (-ы). Данная реакция наиболее часто вызывается IgE-зависимой активацией тучных клеток и базофилов, инициирующих высвобождение различных провоспалительных и вазоактивных веществ. Наибольшее значение в данном процессе имеют гистамин, триптаза, гепарин, простагландины (PGD₂, PGF₂), лейкотриены (LTC₄, LTD₄, LTE₄), цитокины (TNF- α) и фактор активации тромбоцитов (PAF). Именно эти биоактивные молекулы обуславливают системность и вовлечение в анафилактическую реакцию кожи, слизистых оболочек, дыхательной и нервной систем, желудочно-кишечного тракта. Симптомы анафилаксии хорошо известны и проявляются патологическими реакциями в двух и более системах организма одномоментно. При этом у пациента могут развиваться отек слизистых оболочек и подкожной клетчатки, уртикарные высыпания, профузная ринорея, стридор, бронхообструкция, одышка, рвота, абдоминальные боли, загрудинные боли, гипотензия, сердечная аритмия, коллапс и другие.

Для возникновения у пациента ПА важное значение имеет генетически обусловленная способность данного индивидуума формировать гиперчувствительность. Безусловно, важными являются кратность и количество съедаемого продукта, а значит масса

поступивших белковых молекул во внутреннюю среду организма. Кроме того, возможная несостоятельность барьерной функции желудочно-кишечного тракта будет способствовать избыточному контакту иммунокомпетентных клеток с белковыми антигенами и появлению сенсibilизации, повинной в дальнейшем развитии клиники пищевой аллергии.

По мнению ведущих зарубежных и отечественных экспертов наиболее распространёнными пищевыми аллергенами в настоящее время в мире являются:

- коровье молоко,
- пшеница,
- яйцо,
- арахис,
- соя,
- рыба,
- морепродукты,
- орехи.



Большая восьмерка пищевых аллергенов

Эти продукты являются первичными сенсibilизаторами, то есть вызывают сенсibilизацию через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). На них могут развиваться тяжёлые и даже фатальные аллергические реакции, а в некоторых случаях системная реакция может возникать даже при минимальном «следовом» количестве аллергена, например при вдыхании запаха арахиса или рыбы, при поступлении этих аллергенов с грудным молоком. По данным зарубежных авторов, на IgE-опосредованные аллергические реакции на арахис, орехи деревьев, коровье молоко, куриное яйцо приходится более 75 % случаев пищевой анафилаксии, требующих введения адреналина.

Известно, что пищевые аллергены могут изменять свои антигенные свойства под воздействием высоких температур, при обработке ферментами или пищеварительными соками. Так, денатурация некоторых белков при нагревании продукта приводит к тому, что эти белки теряют аллергенность, а другие же белки остаются интактными и сохраняют свою аллергенность. Единичные протеины под воздействием высоких температур становятся ещё более аллергенными (например, сырой арахис уступает по степени аллергенности жареному арахису). Развитие молекулярной биологии и появление новых методов

идентификации белковых молекул в последние десятилетия позволили объяснить данные особенности пищевых аллергенов. Была установлена связь между строением эпитопов пищевых аллергенов и их устойчивостью к физическим и химическим факторам.

Эпитоп, или аллергенная детерминанта, - это участок макромолекулы аллергена, который распознается иммунной системой.

В случае аллергической реакции I типа (IgE-опосредованной) эпитоп аллергена распознается паратопами специфических IgE. Это взаимодействие запускает дегрануляцию тучных клеток.

По строению паратопы выделяют:

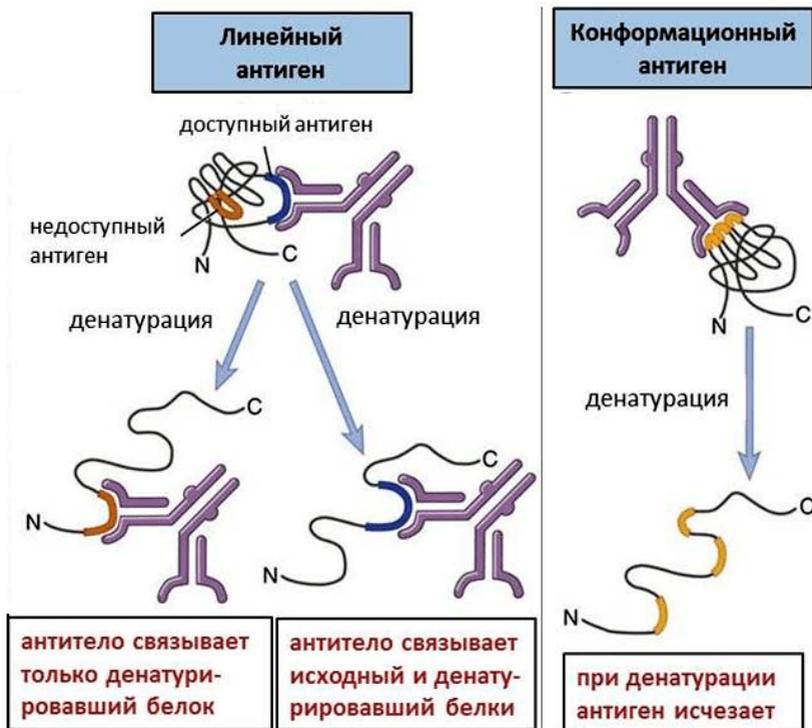
- конформационные – термолабильные, теряют свои аллергенные свойства при нагревании, воздействии пищеварительных ферментов;
- линейные (последовательные) – термостабильные, сохраняют аллергенные свойства при нагревании, пищеварении.

Именно от того, к каким белкам возникает сенсibilизация, зависит выраженность и тяжесть реакции на пищевые протеины. Распознавание конформационных и последовательных эпитопов дает различные клинические фенотипы.

Распознавание преимущественно конформационных эпитопов проявляется преходящей аллергией, которая, как полагают, связана с более высокой проницаемостью кишечника у маленьких детей, что позволяет интактным белкам пересекать кишечный барьер. Пациенты, страдающие аллергией на конформационные эпитопы, переносят сильно нагретые (запеченные) формы причинно-значимых продуктов, поскольку при высоких температурах конформационные эпитопы разрушаются.

Если пациент имеет сенсibilизацию к последовательным эпитопам, то нужно помнить, что такая фракция термостабильна и устойчива к гидролизной и ферментативной обработкам. Следовательно, даже длительная тепловая обработка продукта, обработка ферментами и другие физические и химические воздействия полностью не устраняют аллергенные свойства протеинов. В этой связи пациент будет способен

развивать острые аллергические реакции даже на продукты, прошедшие термическую обработку, поскольку их структура не будет изменена ни термическим воздействием, ни ферментами желудочно-кишечного тракта.



1.2.1. Коровье молоко

Обычно коровье молоко является первым чужеродным белком, который попадает в организм ребенка. Молочные белки являются одной из наиболее частых причин пищевой аллергии и пищевой анафилаксии у детей во всем мире. Согласно Европейским данным (ESPGHAN, 2012 г.), пик заболеваемости аллергией к БКМ приходится на первый год жизни, составляя 2-3% среди грудных детей. У детей первого года жизни частота аллергии на молочный белок по данным опроса (self-reported point prevalence) составляет 4,2%, у детей 2-5 лет - 3,75% (EAACI, 2014 г), при этом частота выявления специфических антител класса

иммуноглобулина Е (sIgE) к этому белку составляет в этих возрастных группах 1,6% и 6,8%, соответственно.

Все молочные протеины (в настоящее время известно более 200 протеинов молока) делятся на две большие группы:

- сывороточные белки (α -лактоальбумин, β -лактоглобулин, бычий сывороточный альбумин и др.);
- казеиновая фракция (α s1, α s2, β и κ). Сывороточные белки составляют 20% (концентрация около 5 г/л), а казеины – 80% от всех белков коровьего молока (концентрация около 30 г/л).

Причиной развития аллергических и анафилактических реакций могут быть как сывороточные, так и казеиновые протеины.

Названия аллергенных молекул составляют из латинского названия рода и вида и номера в порядке открытия¹. Например, корова - *Bos domesticus*, поэтому аллергенные молекулы будут называться *Bos d* номер.

Bos d 4 (источник – сыворотка коровьего молока) – **альфа-лактоальбумин**, мажорный аллерген сыворотки, составляет 5% от белков сыворотки коровьего молока (концентрация около 1-1,5 г/л). Стабильность при его нагревании до 100°C сохраняется в течение 30 минут, замечен как триггер анафилаксии у детей.

Bos d 5 (источник – сыворотка коровьего молока) – **бета-лактоглобулин** принадлежит к группе липокалинов. Это единственный белок коровьего молока, который не представлен в человеческом грудном молоке. Составляет 10% от белков сыворотки коровьего молока (концентрация около 3-4 г/л). Стабильность при нагревании до 100°C сохраняется в течение 15 минут. Данный белок также может стать причиной пищевой анафилаксии.

Bos d 6 (источник – сыворотка коровьего молока) – **бычий сывороточный альбумин** (BSA) является респираторным и пищевым аллергеном, присутствует в перхоти крупного рогатого скота, молоке и мясе. Он классифицируется как минорный аллерген перхоти животных и молока (составляет приблизительно 1% от общего количества молочных

¹ В 1984 г ВОЗ основала подкомитет Номенклатуры Аллергенов (Allergen Nomenclature Subcommittee). На официальной странице комитета www.allergen.org можно найти информацию обо всех известных на данный момент молекулах.

протеинов), но является мажорным аллергеном мяса. BSA – термолабильный белок с молекулярной массой 67 кДа. Концентрация BSA в молоке составляет около 0,1-0,4 г/л. Стабильность протеина при нагревании до 100°C сохраняется в течение 15 минут. Аллергия к бычьему сывороточному альбумину может проявляться анафилаксией.

Bos d 7 – иммуноглобулин, рассматривается в качестве минорного аллергена коровьего молока. Концентрация в молоке составляет около 0,6-1,0 г/л. Представлен в основном в крови и секретах коровы. Редко бывает виновен в тяжелых аллергических реакциях.

Bos d LF (Lactoferrin) – лактоферрин, концентрация его в молоке составляет около 0,09 г/л, рассматривается в качестве минорного аллергена коровьего молока. Крайне редко вызывает аллергические симптомы.

Bos d 8 (источник – свернувшееся коровье молоко) – **казеин** составляет 80% от фракции всех протеинов коровьего молока. Казеин состоит из ряда белков, варьирующихся по размеру от 19 до 25 кДа. Повышенный уровень sIgE к казеину обнаруживается у 53% пациентов, реагирующих на коровье молоко. Высокие уровни sIgE-антител к казеину прогнозируют клиническую реактивность на топленое/кипяченое молоко. Устойчив при нагревании до 100°C более 120 минут. Концентрация в молоке составляет около 30 г/л.

Распознавание последовательных и конформационных эпитопов дает различные клинические фенотипы проявления болезни. От того, к каким белкам возникает сенсибилизация, зависит выраженность, а, зачастую, и тяжесть реакции на молочные протеины. Показано, что длительная термическая обработка молока ведет к денатурации термолабильных белков и потери ими конформационных эпитопов. В связи с этим, кипячение коровьего молока, имеет тенденцию к снижению аллергенности последнего, поскольку, термолабильная фракция молочных протеинов (сывороточные белки), имеющая преимущественно конформационные эпитопы, теряет свою пространственную конфигурацию и аллергенную активность.

Между тем, кипячение и нагревание полностью не устраняют аллергенные свойства всех молочных протеинов. Казеиновая фракция молочных белков состоит преимущественно из последовательных эпитопов, поэтому термостабильна, устойчива к ферментной и

кислотной обработке. Даже очень длительная тепловая обработка коровьего молока и молочных продуктов, их обработка ферментами (створаживание) и другие физические и химические воздействия полностью не устраняют аллергенные свойства казеинов. Дети с аллергией на коровье молоко, которые имеют чувствительность к казеину, не переносят продукты из топленого молока и из кисломолочных продуктов. Пациенты, имеющие аллергические реакции после употребления кипяченого молока, склонны к развитию тяжелых системных реакций, требующих введения адреналина, что свидетельствует о возможной взаимосвязи тяжести анафилаксии с наличием сенсибилизации к линейным эпитопам данного аллергена.

Известно, что альфа-лактоальбумин имеет перекрестно-связывающие детерминанты с овальбумином куриного яйца, а бычий сывороточный альбумин является причиной перекрестных реакций на говядину и телятину у больных с аллергией к БКМ.

Установлено, что более, чем у 90% детей с АБКМ развиваются перекрестные аллергические реакции к козьему и овечьему молоку. Так цельное козье молоко и смеси на основе козьего молока у детей с АБКМ могут спровоцировать аллергию и анафилаксию. В частности, описана анафилаксия у 4-месячного ребенка с аллергией к белкам коровьего молока при первом употреблении козьего молока.

Анафилактические реакции на вакцины, связанные с гиперчувствительностью к молочным протеинам, при наличии в составе вакцинальных препаратов тех или иных молочных протеинов, редки. Kattan J. (2011) описан случай анафилаксии к дифтерийно-столбнячно-коклюшной вакцине, вызванной казеинами в культуральных средах. Позднее Sirahi S. (2019) был опубликован случай анафилаксии при вакцинации против кори (M-VAC[®]; Институт сыворотки крови Индии, Хадапсар, Пуна, Индия), в составе которой был обнаружен лактоальбумин.

1.2.2. Куриное яйцо

Куриное яйцо является одним из наиболее значимых аллергенов. Особенно данное обстоятельство относится к детям раннего возраста. Яйцо, наряду с коровьим молоком, - наиболее частый аллерген, провоцирующий симптомы аллергии и анафилаксии у детей первых лет

жизни. Описаны фатальные реакции у детей при употреблении куриного яйца. К счастью, они встречаются достаточно редко.

Развитие аллергических реакций к куриному яйцу, как правило, связано с сенсибилизацией к его основным белкам: овальбумину и овомукоиду, где последний является доминирующим. Показано, что употребление сырого или термически недостаточно обработанного куриного яйца в большей степени предрасполагает к развитию серьезных системных реакций у пациентов с аллергией к куриному яйцу, по сравнению с употреблением термически интенсивно обработанного продукта.

Описаны уже более 20 протеинов куриного яйца. Главные аллергены куриного яйца - овомукоид (Gal d 1), овальбумин (Gal d 2), овотрансферрин/кональбумин (Gal d 3), лизоцим (Gal d 4) и сывороточный альбумин/альфа-ливетин (Gal d 5), имеющие молекулярную массу от 25 до 76 кДа.

Gal d 1 (*Gallus domesticus*) (источник – куриное яйцо) – **овомукоид** с молекулярной массой 28 кДа составляет 10-11% от всех протеинов яйца, стабилен к термической и ферментативной обработкам, ответственен за большинство тяжелых реакций на куриные яйца, в том числе и на термически обработанные (вареные, жаренные, в выпечке).

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.

Известно, что дети с высоким уровнем sIgE к Gal d 1 (выше, чем 1,46 kUA/l) имеют риск развития анафилаксии к яйцам и продуктам, их содержащим, в 11 раз чаще, чем дети с отсутствием sIgE к овомукоиду. Кроме того, высокие уровни IgE к Gal d1 указывают на персистирование аллергии к яйцу. В настоящее время овомукоид (**Gal d 1**) является диагностическим маркером аллергии на яйца [WAO — ARIA — GA2LEN, 2020].

Gal d 2 (источник – куриное яйцо) – **овальбумин** с молекулярной массой 45 кДа составляет 54% от всех яичных протеинов и относится к термостабильным белкам. Однако, по некоторым данным, может трансформироваться в термостабильную форму (S-ovalbumin), при этом

его аллергенная активность меняется. Повышение концентрации sIgE к Gal d 2 указывает на риск клинических симптомов при употреблении сырых или недостаточно термически обработанных яиц, а также при введении некоторых вакцин. Пороговые значения для Gal d 2 определены как 2,31 kUA/l при специфичности 80% в плане развития различных проявлений пищевой аллергии при проведении провокационного теста.

Вакцины, содержащие овальбумин (например, вакцина против желтой лихорадки) могут быть потенциально опасны для детей с аллергией и анафилаксией в анамнезе на куриные яйца. Наличие одновременной сенсибилизации к Gal d 1 и Gal d 2 ассоциировано с высоким риском анафилаксии к куриному яйцу.

Gal d 3 (источник – белок куриного яйца) - **овотрансферрин/кональбумин** является термолабильным белком яичного протеина с железосвязывающей способностью и антимикробной активностью. Имеет молекулярную массу 76,6 кДа и составляет 12% от массы всех яичных протеинов. Высокие значения sIgE к Gal d3 увеличивают риск развития клинических реакций при употреблении сырых или непрожаренных яиц. Аллергенная активность ниже, чем овальбумина и овомукоида.

Gal d 4 (источник – белок куриного яйца) – **лизоцим** относится к протеинам средней стабильности белка куриного яйца по отношению к нагреванию. Составляет 34% от всех протеинов белка и имеет молекулярную массу 14,3 кДа. Риск развития аллергических реакций возникает при употреблении сырых или слегка термически обработанных яиц, а также при лечении препаратами, содержащими лизоцим.

Gal d 5 (источник – куриные яйца/сыворотка/куриный помёт) – **альфа-ливетин/сывороточный альбумин** относится к частично термолабильным аллергенам и имеет молекулярную массу 69 кДа. Выявленная IgE-реактивность к куриному альбумину снижается на 88% после нагревания при 90 ° C в течение 30 мин. Этот аллерген может переноситься с воздухом и обнаруживаться в домашней пыли. Куриный сывороточный альбумин (Gal d 5) характеризуется как перекрестно-реагирующий аллерген, способный вызывать системные реакции обычно легкого течения.

Домашние куры являются самым значимым классом домашней птицы и выращиваются главным образом для получения мяса и яиц. Куриный сывороточный альбумин идентичен альфа-ливетину яичного желтка, что приводит к возникновению синдрома – «птица-яйцо» («Bird-egg syndrome»). При «Bird-egg syndrome» – первичная сенсibilизация возникает к аэроаллергенам птицы (перо, помет, сыворотка) с последующей сенсibilизацией к перекрестным альбуминам желтка. У пациента возможны аллергические симптомы как респираторные, так и гастроинтестинальные при употреблении яиц (возможные перекресты респираторных и пищевых аллергенов приведены в Приложении 1). У детей с аллергией на мясо птиц и яйца, как правило, аллергия на яйца носит более продолжительный характер.

Существует перекрестная реактивность между куриным яичным протеином и яичным белком индейки, утки и гуся. Из клинической практики хорошо известно наличие перекрестных реакций к куриному и перепелиному яйцу. При этом, зачастую, реакции к последнему развиваются в ближайшие дни после начала его введения в пищевой рацион.

1.2.3. Рыба

Рыба является одной из самых частых причин пищевой аллергии, как у детей, так и у взрослых, что объясняется повсеместным увеличением потребления данного продукта в пищу. Рост потребления рыбы напрямую связан с наличием в ней сбалансированного состава нутриентов и, в частности, омега-полиненасыщенных жирных кислот и желанием людей включать её в рацион, как здоровую пищу. В мире, в среднем, ежегодно один человек употребляет до 20 кг рыбы. Безусловно, это создает условия для увеличения частоты аллергических реакций.

Считается, что аллергия на рыбу является третьей по распространенности пищевой аллергией после коровьего молока и куриных яиц в большинстве стран континентальной Европы, и второй (после морепродуктов) - в Азии – 6,2%.

Рыба, употребляемая в пищу, преимущественно относится к классу Костные рыбы (Osteichthyes), в который входят сотни видов рыб. Основным аллергеном рыбы является парвальбумин (саркоплазматический белок). Кроме последнего, значимыми

аллергенами рыбы представляются: тропомиозин, коллаген, альдолаза, енолаза, вителлогенин, кальцитонин [International Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature, 2010].

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 **Gad c 1** атлантической трески, **Cyp c 1** карпа и **Sal s 1** атлантического лосося.

Парвальбумин трески - **Gad c 1** – мажорный аллерген рыбы, обладающий высокой перекрестной реактивностью между различными видами рыбы и вызывающий IgE ответ у большинства пациентов. **Gad c 1** представляет собой протеин с молекулярной массой 12,3 кДа, очень стабильный и его аллергенная активность зависит не от конформационных эпитопов, а от аминокислотной последовательности.

Парвальбумин карпа **Cyp c 1** содержит 70% эпитопов для IgE, присутствующих в натуральном экстракте ряда рыб - трески, тунца и лосося (**Sal s 1**). Парвальбумины трески **Gad c 1** и карпа **Cyp c 1** являются перекрестно-реактивными, и **Gad c 1** или **Cyp c 1** могут быть использованы для диагностики аллергии на рыбу.

Единичные пациенты могут переносить определенные виды рыб, будучи чувствительными к другим. Однако, если есть сенсibilизация к парвальбумину, существует большая вероятность перекрестной реактивности между разными видами рыб. Вероятность развития перекрестных реакций зависит от наличия видоспецифических эпитопов. Так, у некоторых пациентов с аллергией к лососевым рыбам специфические IgE были обнаружены только к парвальбумину лосося.

Точные данные по пороговым дозам продукта, способные вызвать анафилактические реакции, до настоящего времени отсутствуют. Примерная пороговая доза рыбы, способная вызвать симптомы аллергических реакций у чувствительных людей составляет 5 миллиграмм. 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. Известно, что у чрезвычайно чувствительных пациентов может развиваться

анафилактический шок после приема пищи, приготовленной в растительном масле, в котором ранее жарилась рыба, или при использовании посуды и контейнеров, в которых ранее хранились рыбные блюда. Рыба может вызывать системные реакции у сенсibilизированных больных, даже в случае быстрой деградации аллергена.

Пациенты с аллергией на рыбу часто имеют выраженные симптомы аллергии, в том числе угрожающий бронхоспазм и анафилаксию при вдыхании её запаха во время приготовления рыбы (жарке, варке, копчении, солении и др.). Несмотря на известный факт о возможности развития аллергических реакций при вдыхании аллергенов рыбы во время ее кулинарной обработки, частота их не известна. Клинические проявления анафилаксии при ингаляционном попадании аллергенов в 44,4% случаев связаны с симптомами со стороны сердечно-сосудистой системы.

До недавнего времени случаи пищевой анафилаксии на икру рыб были описаны главным образом у взрослых. Однако, в последние годы появились публикации о том, что икра лосося может быть виновницей возникновения анафилаксии у взрослых и у детей континентальной Европы. Нами также регистрируются подобные случаи.

1.2.4. Морепродукты: ракообразные и моллюски.

К морепродуктам, обладающим выраженными аллергенными свойствами, относятся ракообразные (креветки, крабы, раки, лобстеры) и моллюски (мидии, гребешки, устрицы, кальмар, осьминог и др.).

Морепродукты являются наиболее распространенным пищевым триггером в странах, где употребление рыбы и морепродуктов представляется обычным в пищевом рационе (например, США, страны Азии). В Соединенных Штатах Америки аллергия на морепродукты – самая частая пищевая аллергия среди взрослых. Распространенность пищевой аллергии на морепродукты в педиатрической популяции США (6-17 лет) занимает третье место среди пищевых аллергенов. У детей аллергические реакции значительно чаще возникают на ракообразных, чем на моллюсков. Среди американских детей с аллергией на данную пищу более половины (54,9%) переносили симптомы анафилаксии на морепродукты один и более раз.

Аллергены морепродуктов (ракообразных и моллюсков) относят к следующим группам: тропомиозины, аргинин киназа, легкая цепь миозина, саркоплазматический кальций связывающий белок, параамиозин.

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 сенсибилизацию между тропомиозинами морепродуктов.

Pen a 1 -мажорный аллерген коричневой креветки (*Penaeus aztecus*), представляет собой мышечный белок тропомиозин с молекулярной массой 36 кДа. Этот аллерген термостабилен и содержится как в сырых, так и в термообработанных креветках. Показано, что примерно у 80% лиц, сенсибилизированных к коричневой креветке, выявляются специфические IgE-антитела к **Pen a 1**.

Главная аллергенная молекула ракообразных **Pen m 1** (*Penaeus monodon* тигровая креветка) также относится к семейству тропомиозинов и обладает высокой перекрестной реактивностью внутри белкового семейства. **Pen m 1** является основным аллергеном, ответственным за перекрестные реакции с насекомыми (тараканами (Bla g 7)), клещами домашней пыли (Der p 10) и моллюсками, ракообразными, иглокожими, а также, между морепродуктами и другими членистоногими, в частности Анисакиса (Ani s 3).

Pen m 2 (аргининкиназа) и **Pen m 4** (саркоплазматический кальций связывающий белок) являются мажорными аллергенами креветки. Показано, что 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.

Важно, что тропомиозин позвоночных обычно рассматривается как неаллергенная молекула.

1.2.5. Аллергены растительного происхождения

Большинство растительных пищевых аллергенов можно распределить на 4 группы:

- **суперсемейство купинов** (вицилины и легумины),
- **суперсемейство проламина** (проламин злаков, 2S альбумины, белки неспецифические переносчики липидов, ингибитор α -амилазы),
- **белки защиты** (патогенез-связанные протеазы, тиоловые протеазы, ингибиторы протеаз),
- **структурные и метаболические белки** (белки запаса, энзимы, профилины).

Из растительных пищевых аллергенов приблизительно 65% приходится на 4 семейства белков: купины, проламины, **PR-10 протеины** (Bet v 1- подобные протеины) и **профилины**.

Купины и проламины относятся к **семейству белков запаса семени**. Белки запаса являются преобладающими аллергенами в орехах, семенах, фруктовых косточках, зернах. Кроме семян белки запаса также могут присутствовать в корнях и клубнях. Четкого определения белков запаса не существует. Термин был создан для протеинов, доля которых составляет не менее 5% всех белков клетки. 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.

Отличительным структурным признаком **белков неспецифических переносчиков липидов (nLTP)** является наличие 4 дисульфидных мостиков, связывающих 4 полипептидные спирали, что проявляется в экстремальной резистентности белков к протеолизу, тепловой денатурации и изменению pH. nLTP могут восстанавливать свою нативную структуру при охлаждении.

Белки неспецифические переносчики липидов, входящие в суперсемейство проламинов, имеют широкую субстрат-связывающую специфичность, вовлечены в транспорт фосфолипидов и галактолипидов через мембраны, обладают антифунгальной и противомикробной

активностью. Они обычно аккумулируются в наружном эпидермальном слое плодов растений, что объясняет более сильную аллергенность кожицы в сравнении с мякотью фруктов семейства Розоцветных.

nLTP идентифицированы как главные аллергены персика (**Pru p 3**), яблока (**Mal d 3**) и абрикоса (**Pru ar 3**). Высокая устойчивость nLTP к термической обработке и протеолитическому расщеплению при пищеварении, вероятно, позволяет аллергенам проникать в кишечный тракт почти в неизменной форме. Представленные свойства nLTP обуславливают возможность развития сенсибилизации и индукции системных симптомов при энтеральном введении аллергена. Считается, что с этим связана способность этих аллергенов вызывать тяжелые симптомы у многих пациентов.

Таким образом, эти белки относятся к одному классу пищевых аллергенов. Общие структурные признаки являются основой клинически-значимой перекрестной аллергии между различными видами растений, содержащих nLTP.

PR-10 протеины гомологичны главному аллергену березы (**Bet v 1**) и широко распространены в растительном царстве, что и позволяет отнести их к паналлергенам. В отличие от других белков семейства PR-10, чья экспрессия в значительной мере индуцируется стрессом или патогенами, аллергены фруктов (например, яблоко - **Mal d 1**) экспрессируются постоянно. Вместе с тем, концентрация PR-10 белков фруктов может отличаться во много раз в зависимости от условий. 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. Известно, что до 98% больных с поллинозом, обусловленным пылью березы, сенсибилизированы к главному аллергену березы Bet v 1 – 18 кДа протеину. PR-10 белки чувствительны к термической и кислотной обработке. Вместе с тем, на PR-10 протеины возможны и системные реакции, особенно при наличии дополнительных условий. Например, у ребенка с сенсибилизацией к Mal d 1 и Bet v 1 повышается вероятность анафилаксии при употреблении яблока во время периода пыления березы или при употреблении концентрированного сока сразу после интенсивной физической нагрузки.

Профилин - актин-связывающий белок впервые был идентифицирован в пыльце березы (**Bet v 2**) и сейчас определен как аллергенный белок во многих фруктах и овощах. 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. Профилины чувствительны к тепловой и кислотной денатурации (разрушаются в желудке), поэтому обычно с ними связано только развитие орального аллергического синдрома. Вместе с тем, описано несколько случаев и системных реакций к этим белкам. При этом большинство из этих пациентов были сенсибилизированы и к другим аллергенам.

Аминокислотные последовательности профилинов растений высококонсервативны и гомология между ними составляет 70-85%. IgE человека к профилинам пыльцы 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**). У некоторых пациентов с моносенсибилизацией к профилинам при проведении оральных провокационных тестов возможно развитие анафилаксии.

1.2.6. Пшеница

Достаточно часто отмечаются аллергические реакции на злаковые продукты, в первую очередь на *глюадин* пшеницы, *глютен* ржи, ячменя и овса, реже – на белки кукурузы, риса, гречихи. Сенсибилизация к злакам обычно развивается не ранее второго полугодия жизни ребенка, на фоне введения прикорма.

Пшеница (*Triticum aestivum*) входит в число 8 важнейших пищевых аллергенов. Аллергия на пшеницу широко распространена во всем мире. Опубликованные данные свидетельствуют, что распространенность клинически значимой аллергии на пшеницу составляет 3,6%.

Аллергены пшеницы часто ассоциированы с реакциями гиперчувствительности и способны вызывать тяжелые анафилактические реакции. Триггером пищевой анафилаксии среди детей (0-18 лет) пшеница была в 2,0% случаев.

К мажорным белкам пшеницы относятся глютенны, состоящие из глиадинов (28-42%) и глютенинов (42-62,5%).

Tri a 19 (Omega-5 gliadin) – белок запаса с молекулярной массой 27 кДа, богатый пролином и глутамином, является основным аллергеном среди водонерастворимых белков. Известно, что sIgE к омега-5 глиадину определяются у большинства детей с немедленной реакцией при употреблении пшеницы, так у 84% детей с симптомами немедленной гиперчувствительности к пшенице выявлены sIgE к омега-5 глиадину.

Сообщается, что омега-5 глиадин является основным аллергеном, ассоциированным с пшенице-зависимой анафилаксией, индуцированной физической нагрузкой. Ни пшеница, ни физическая нагрузка по отдельности не являются опасными для пациента. Но в случае употребления пшеницы (каша, хлебобулочные изделия, булочки, печенье, гамбургеры, хот-доги и др.) перед физической нагрузкой возникает тяжелая аллергическая реакция, проявляющаяся в течение нескольких часов в виде генерализованных реакций в виде крапивницы, ангиоотека, симптомов бронхообструкции и падением артериального давления с развитием анафилактического шока. Данные реакции описаны у чувствительных пациентов в любом возрасте. Был опубликован случай пшенице-зависимой анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой у трехлетнего ребенка.

Механизм развития данного вида анафилаксии полностью не ясен. Пшенице-зависимая анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой, представляет собой IgE-опосредованную анафилаксию. Предполагается, что пептиды омега-5 глиадина сшиваются тканевой трансглутаминазой (tTG) и это ведет к увеличению связывания IgE-антител как *in vitro*, так и *in vivo*. Активация tTG в слизистой оболочке кишечника во время тренировки у пациентов с пшенице-зависимой анафилаксией, индуцированной физической нагрузкой может привести к образованию крупных аллергенных комплексов, способных вызвать анафилактические реакции. Нестероидные противовоспалительные препараты утяжеляют течение анафилаксии, индуцированной пшеницей.

Возникновение пшенице-зависимой анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой возможно после неоднократного употребления данного продукта. Имеется описание 18 больных, у которых возникали

повторные эпизоды генерализованной крапивницы во время тренировки, с потерей сознания у 17 человек и с анафилаксией у 15 пациентов. Симптомы возникали только тогда, когда пациенты ели пищу, содержащую пшеницу перед тренировкой.

Порог количества съеденной пшеницы, приводящего к пшенице-зависимой анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой, варьирует. Например, описан случай 24-летней японки, которая в течение 2 лет страдала от приступов крапивницы, одышки и обморока, связанных с физической нагрузкой после употребления пшеницы, симптомы возникали после приема 64 г хлеба, но не беспокоили после 45 г.

Пищевая аллергия к пшенице может быть связана и с другими протеинами.

Протеин **Tri a 14** (nLTP) - белок пшеницы с молекулярной массой около 9,7 кДа, относится к семейству белков-переносчиков липидов и также описан, как один из основных аллергенов, связанных с тяжелыми реакциями при употреблении. Также имеет потенциальную опасность для перекрестной реактивности при пшенице-зависимой анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой.

Причинно-значимым аллергеном анафилаксии может выступать **ингибитор альфа-амилазы пшеницы (Tri a aA_TII (Alpha-amylase/Trypsin inhibitor))**. Анафилактическая реакция была зафиксирована у 9-месячного ребенка, имевшего сенсibilизацию к Tri a aA_TII, которого накормили детским питанием, содержащим злаки.

Воздействие пшеницы может приводить к жизнеугрожающим анафилактическим реакциям при минимальном количестве, съеденного продукта. Описана системная крапивница и ангиоотёк у грудного ребенка, развившиеся через 40 минут после употребления 9 г рисовых крекеров, содержавших следовое количество белка пшеницы (1,50 мкг/г).

Известно, что уровень специфических IgE к пшенице достоверно выше у пациентов с анафилаксией. Риск анафилаксии на пшеницу в 14,4 раза выше при уровне специфических антител, соответствующем 3+. Диаметр кожного прик-теста и уровень sIgE к пшенице в исследовании у детей с пищевой анафилаксией в анамнезе был также выше, чем у детей с atopическим дерматитом и пищевой аллергией на пшеницу без анафилаксии (8 мм против 3 мм, $p < 0,001$; и 33,3 kUA/l против 3,6 kUA/l, $p < 0,001$).

К 4 годам более чем у 50% детей с аллергией на пшеницу развивается толерантность к глюадину.

1.2.7. Орехи деревьев и семена

Распространенность аллергических реакций к орехам деревьев в значительной степени зависит от особенностей изучаемой популяции (возраст, место проживания, диеты и т.д.). Клиническая перекрестная реактивность между орехами деревьев у больных составляет 37%. Ряд таких комбинаций описаны в литературе: грецкий орех/лесной орех/бразильский орех, кокос/грецкий орех, кокос/лесной орех, арахис/миндаль, фисташки/кешью.

Орехи кешью (*Anacardium occidentale*) используют для употребления сырыми или поджаренными, добавляют в мюсли, салаты, карри, песто, блюда из риса и лапши, в азиатские рецепты. Мелко помолотыми их применяют для приготовления молока и сыра из кешью. Этот вид орехов особенно популярен в вегетарианской кухне и у сыроедов, несмотря даже на то, что имеет несбалансированный состав жирных кислот. Орехи кешью обладают сливочно-нежным, слегка сладковатым ароматом, что заставляет их съесть иногда слишком много.

Аллергия на кешью может развиваться у детей на ранних этапах жизни и редко в дальнейшем проходит в течение жизни. Пациенты с аллергией на кешью находятся в группе риска развития тяжёлых аллергических реакций. Симптомы могут возникать с момента первого контакта при очень низкой дозе аллергена даже без употребления его в пищу, а при вдыхании запаха ореха или тактильном контакте. В литературе имеются сообщения, что в детской популяции риск серьезных жизнеугрожающих реакций на кешью даже выше, чем на арахис (74 % против 30 %).

Основные аллергены кешью - **Ana o 1** (Vicilin), **Ana o 2** (Legumin, 11S albumin), **Ana o 3** (2S albumin). Все перечисленные протеины кешью (Ana o 1, Ana o 2, Ana o 3) стабильны.

Ana o 3 (2S albumin) - белок запаса, ответственен за большинство тяжелых реакций на кешью. Именно моносенсibilизация к Ana o 3 ассоциирована с высоким риском тяжелой анафилаксии, включающей

кардиоваскулярные и респираторные симптомы. Данный протеин не чувствителен к денатурации путем повышения температуры (обжаривание) и гидролизу протеазами пищеварительного тракта (трипсином). На аллерген Ana o 3 не влияет автоклавирование (121°C, до 30 минут), бланширование (10 минут), нагревание в микроволновой печи, гамма-облучение и изменение pH. В этой связи, всем пациентам с аллергией на кешью, сенсibilизированным к Ana o 3, следует избегать употребления, как сырых орехов кешью, так и обжаренных или термически обработанных.

Бразильский орех (*Bertholletia excelsa*) - очень полезный и вкусный экзотический орех, который зарекомендовал себя, как полезный продукт, имеющий в своем составе очень редкие и важные компоненты (магний, медь, фосфор, селен, аргинин, витамин B1, омега 3 и омега 6 жирные кислоты, клетчатка), его употребление зачастую становится чрезмерным.

Ver e 1 - 2S альбумин, мажорный аллерген бразильского ореха, может быть важным аллергеном в развитии пищевой анафилаксии. Известно, что введение гена, кодирующего 2S альбумин бразильского ореха, использовалось с целью повышения питательной ценности других продуктов, в частности сои. В дальнейшем, от этой идеи отказались, поскольку, ген 2S альбумина бразильского ореха, введенный трансгенным путем в соевые бобы, делает последние «опасным» продуктом для пациентов с аллергией к бразильскому ореху.

Ver e 1 бразильского ореха имеет высокую гомологию с 2S альбуминами орехов деревьев и бобовых. Гомология **Ver e 1** с Ara h 2 - 40%, Ara h 6 - 48%, Ana o 3 - 66 и Jug r 1 - 68%. Возможность развития аллергических реакций напрямую зависит от степени сенсibilизации пациента и процента идентичности к другим орехам и арахису.

Фундук (*Corylus avellana*) - классифицируется как древесный орех, который принадлежит к ботаническому семейству Betulaceae и к роду *Corylus*. Является одним из наиболее часто употребляемых сортов орехов. В основном он используется пищевой промышленностью в различных обработанных пищевых продуктах (хлебобулочных изделиях, сладостях, десертах). Фундук считается едой с потенциальной пользой

для здоровья, но может быть и источником аллергенов, приводящим к аллергическим реакциям разной степени тяжести у сенсibilизированных лиц.

С 1993 года древесные орехи относятся к 8 наиболее значимым пищевым аллергенам [WAO — ARIA — GA2LEN, 2020], при этом наибольшая распространенность аллергии на фундук составляет 4%. Клинические симптомы, связанные с пищевой аллергией на фундук, в зависимости от тяжести вызываемого ответа, проявляются как легкие или тяжелые/потенциально опасные для жизни.

Реакции гиперчувствительности на фундук регистрируются и у взрослых, и у детей. Сенсibilизация к лесному ореху имеет высокий уровень и составляет: в США – 14,9%, в Германии - 14,7%, в Норвегии – 12,8%, в Швейцарии - 12,6%, в Швеции – 11,8%.

В одном из исследований было показано, что 8,7 мг и 15,9 мг белка фундука были достаточными для индукции аллергических реакций у 5% и 10% взрослого населения с аллергией на фундук, соответственно. У детей и подростков с аллергией на фундук 5% и 10% тестируемых пациентов ответили объективными симптомами на 0,3 мг и 1,4 мг фундука, соответственно.

У фундука выявлены и охарактеризованы 10 аллергенных молекул (Cor a 1, Cor a 2, Cor a 8, Cor a 9, Cor a 10, Cor a 11, Cor a 12, Cor a 13, Cor a 14 и Cor a TLP).

Cor a 1 (Pathogenesis-related protein) - протеин с молекулярной массой 17 кДа. Данный Bet v 1- связанный пищевой аллерген принадлежит к PR-10 белкам и является мажорным аллергеном при аллергии на фундук. Одна из его изоформ содержится в основном в пыльце лещины (Cor a 1.0101), а другая – в орехах (Cor a 1.0401). Способен вызывать аллергические реакции преимущественно местного характера (орофарингеальный синдром). Термическая обработка, автоклавирование (121 °C при 15-30 мин) и обжарка ядра ореха способны снизить его аллергенность в связи с потерей белком его трехмерной структуры.

Cor a 2 (Profilin) – минорный белок с молекулярной массой 12 кДа, который в основном ответственен за случаи перекрестной реактивности между ингаляционными и пищевыми аллергенами.

Реакции на него считаются легкими и ограничиваются ротовой полостью (оральный аллергический синдром).

Cor a 8 (Non-specific lipid transfer protein type 1) является nLTP и может быть причиной развития тяжелых аллергических реакций на фундук. Cor a 8 демонстрирует свою стойкость перед активностью желудочных и кишечных ферментов. Аллергенность Cor a 8 значительно снижается при автоклавировании (121°C и 138°C, в течение 15 и 30 мин), которое индуцирует дезорганизацию почти всех эпитопов этого белка. Сенсibilизация к данной молекуле ответственна за перекрестную гиперчувствительность к фундуку у тех пациентов, которые имеют сенсibilизацию к Pru p 3 (nLTP) персика (установлено 56% идентичности аминокислотной последовательности).

Аллерген Cor a 8 вызывал тяжелые анафилактические реакции у пациентов с аллергией на фундук. Среди пациентов с системными реакциями сенсibilизация к Cor a 8 была выявлена у 12% детей дошкольного возраста, 17% детей школьного возраста и 6,7% лиц старше 18 лет. У больных с умеренными реакциями и/или орофарингеальным синдромом, имеющих клинические симптомы на пыльцу березы без аллергии на фундук, повышенных уровней sIgE к Cor a 8 не наблюдалось.

Cor a 9 (Legumin-like protein/11S albumin) - легумин, представляет собой распространенный белок запаса и является главным аллергеном фундука, который не связан с пыльцевой аллергией. Аллергенность Cor a 9 не меняется под действием ферментов. Между тем, автоклавирование способно влиять на структуру белка, поэтому, по мнению исследователей, аллергенность связана со структурной конформацией, а не с линейными эпитопами. Cor a 9 имеет 67% идентичность последовательности с соответствующей областью линейного связывающего IgE эпитопа арахисового аллергена Ara h 3.

Показано, что 86% взрослых пациентов с аллергией к фундуку и системными реакциями имеют специфические sIgE к Cor a 9. Среди детей, перенесших тяжелые жизнеугрожающие реакции на фундук, повышенные уровни sIgE к Cor a 9 выявлялись у 60%. У большинства детей с системными реакциями на обработанный лесной орех была выявлена сенсibilизация к Cor a 9: у 65% детей дошкольного и 50% детей школьного возраста.

Cor a 11 (Vicilin / 7S Globulin) – вицилин относится к белкам хранения и идентифицирован, как один из самых аллергенных протеинов в фундуке, с молекулярной массой 48 кДа. Этот белок обнаруживает высокую гомологию с несколькими другими растительными аллергенами, а именно 67% с Ses i 3 (кунжут), 64% с Ara h 1 (арахис), 52% с Ana o 1 (орех кешью), 47% с Jug r 2 (грецкий орех). Гликирование Cor a 11 показало снижение аллергенности, однако, нагревание фундука не влияет на IgE-связывающую способность аллергенов Cor a 11.

Сенсибилизация к Cor a 11 была зарегистрирована у пациентов с аллергией на фундук как с умеренными клиническими симптомами и орофарингеальными реакциями, так и с тяжелыми системными поражениями. У детей с системными реакциями уровень sIgE к Cor a 11 был выше, чем у взрослых с теми же клиническими симптомами.

Cor a 12 and Cor a 13 (Oleosins) – олеозины, термоустойчивые протеины с молекулярной массой 16,7 кДа и 14,7 кДа, соответственно. Соединение олеозинов с липидной фракцией, возможно, происходит с целью защиты аллергена и предотвращения его быстрого протеолиза в желудочно-кишечном тракте. Cor a 12 показал самую высокую степень сходства с олеозинами, классифицируемыми как аллергены кунжута (50% идентичности) и арахиса (48% идентичности). Cor a 13 продемонстрировал высокую степень гомологии с олеозинами из миндаля (73% идентичности) и кукурузы (55% идентичности).

Cor a 14 представляет собой 2S альбумин и относится к белкам запаса. По сравнению с nLTP 2S альбумины обладают более высокой устойчивостью к воздействию соков и ферментов желудочно-кишечного тракта и к термической обработке, сохраняя свою первоначальную структуру при температурах до 90°C.

Зарегистрированы тяжелые аллергические реакции на Cor a 14 у детей и у взрослых. Среди детей с аллергией к фундуку и системными реакциями специфические sIgE к Cor a 14 имеют 90% пациентов. Существует перекрестная реактивность между Cor a 14 и 2S альбуминами других растений; так установлена перекрестная реактивность Cor a 14 с альбуминами 2S грецкого ореха (63% сходства с Jug r 1) и орехом пекана (62% идентичности с Car i 1).

Cor a TLP (Thaumatococcus protein) – тауматин входит в группу PR-5 гомологов (патогенез связанных белков), участвующих, главным

образом, в противогрибковой активности, может быть классифицирован как пищевой аллерген при употреблении орехов. В настоящее время ведутся работы по его изучению.

Как уже отмечалось выше, выявление sIgE к Cor a 9 и к Cor a 14 часто связано с клиническими симптомами анафилаксии, в то время как повышенные уровни sIgE к Cor a 1.04 преимущественно характеризуют наличие орофарингеальных реакций у детей. Однако, в одном из исследований было описано, что примерно 24% детей дошкольного возраста и 50% детей школьного возраста с тяжелыми системными реакциями изучаемой группы были сенсibilизированы к Cor a 1.0401 или Cor a 1.0101, что, по мнению авторов, свидетельствует о важности аллергенов этой группы и необходимости продолжать исследования данных аллергенов.

Грецкий орех (*Juglans regia*). Употребление грецкого ореха в последнее время стало здоровой диетической привычкой во всем мире из-за его положительных преимуществ в снижении уровня холестерина и окислительного стресса. Однако, это привело к появлению большего числа людей, сенсibilизированных к данному виду орехов.

Клинические проявления аллергии на грецкий орех часто бывают системными и потенциально опасными для жизни, как в детской, так и во взрослой популяциях. В Южной Корее среди изученных 991 случаев пищевой анафилаксии у детей (средний возраст - $5,89 \pm 5,24$ года), грецкий орех, как триггер тяжелых жизнеугрожающих реакций, был третьим по частоте встречаемости - 8,0% (после коровьего молока и куриного яйца).

В настоящее время 8 аллергенов грецкого ореха идентифицированы и охарактеризованы. Было обнаружено, что аллергены, к которым возможна сенсibilизация, различаются у пациентов разного возраста и зависят от географического региона проживания.

Jug r 1 (2S albumin) – относится к 2S альбуминам, имеет молекулярную массу 15–16 кДа, исключительно стабилен. Данный белок является мажорным аллергеном грецкого ореха и ассоциирован с тяжелыми аллергическими реакциями. В азиатском исследовании с применением метода компонентной диагностики ISAC при обследовании

41 ребенка раннего возраста с аллергией на грецкий орех было выявлено, что у 76% детей обнаруживались sIgE к Jug r 1. Lee J. с соавторами (2019) предлагает использовать измерение уровня sIgE к Jug r 1 для прогнозирования тяжести реакции на грецкий орех для тех пациентов, которые ранее имели положительный клинический анамнез. Было установлено, что у детей с анафилаксией уровень специфических IgE к Jug r 1 в среднем составлял 12,9 ISU/L, в то время как у детей с ангиоотеками и крапивницей - 5,8 ISU/L и 6,4 ISU/L, соответственно.

Jug r 2 (Vicilin) – вицилин с молекулярной массой 44 кДа. Есть данные, что вицилины грецкого ореха также могут выступать причиной анафилактических реакций у пациентов.

Jug r 3 (Non-specific lipid transfer protein type1) представляет собой nLTP с молекулярной массой 6 кДа. Пациенты, сенсibilизированные к Pru p 3 персика способны развивать перекрестную сенсibilизацию к данному аллергену грецкого ореха.

В настоящее время повышенную чувствительность к **Jug r 1, Jug r 2, Jug r 3** следует рассматривать как фактор риска развития анафилаксии [WAO — ARIA — GA2LEN, 2020].

Фисташки (*Pistacia vera*) – орешек фисташкового дерева, светло-зеленого цвета и длиной около 2-3 см. Фисташковый орех высоко ценится за свои органолептические характеристики и потенциальную пользу для здоровья. В спелом орехе содержатся эфирные масла, аминокислоты и незаменимые жирные кислоты (олеиновая, пальмитиновая, линолевая), витамины (А, В, Е). Фисташки полезны, однако, они чрезвычайно калорийны и могут быть аллергенами. Распространенность аллергии на орехи фисташки увеличивается во всем мире, а случаи анафилаксии регистрируются в разных странах.

Существует пять аллергенных белков, официально причисленных к аллергенам фисташкового ореха (Pis v 1, Pis v 2, Pis v 3, Pis v 4 и Pis v 5). Тяжелые аллергические реакции у сенсibilизированных взрослых и детей способны вызывать белки запаса - **Pis v 1 (2S albumin)**, **Pis v 2 (11S Globulin)**, **Pis v 3 (Vicilin)**.

Pis v 1 (2S albumin) – 2S альбумин, имеет молекулярную массу 7 кДа и выявляется у 68% пациентов с аллергией на фисташки.

Pis v 2 (11S Globulin) – 11S глобулин имеет молекулярную массу 32 кДа. Повышенные уровни специфических антител определяются у 50% пациентов с аллергией на фисташки.

Pis v 3 (Vicilin / 7S Globulin) – вицилин выявляется у 37% пациентов, имеющих клинические симптомы аллергии на фисташки. Была установлена 100% перекрестная реактивность Pis v 3 с аллергеном Ана о 1 (кешью), при этом аллергологический анамнез у данных детей показал, что кешью был первичным сенсибилизирующим агентом. В этой связи, по мнению ряда ученых, у пациентов с аллергией/анафилаксией на кешью, сенсибилизированных к Ана о 1, следует также оценивать уровень sIgE к Pis v 3 фисташек из-за возможной ко-сенсибилизации.

Миндаль (*Prunus dulcis*) - это съедобные ядра семян или сами семена миндального растения. Согласно некоторым исследованиям, миндальный орех находится на первом месте по питательной ценности среди многих продуктов и орехов, поэтому он занимает особое место в вегетарианстве и сыроедении. Миндаль широко применяется в азиатской кухне, где его добавляют к большому числу блюд, в особенности к рису, жареной птице, различным видам мяса. В Европе из миндаля готовят десерты и сладости: марципан, пралине, макарун, миндальное печенье и миндальный крем для тортов и пирожных. В Испании производят растительный молочный напиток - орчату, а во Франции - оршаду. Миндальное молоко продается во многих странах Европы, Азии, России. Миндальная паста стала альтернативой арахисовой.

Мажорный протеин миндаля **Pru du 3** широко известен как аллерген. **Pru du 3** - представляет собой nLTP, термоустойчивый и стабильный белок. Установлена перекрестная реактивность между данным протеином и nLTP арахиса.

Кунжút или Сезám (*Sésamum indicum*) — род травянистых растений. Широко применяется в кулинарии (семя может быть черного и белого цветов). Семена используются для приготовления муки, масла, изготовления халвы, козинаков и в качестве посыпки на хлебобулочных изделиях. Из них делается паста (тхина или тахини), которая широко

используется в еврейской и арабской кухнях. Кунжут незаменим для приготовления соуса мол роджо (mole rojo или mole poblano), роллов, суши и сушими.

Общая распространенность аллергии на кунжут оценивается в 0,1-0,2%, наблюдается во всем мире и регистрируется в качестве важного аллергена во многих странах. Аллергия на кунжут охватывает все возрастные группы, включая детей раннего возраста. Из-за своей высокой аллергенности кунжут входит в обязательный список маркировки аллергенов в Европейском союзе, Канаде и Австралии, но не является частью обязательной маркировки в США.

Кунжут может являться причиной тяжелых IgE-опосредованных аллергических реакций как среди детей раннего возраста, так и среди взрослых. В обзоре, включившем 28 сообщений о гиперчувствительности к кунжуту, на основании анализа более чем 1000 клинических случаев у пациентов всех возрастов было показано, что симптомы гиперчувствительности варьировали от синдрома оральной аллергии до анафилаксии, включая один летальный исход.

В Израиле аллергия на кунжут была признана по распространенности третьей причиной пищевой аллергии и второй - пищевой анафилаксии. В опубликованном учеными Израиля исследовании, средний возраст детей, при котором впервые возникла аллергическая реакция на кунжут - 11,7 месяцев. В 30% случаев симптомы пищевой аллергии на кунжут сразу же проявлялись анафилаксией (все дети были моложе 1 года).

Охарактеризованы восемь аллергенов семян кунжута: **Ses i 1 – Ses i 8**.

Мажорные аллергены кунжута **Ses i 1 (2S albumin)**, **Ses i 3 (7S vicilin-like globulin)**, **Ses i 6 (Legumin-like protein, 11S albumin)** относятся к проламинам и купинам. Они устойчивы к термической и ферментативной обработкам и ответственны, главным образом, за возникновение тяжелых реакций. Считается, что основным белковым компонентом кунжута является 11S глобулин (60-70%), который содержит два аллергена **Ses i 6** и **Ses i 7**.

Ses i 1 (2S albumin storage protein) – основной белок с молекулярной массой 12,062 кДа. Термостабилен при нагревании до 90°C. При нейтральном и кислотном pH сохраняет свое мономерное

состояние, проявляя минимальные изменения, обратимые при охлаждении. Данный протеин чрезвычайно устойчив к пищеварению (после 2 ч желудочного переваривания аллерген оставался полностью интактным). Последние рекомендации свидетельствуют, что Ses i 1 может представлять собой лучший маркер для аллергии на кунжут [WAO — ARIA — GA2LEN, 2020]. **Ses i 1** и **Ses i 2** способны перекрёстно реагировать с 2S альбумином мака, вызывая симптомы анафилаксии. Потенциально возможные перекрестные реакции так же могут возникать у пациентов с сенсибилизацией к кунжуту, после употребления киви или арахиса или ржи или орехов деревьев.

Ses i 4, **Ses i 5** – олеозины - протеины нерастворимые в физиологическом и водных растворах, могут выступать как пищевые аллергены. В недавних исследованиях было показано, что олеозины кунжута могут вызывать тяжелые реакции.

Анафилаксия на кунжут может быть связана с действием кофакторов. Так, спровоцированная физической нагрузкой анафилаксия, последовавшая после употребления кунжута, задокументирована в литературе.

Считается, что некоторые пациенты способны «перерасти» аллергию на кунжут.

1.2.8. Бобовые

Арахис или **земляной орех** (*Arachis hypogaea*) — растение рода Арахис семейства Бобовых. К сегодняшнему дню изобретено более 300 продуктов и товаров из арахиса, в том числе кондитерские/кулинарные блюда и напитки, косметика, красители, лекарства, хозяйственное мыло, средства для уничтожения насекомых и типографская краска.

С конца прошлого века аллергические реакции на арахис во многих странах (США, Австралия, континентальная Европа) являются основной причиной пищевой анафилаксии и летальных исходов у людей разных возрастов. Ежегодно в США 150 тысяч вызовов неотложной помощи связаны с аллергическими реакциями на арахис. По данным Sicherer S.H. клинические проявления в виде анафилаксии в США отмечаются у 50% детей с аллергией к арахису, приблизительно в 30%

случаев - это симптомы со стороны двух систем органов, в 15% - 20% - трех систем, и в 1% - четырех.

Установлено, что в 20% - 30% случаев анафилаксия к арахису протекает в виде бифазной реакции, при которой аллергические симптомы вновь возникают спустя 1 - 8 часов после исчезновения первых реакций. До 72% пациентов, страдающих аллергией к арахису и/или орехам деревьев, отмечали развитие симптомов аллергической реакции уже при первом контакте с данным аллергеном, что вероятно связано с ранее скрытым потреблением аллергена в составе грудного молока или продуктов, содержащих следовые количества арахиса и/или орехов. Кроме того, сенсibilизация к арахису может развиваться и при трансдермальном контакте (через кожу).

Изменение и расширение привычного пищевого рациона, наблюдаемое сейчас во всем мире, привело к значительному увеличению распространенности аллергических реакций к арахису также и в тех странах, где этот вид аллергии ранее отсутствовал. Так, арахис в странах Азии сейчас тоже является главным пищевым триггером анафилаксии у азиатских детей. Было установлено, что арахис в Сингапуре занимает первое место (19%) по распространенности среди всех аллергенов, вызывающих анафилаксию, опережая куриное яйцо и морепродукты. В ретроспективном исследовании было показано, что частота анафилаксии к арахису в когорте азиатских детей составляет 7,1%, при этом у каждого третьего ребенка имеется сопутствующая сенсibilизация к орехам деревьев (32,3% этой группы), преимущественно к кешью.

В состав арахиса входит не менее 32-х различных белков, обладающих аллергенными свойствами. Содержание конкретных аллергенов может варьировать в зависимости от сорта арахиса и особенностей приготовления продукта. Наиболее значимыми для клинической диагностики, с точки зрения анафилаксии, являются Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 6, Ara h 7, Ara h 9.

Замечено, что моносенсibilизация к одному аллергену арахиса встречается относительно редко. При сенсibilизации к Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 и Ara h 6 типичны тяжелые и генерализованные кожные реакции, выраженный ангиоотек и анафилаксия, при этом, сенсibilизация может выявляться, как к одному, так и к нескольким протеинам сразу.

Ara h 1 (cupin/vicilin-type,7S globulin) – вицилин. Этот термостабильный мажорный аллерген с молекулярной массой 65кДа, к которому сенсibilизированы 63-80% пациентов ответственен за большинство случаев фатальных анафилаксий, вызванных арахисом.

Три мономера Ara h 1 формируют высокостабильный тримерный комплекс, который защищает молекулу от действия протеаз при переваривании в кишечнике и позволяет проходить им через стенку тонкого кишечника, а главный из В-клеточных эпитопов Ara h 1 локализован в месте контакта субъединица-субъединица, что и защищает его от деградациии протеазами. Нативный Ara h 1 существует и в олигомерной, а не в тримерной структуре. Содержание Ara h 1 в арахисе варьирует в зависимости от места произрастания и составляет от 7, 0% в Индии до 18,5% в Нигерии.

Во время тепловой обработки аллергенность арахиса возрастает многократно: обжаренный в духовке арахис (при 177 °С в течение 30 мин) выявляет уровень Ara h 1 в 22 раза выше, чем сырой (820 против 37 мкг/мл). С учетом исключительно высокой активности Ara h 1 возможна экспозиция Ara h 1 в слюне (в слюне может содержаться до 1110 мкг/мл Ara h 1). В этой связи, при пользовании общей кухонной посудой и столовыми приборами случайный контакт со скрытыми аллергенами арахиса на посуде может приводить как локальным, так и системным реакциям у высокочувствительных пациентов.

Ara h 2, Ara h 6, Ara h 7 (conglutin, 2S albumin) - это мажорная группа аллергенов (конглютины), относящихся к белкам запаса семени. В США и Северной Европе 76-96% пациентов с клиническими симптомами аллергии на арахис имеют sIgE к Ara h 2 и Ara h 6.

Выявление специфических IgE к Ara h 2 в настоящее время является наиболее значимым предиктором аллергии к арахису и развитию анафилаксии. 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.

Сочетание сенсibilизации к нескольким протеинам/конглютинам арахиса обычно приводит к утяжелению клинической картины аллергии. Риск системных реакций повышается при наличии ко-сенсibilизации к Ara h 2 и Ara h 1 и/или Ara h 3. Так, у детей с предшествующими

реакциями на арахис, sIgE к Ara h 1 и Ara h 2 были связаны с историей анафилаксии.

При проведении провокационного тестирования (n=102) было показано, что повышенные sIgE к белкам хранения (**Ara h 2 и Ara h 6**) являются лучшими предикторами тяжелых системных реакций на арахис, требующих лечения адреналином.

Ara h 3 - 11S белок (купин) термостабильный протеин с молекулярной массой 57 кДа. От 20% до 55% людей с аллергией на арахис сенсibilизированы к Ara h 3. Ara h 3 является 11S-глобулином и обладает гомологией и, следовательно, различной степенью перекрёстной реактивности с другими 11S-глобулинами.

По рекомендации ведущих специалистов в области молекулярной аллергологии пациентам с пищевой аллергией на арахис в качестве маркеров в настоящее время предложено проводить обследование на антитела к **Ara h 1, Ara h 2 и Ara h 3**, которые в большинстве случаев повинны в тяжелых клинических проявлениях аллергии [WAO — ARIA — GA2LEN, 2020].

Ara h 8 - гомолог Bet v 1, относится к PR-10 группе, симптомы пищевой аллергии Ara h 8 манифестируют только у 18%, и часто связаны с перекрестной реактивностью к пыльцевым аллергенам. Сенсibilизация к этому молекулярному аллергену рассматривается как маркер первичной сенсibilизации к пыльце, с которым ассоциированы легкие и умеренные реакции на арахис.

Ara h 9 (Non-specific lipid transfer protein type 1) – nLTP, термостабильный протеин. Специфические IgE к **Ara h 9**, наряду с оральным аллергическим синдромом часто опосредуют системные реакции. Вместе с тем, данный протеин присутствует в арахисе в малых количествах, поэтому распространенность тяжелых реакций на него не высока. Однако, стоит помнить, что nLTP являются паналлергенами и между различными nLTP растительной пищи может проявляться сильная перекрёстная реактивность. Так, Ara h 9 имеет 60-70% идентичности аминокислотных последовательностей с nLTP персика, яблока, груши, сливы, вишни, фундука, чечевицы, подсолнечника, фасоли, каштана и клубники.

Ara h 10, Ara h 11 – олеозины - протеины, нерастворимые в физиологическом и водных растворах, могут выступать как пищевые аллергены. В настоящее время их роль сейчас изучается.

Разница в методах кулинарной обработки арахиса может в определенной степени объяснить значительную разницу в распространенности аллергии к нему. В Китае, например, преимущественно употребляют арахис, подвергшийся варке, тогда как в США предпочитают арахис после сухой обжарки. IgE-связывающая способность экстракта белка цельного арахиса после варки была в 2 раза ниже, чем у сырого или жареного арахиса, а IgE-связывающая активность нативных Ara h 1 и Ara h 2, приготовленных из жареного арахиса, оказалась выше, чем у этих же аллергенов из сырого и вареного арахиса. Было показано, что тушение (120°C) или варение (100°C) арахиса снижает интенсивность связывания специфических антител к главным аллергенам арахиса Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 по сравнению с сухим прокаливанием при температуре (150-170°C). Снижение аллергенности вареного арахиса в основном связано с переходом низкомолекулярных аллергенов при варке в воду, в то время как, значительное повышение аллергенности при жарке связано с появлением модифицированных протеинов в результате реакции Майяра. Жареный арахис связывает релевантные специфические IgE больного приблизительно в 90 раз интенсивнее, чем сырой продукт. Вымачивание арахиса в уксусе перед приготовлением, как принято в Корее, также значительно снижает его аллергические свойства за счет деструкции белкового субстрата.

С возрастом аллергия к арахису может приобретать значительно более тяжелое течение. Так Vander Leek (2000) и его соавторы наблюдали, что у 44% детей первоначальные реакции были неопасные, но в течение последующего наблюдения у каждого из детей отмечалась хотя бы одна опасная для жизни реакция. Spergel J.M. с соавторами (2000 г) считает, что у пациентов с анафилактическими реакциями толерантность к арахису не формируется, тогда как при более легких клинических проявлениях это возможно. Так, среди 33 пациентов с аллергией к арахису: ни у одного из 5 пациентов с анафилактическими реакциями толерантность не развилась; из 17 пациентов с крапивницей – 9 человек стали толерантны, а из 10 больных с atopическим дерматитом

– 4 с возрастом смогли переносить арахис. Низкие уровни IgE к Ara h 2 предсказывали со временем развитие толерантности.

Соя (*Glycine max*) – однолетнее травянистое растение семейства Бобовых, считается самой распространенной пищевой культурой среди зернобобовых и масличных. Это богатое протеином растение широко применяется как пищевая, кормовая и техническая культура. Протеины сои используются в качестве замены белков животного происхождения для изготовления масла, молока и соевого мяса. Соевые продукты широко распространены во всем мире и используются в восточноазиатской и вегетарианской кухнях.

Широкое распространение азиатской кухни по всему миру привело к увеличению потребления сои и росту числа пациентов с аллергией на сою не только в Азии, но и в Европе и Северной Америке. Большое число анафилактических реакций к сое зарегистрировано в последние годы в Северной и Центральной Европе, а также в США. Возможно, широкое распространение пищевой аллергии к арахису в этих частях света внесло дополнительный вклад в увеличение числа больных, реагирующих на сою.

Gly m 4 принадлежит к семейству PR-10 белков (гомологи Bet v 1). Показано, что в некоторых случаях данная молекула сои может стать анафилактогенной. Данный протеин достаточно устойчив к тепловой обработке: Gly m 4 определяется даже после 2-х часов варки свежих соевых бобов и исчезает только при ферментативной или высокотемпературной обработке сои. В силу своей термостабильности Gly m 4 является потенциальным маркером тяжелых реакций у пациентов, потребляющих большое количество соевых напитков/соевого белка и сенсибилизированных к Bet v1. У больных, имеющих сенсибилизацию к Gly m 4 и к Bet v1, употребление недостаточно термически обработанной сои может быть причиной развития как тяжелого орального аллергического синдрома, так и анафилактических реакций.

Мажорные аллергены сои **Gly m 5** (β -конглицинин сои) и **Gly m 6** (глицинин), относящиеся к белкам запаса сои являются мажорными аллергенами. Белки хранения сои хорошо известны как возможные триггеры анафилаксии у детей и взрослых. В одном из исследований

сообщалось, что у детей с аллергией на сою была обнаружена высокая частота (> 50%) связывания IgE с Gly m 6 и особенно – с Gly m 5.

Gly m 5 представляет собой вицилин (белок запаса) с молекулярной массой 40-47 кДа. Обычно сенсibilизация и клинические симптомы к Gly m 5 развиваются при употреблении сои в пищу. Однако, в литературе была описана ночная анафилаксия у пациентов, сенсibilизированных к Gly m 5, при ночном сне таких пациентов на подушке из соевой трухи.

В семенах сои 5-10% от общего содержания белка приходится на ингибиторы трипсина. **Ингибитор трипсина Кунитца сои** описан как малый аллерген с молекулярной массой 20 кДа, к которому специфические IgE выявляются у 20% больных. Он состоит из 181 аминокислотного остатка и содержит две дисульфидные связи и представляет одно из семейств ингибиторов протеаз. Наряду с мажорными аллергенами, ингибитор трипсина Кунитца может вызывать пищевую аллергию и пищевую анафилаксию.

Gly m 8 (2S albumin) также является актуальным аллергеном как у детей, так и у взрослых, однако, о его способности вызывать анафилаксию ничего не известно.

1.2.9. Фрукты и овощи

Необходимо сказать, что существует класс пищевых аллергенов, который отвечает за формирование перекрестной реактивности за счет наличия первичной сенсibilизации к пыльцевым аллергенам. В большинстве случаев это белки растительного происхождения, гомологичные пыльце растений. Как правило, эти растительные протеины термолабильные, нестойкие к ферментам и пищеварительным сокам и разрушаемые при переваривании в ЖКТ.

Для возникновения перекрестной реактивности обычно достаточно 40–70% идентичности аминокислотной последовательности в белках пищевого протеина с пыльцевым аллергеном. При формировании перекрестной реактивности уже после первого употребления пищи, содержащей кросс-реактивные аллергены, могут наблюдаться как местные легкие (оральный аллергический синдром), так и тяжелые системные реакции (пищевая анафилаксия).

Пациенты в Центральной и Северной Европе, также как в России, часто страдают аллергией на пыльцу березы, и основные аллергические реакции на овощи и фрукты возникают на **гомологи Bet v 1** и/или **профилины**.

Присутствие в пыльце березы мажорного аллергенного белка **Bet v 1**, вызывает повышение аллерген-специфических IgE у более чем 95% пациентов, сенсibilизированных к аллергену березы. Данная молекула была классифицирована как белок PR-10. Было показано, что молекула Bet v 1 продемонстрировала значительную гомологию последовательностей с группой растительных белков, связанных с патогенезом пищевой аллергии. Наиболее часто в клинической практике у пациентов, сенсibilизированных к березе, возникает оральная аллергический синдром (ОАС), связанный с истинной сенсibilизацией к пыльцевому аллергену. Появление симптомов ОАС у пациентов с сенсibilизацией к березе чаще происходит во время употребления «косточковых» фруктов семейства Rosaceae: персиков, яблок, вишни, черешни, груш, абрикосов, и овощей. Известно, что белки PR-10 производятся внутриклеточно тканезависимым образом во время развития растений, и их экспрессия регулируется такими внешними факторами, как неблагоприятные условия окружающей среды или атака патогенных агентов.

Как правило, основными проявлениями ОАС являются симптомы зуда и жжения слизистой оболочки полости рта, обусловленные ангиоотечком губ, языка, мягкого неба, глотки, зачастую сопровождаемые чувством дискомфорта и покалывания в ушах. Данные симптомы у основного числа пациентов возникают в течение нескольких минут после употребления причинно-значимого аллергена и обычно недлительны. Самостоятельное разрешение симптомов отмечают большинство пациентов спустя 10–30 минут. Перекрестные пищевые аллергены, как правило, являются термо- и хемолабильными и редко вызывают генерализованные реакции. Между тем, у части пациентов (до 5%) могут развиваться системные реакции вплоть до среднетяжелых и тяжелых проявлений анафилаксии (тошнота, рвота, абдоминальные боли, обструкция верхних дыхательных путей, коллапс, падение артериального давления).

Следует сказать, что в последние годы становится все труднее дифференцировать орофарингеальные симптомы с системными проявлениями при перекрестной аллергии от анафилаксии на первичные сенсибилизаторы. Имеется описание случая острой крапивницы и анафилаксии у 4-х месячного ребенка после употребления персика.

Персик (*Prunus persica*) был описан как основная причина пищевой анафилаксии в ряде стран, в отличие от России, где он чаще всего выступает как перекрестный аллерген. Связь между персиковой аллергией и аллергией на пыльцу березы в России и Северной Европе может быть объяснена обнаружением в персике белка **Pru p 1**, связанного с Bet v 1, тогда как в Южной Европе и других странах Средиземноморья перекрестная реактивность, связанная с персиком, более вероятно будет связана с **Pru p 3** (nLTP).

Pru p 1 относится к группе PR-10 (белки гомологи Bet v 1) и является мажорным белком на Севере Европы, но малозначимым на юге континента. Аллергические реакции на данный протеин возникают при употреблении свежего персика лицами, сенсибилизированными к Bet v1 березы. Клинические проявления, как правило, носят местный характер и возникают в ротовой полости пациента в виде орофарингеального синдрома. Вместе с тем, клинический опыт свидетельствует о потенциальной возможности анафилаксии у детей сенсибилизированных к **Pru p 1** при употреблении данного продукта в период пыления березы. Однако, данные аллергические реакции легко устраняются термической обработкой персика, поскольку Pru p 1 термолабильный протеин и теряет свою структуру при нагревании.

Pru p 3 (nLTP- протеин) - белок неспецифический переносчик липидов персика. **Pru p 3** располагается в кожице персика и данная молекула устойчива к нагреванию и экспозиции желудочного сока. Данный протеин является мажорным аллергеном в странах Южной Европы и выявляется у 60% пациентов с аллергией на персик среди населения Испании. Среди пациентов с аллергией на персик, перенесших системные реакции, до 100% сенсибилизированы к Pru p 3. Недавнее исследование показало, что сенсибилизация Pru p 3 является также маркером тяжелых реакций в Центральной Европе. Содержание IgE к

гРgи р 3 выше 2,69 кU/l указывает на высокий риск тяжелых симптомов у пациентов с аллергией на персик после его употребления в пищу.

Аллергия к nLTP персика формируется в раннем детском возрасте. В литературе имеется описание случая анафилаксии у 4-х месячного ребенка из Франции после кормления его персиком, а также описание тяжелой системной реакции у 4-летнего испанского ребенка.

Белки-переносчики липидов (LTP, lipid transfer protein) - группа протеинов, обнаруживаемая в семенах, орехах, фруктах, способных инициировать симптомы анафилаксии. Это небольшие молекулы протеинов в диапазоне 9 - 10 кДа, которые стабильны и высоко устойчивы к перевариванию и термической обработке. Они известны как аллергены, вызывающие первичную сенсибилизацию, то есть не имеющие перекрестной реактивности с компонентами пыльцевых аллергенных экстрактов.

Персик является наиболее частой причиной nLTP-аллергии у сенсибилизированных к данным белкам пациентов. Совпадение аминокислотных последовательностей nLTP персика с аналогичными белками орехов, яблока, абрикоса, сливы, вишни, апельсина, клубники, винограда колеблется от 62-81%.

Установлено, что Рgи р 3 может принимать участие в пище-зависимой индуцированной физической нагрузкой анафилаксии. По данным Romano A. (2012), 64 (78%) из 82 больных с пище-зависимой анафилаксией, индуцированной физической нагрузкой, имели sIgE к Рgи р 3. В этой связи достаточно яркими представляются описания трех пациентов с пище-зависимой крапивницей/анафилаксией и пищевой паналлергенной сенсибилизацией:

- 25-летний мужчина с холинергической крапивницей, который испытал генерализованную крапивницу и ангионевротический отек во время футбольного матча после употребления безалкогольного напитка на основе персика;
- 19-летняя женщина с аллергическим ринитом и контролируемой астмой, которая перенесла анафилактический шок во время игры в футбол, съев в течение предыдущих 90 минут грецкие орехи;
- 57-летний мужчина с астмой пекаря, который пережил четыре эпизода анафилаксии во время физических упражнений после приема пищи, содержащей пшеницу.

Всем пациентам было проведено диагностическое обследование с использованием кожных тестов, определением специфического IgE (sIgE) и проведением теста ISAC. В результате исследования оказалось, что все пациенты были сенсибилизированы к pLTP-протеинам. Первый пациент был сенсибилизирован к Pru p 3, Cor a 8, Jug r 3 и Ara h 9. Вторая пациентка была сенсибилизирована к Pru p 3, Cor a 8, Jug r 3 и Ara h 9. Третий пациент был сенсибилизирован к Pru p 3, Jug r 3, Ara h 9 и Tri a 14 [da Silva D.M., 2016]. Таким образом, у больных с пшеница-зависимой индуцированной физической нагрузкой анафилаксией необходимо исключать сенсибилизацию к pLTP и Pru p 3 персика. Сенсибилизация к белкам данного семейства (Pru p 3 и Tri a 14) может являться фактором риска развития тяжелых системных аллергических реакций.

Яблоко (*Malus domestica*) является распространенным фруктом во всем мире. Во многих семьях яблоки почти ежедневно употребляются и детьми, и взрослыми.

Аллергические реакции на яблоки могут варьировать от лёгких симптомов до жизнеугрожающих реакций. Известно, что в Америке, в Центральной и Северной Европе аллергические реакции на яблоко, как правило, слабо выражены и ограничиваются полостью рта. Между тем, в Южной Европе чаще встречаются тяжелые системные реакции. Среди детского населения анафилактические реакции на яблоки регистрируются в 2% случаев.

К настоящему времени охарактеризованы следующие аллергены яблока: Mal d 1, Mal d 2, Mal d 3, Mal d 4.

Mal d 1 относится к PR-10 группе (гомолог Bet v1) и является мажорным аллергеном на Севере Европы. Это термолabile белок, который ответственен за возникновение перекрестной реактивности между пищей и пыльцой березы. У пациентов, сенсибилизированных к Bet v1, Mal d 1 может спровоцировать аллергические синдромы в полости рта (зуд и отек губ, языка и горла). Нередко, пациенты с аллергией на березу после употребления яблока также могут иметь симптомы пищевого риноконъюнктивита и одышку, при этом тяжелые аллергические реакции возникают редко. В настоящее время сенсибилизация к Mal d 1 считается маркером легких реакций на свежие

фрукты и овощи, вызванных перекрестной реактивностью с пылью березы. При сенсibilизации к Bet v 1 и его яблочному гомологу (Mal d 1), повышается вероятность местных реакций 2,85 (95% Ди, 1,47-5,55) по отношению шансов.

Необходимо отметить, что существуют исключения из классического правила: "Термо- и кислотолабильные аллергены вызывают легкие/умеренные реакции". Анафилактические реакции на продукты питания могут иметь место у пациентов, моносенсibilизированных к PR-10 аллергенам. В особенности это актуально при наличии кофакторов. Например, при быстром употреблении напитков, содержащих PR-10 белки, после занятий спортом возможно развитие анафилаксии без оральных симптомов. Этот феномен описывался для соевого молока и яблочного сока.

Mal d 2 - тауматин-подобный белок с молекулярной массой 31 кДа, высокостабилен к протеолизу и термической обработке. Пациенты с антителами к Mal d 2 имеют более высокий риск развития системных реакций, чем лица с сенсibilизацией к Mal d 1.

Mal d 3 (non-specific lipid transfer protein type 1) – белок неспецифический переносчик липидов, является стабильным белком, устойчивым к низким значениям pH и тепловой обработке. В нашей стране рассматривается как минорный аллерген, в то время, как в странах Южной Европы чувствительность к Mal d 3 играет доминирующую роль при аллергии на яблоки. Сенсibilизация к яблочному nLTP (Mal d 3) является очень значимым фактором риска развития тяжелой аллергии на яблоки. Известно, что гиперчувствительность к Mal d 3 ассоциирована с более чем 7-кратным (7,76) (95% ДИ, 3,87-15,56) увеличением риска анафилаксии в сравнении с сенсibilизацией к Mal d 1.

Пациенты с сенсibilизацией к nLTP различных фруктов (в первую очередь к Pru p 3 персика), способны развивать перекрестную реактивность на яблоко. Клинические проявления при перекрестных реакциях варьируют от локальных до симптомов анафилаксии. Концентрация nLTP в яблоках различных сортов может различаться в 100 раз. Вероятность развития анафилаксии на яблоко связана с сенсibilизацией к Mal d 3; кроме того, клиническая картина зависит от экспозиции усиливающих факторов. Стресс, физическая нагрузка,

алкоголь, НПВС, менструальный период значительно снижают порог чувствительности к данному аллергену.

Анализ порогового количества яблока необходимого для развития аллергической реакции при проведении провокационного теста, проведённый Fernandez-Rivas M. (2006) у пациентов с сенсibilизацией к Mal d 3 (средний уровень 10,30; n = 57) показал, что у 54,4% аллергическая реакция наступила уже после одного укуса яблока, у 12,3% - после того, как они съели половину яблока, и 33,3% нужно было съесть все яблоко, чтобы появились симптомы .

Mal d 4 (профиллин) является мажорным аллергеном с молекулярной массой 14 кДа, гомологичен Phl p12 и ответственен за легкие симптомы.

Олива (*Olea europaea*) - вечнозеленое субтропическое дерево семейства Маслиновые. Плод оливы - костянка. Сырая мякоть плода содержит до 80% невысыхающего масла, в состав которого входят олеиновая (75%), линолевая (13%) и линоленовая (0,55%) кислоты. Масло плодов оливок является основным продуктом, ради которого и возделывается эта культура в странах Южной Европы и Средиземноморья. Применяется оно для приготовления пищи, в кулинарии, в пищевой рыбной промышленности. Плоды оливы используют также для изготовления консервов из зелёных и чёрных плодов (маслин).

Количество людей, страдающих на пыльцу оливы, увеличивается во всем мире. Оливковое дерево - основной источник аллергенов в Калифорнии (США), Китае, Индии, Австралии и Южной Америке, что далеко за пределами Средиземноморского бассейна.

К настоящему времени известно 14 аллергенов оливкового дерева. Аллергия на пыльцу оливы возникает в большинстве случаев к **Ole e 1**, но может появляться и на другие аллергены, например, профиллин (**Ole e 2**), полкальцины (**Ole e 3** и **Ole e 8**), глюканазы (**Ole e 4** и **Ole e 9**), и к белку переносчику липидов (**Ole e 7**). Среди данных аллергенов Ole e 7 (nLTP) является основным аллергеном, связанным с тяжелыми клиническими проявлениями пищевой аллергии.

В одном из исследований была продемонстрирована связь между сенсibilизацией к пыльце оливы и пищевой аллергией на продукты растительного происхождения. В группе из 134 пациентов с аллергией на пыльцу оливы у 40 человек (30%) отмечались реакции на продукты растительного происхождения, из числа которых 19 больных (47,5%) были с симптомами анафилаксии и имели сенсibilизацию к Ole e 7.

Ole e 7- nLTP ответственен за пищевую анафилаксию на оливу в странах, где она произрастает. Гомология между аминокислотной последовательностью Ole e 7 и Pru p 3 составляет 31%. У некоторых пациентов с аллергией на Ole e 7 наблюдаются клинические симптомы пищевой аллергии к плодам Rosaceae и часто наблюдаемая ко-сенсibilизация к Pru p 3. По мнению Oeo-Santos C. с соавторами (2020), возможно, Ole e 7 является основным стимулятором развития аллергии на персик, особенно в районах с высокой подверженностью пыльце оливок. Липидно-белковые взаимодействия могут определять поведение данного аллергена после попадания его в дыхательные пути. Возможно, что Ole e 7 может играть роль первичного сенсibilизатора в регионах с высокой экспозицией пыльцы оливы, что в дальнейшем приводит к сенсibilизации к nLTP персика.

Было показано, что 1,3-бета-глюканаза, выделенная из пыльцы оливкового дерева (**Ole e 10**) и определённая, как мажорный аллерген у пациентов с аллергией на оливковое дерево, представляет собой паналлерген с перекрестной реактивностью по ряду пыльцы, а также фруктам и овощам, таким как томат, киви, картофель. Этот аллерген был предложен в качестве сильного кандидата для участия в пыльца-латекс-фруктовом синдроме; впоследствии была доказана перекрестная реактивность с латексом.

Виноград (*Vitis vinifera*). Аллергические реакции на виноград встречаются не часто. Между тем, у некоторых пациентов клинические проявления аллергической реакции могут быть тяжелыми. Эндохитиназа 4А, белки неспецифические переносчики липидов (nLTP) и тауматин были определены как аллергены в виноградинах и в вине.

В качестве основных аллергенов в винограде и молодых винах присутствуют nLTP и эндохитиназа А4. Описаны 14 больных:

3 пациента, которые испытывали анафилактические реакции на красное вино, и 11 пациентов с реакциями при употреблении винограда, но не имевших симптомов поллиноза.

Vit v 1 (non-specific lipid transfer protein type 1) - nLTP протеин, молекулярный вес 9 кДа, главный аллерген винограда, имеющий перекрестную реактивность с персиком и вишней nLTP. Этот аллерген был идентифицирован у немецкого винодела, перенесшего анафилактическую реакцию, не связанную с пылью.

Киви – плоды культурных сортов растений рода *Актинидия (Actinidia)*, похожих на крупные древовидные лианы, родом из Китая. Плод – ягода, имеющая в своем составе высокое содержание калия и йода, что делает киви чрезвычайно полезным при некоторых заболеваниях сердца и дефиците йода. Между тем, следует знать, что в последние годы увеличилось количество людей, реагирующих на эту ягоду.

На сегодняшний день идентифицировано 13 аллергенов из киви. Плоды киви способны вызывать как местные орофарингеальные реакции, так и системные проявления пищевой аллергии у людей любого возраста. По данным одного из исследований тяжелые симптомы (хрипы, цианоз или коллапс) на киви были зарегистрированы у 18% (из 273 пациентов), большинство из которых были дети.

Act d 1, Act d 2, Act d 3 являются мажорными аллергенами для киви. Специфический IgE к каждому из трех аллергенов обнаруживается более чем у 60% пациентов, сенсibilизированных к киви. Тяжелые системные реакции после приема киви связаны с высоким уровнем sIgE к **Act d 1** и **Act d 3**.

Act d 1 (цистеинпротеаза) – является главным аллергеном киви с молекулярной массой 30 кДа, относится к классу тиол-протеаз и связывает IgE более чем у 90% пациентов с аллергией на киви. Имеет решающее значение при моноаллергии на киви. По данным Alvarez A.M. с соавторами (2015), в детской возрастной группе превалирует сенсibilизация к Act d 1 и Act d 2. Сенсibilизация к Act d 1 – маркер подлинной сенсibilизации к киви.

Act d 5 – кивеллин, протеин с молекулярной массой 15 кДа, также способный вызывать симптомы анафилаксии.

Дыня (*Cucumis melo*) - травянистая однолетняя культура, относящаяся к бахчевым растениям. Плод дыни — многосемянная тыква. В составе дыни присутствуют глюкоза, пектины, насыщенные жирные и органические кислоты, но на 90% плод дыни состоит из воды, вот почему она рекомендуется диетологами.

Дыня имеет несколько IgE-связывающих белков. Аллергические реакции на дыню обычно протекают по немедленному типу. Синдром оральной аллергии является наиболее распространенным и связан с сенсибилизацией к профилинам. Кроме орального аллергического синдрома были зарегистрированы единичные случаи аллергии с ангиоотеками и крапивницей, а также системные реакции.

Cuc m 2 - протеин с молекулярной массой в 13 кДа был идентифицирован как профилин дыни. Обнаружено, что дыня обычно вызывает симптомы пищевой аллергии у тех пациентов, которые сенсибилизированы к пыльце березы (Bet v 2) или профилинам луговых и сорных трав. Сенсибилизация к профилинам выявляется у 71% пациентов с клиническими симптомами аллергии на дыню. У некоторых индивидуумов может быть обнаружена перекрестная пищевая аллергия на дыню и латекс.

Cuc m nLTP - белок неспецифический переносчик липидов обладает высокой устойчивостью к пепсину и является термостабильным, что делает его потенциально мощным аллергеном и означает возможную перекрестную реактивность с другими фруктами и овощами, содержащими nLTP протеины. Были описаны анафилактические реакции на дыню без связи с пыльцевой аллергией и сенсибилизации к профилинам/латексу.

Клубника (*Fragaria vesca*) — название плодов (ягод) некоторых видов растений рода Земляника. Ради вкусных и сочных ягод данная культура выращивается во многих странах Европы, Скандинавии и России. Клубника является источником глюкозы, витаминов и минералов, а также флавоноидов, антоцианов, фенольных кислот.

В небольшом проценте случаев клубника может стать причиной аллергии у взрослых и детей. Реакции повышенной чувствительности разной степени тяжести были зафиксированы у детей в Европе, Скандинавских странах (Финляндии, Швеции, Дании), Прибалтике (Эстония, Латвия) и в России.

Было обнаружено несколько аллергенных белков клубники (**Fra a 1**, **Fra a 3**, **Fra a 4**), способных вызывать аллергические реакции у детей и взрослых. Аллергены клубники имеют высокую перекрестную активность с протеинами, известными как аллергены фруктов.

Fra a 1 - относится к PR-10 белкам (гомолог Bet v 1) и является мажорным аллергеном клубники. Это термолabile белок, который ответственен за возникновение перекрестной реактивности между ягодами клубники и пылью березы. Fra a 1 может спровоцировать аллергические синдромы в полости рта (зуд и отек губ, языка и горла). Нередко, пациенты с аллергией на березу после употребления клубники также могут иметь симптомы пищевого риноконъюнктивита. Прик-тест у сенсibilизированного к клубнике 4-летнего ребенка показал величину в 6 мм – 3+.

Fra a 3 (nLTP) - белок неспецифический переносчик липидов имеет перекрестную реактивность с другими фруктами (яблоком, персиком), содержащими LTP протеины. По мнению авторов, Fra a 3 обладает меньшей аллергенной активностью, чем nLTP персика и яблока, и поэтому может быть интересен с точки зрения будущей иммунотерапии. Fra a 3, по мнению авторов, видимо, не имеет клинического значения.

В одном из исследований сообщалось о пищевой анафилаксии, связанной с клубникой и вызванной физической нагрузкой.

Банан (*Musa acuminata*) – съедобный плод, важнейшее пищевое растение для тропических стран Азии, Африки и Южной Америки. Во всем мире бананы употребляются в пищу в свежем виде, а в кухне некоторых народов могут также жариться или вариться.

Бананы относятся к семейству Musaceae и признаются одним из распространенных фруктовых аллергенов. Аллергические реакции на банан бывают в различных клинических проявлениях: синдром оральной

аллергии, латекс-фруктовый синдром и пищевая анафилаксия. Пищевая анафилаксия на банан без аллергии на пыльцу березы и латекс была зафиксирована у детей первого года и детей более старшего возраста.

1.2.10. Мясо

Сенсибилизация и аллергические реакции к мясу встречаются не столь часто в сравнении с таковыми к коровьему молоку и куриному яйцу. Выделяют 2 типа аллергических реакций к мясу: первичные (истинные) аллергические реакции, являющиеся результатом сенсибилизации к термостабильным аллергенам, и вторичные (перекрестные). К последним относятся реакции «птица-яйцо», «кошка-свинина», «рыба-курица» и α -Gal-синдром-«синдром красного мяса».

С точки зрения анафилаксии, вероятно актуально выделить 3 группы пациентов с анафилаксией на мясо:

1. Больные с сенсибилизацией к сывороточному альбумину (Bos d 6), возникшей при пероральном употреблении продуктов (молоко или мясо, как правило, говядина)

2. Больные, у которых первичная сенсибилизация развилась к сывороточному альбумину кошки (Fel d 2), с последующим развитием аллергических реакций при употреблении в пищу продуктов из свинины (IgE к сывороточному альбумину свинины Sus s 1)

3. Больные сенсибилизированные к α -Gal или «синдром красного мяса»

Сывороточные альбумины (66 кДа) представляют важную группу аллергенов. Данные протеины являются основными белками плазмы и регулируют осмотическое давление крови, способны связывать воду, катионы, жирные кислоты, гормоны, билирубин, лекарства. Перекрестные реакции между сывороточными альбуминами не столь часты, что обусловлено относительно низкой (42-46%) их гомологией. Сенсибилизация к сывороточным альбуминам может возникать как следствие перорального употребления продукта, так и ингаляционного контакта.

В клинической практике особое внимание привлекает возможность развития перекрестной реактивности к мясу (говядине) у больных с сенсибилизацией к коровьему молоку. Данная перекрестная реактивность, наиболее вероятно, связана с сенсибилизацией к бычьему

сывороточному альбумину (**Bos d 6**) и может клинически манифестировать анафилаксией к говядине.

При синдроме «кошка-свинина» сначала развивается первичная сенсибилизация к сывороточному альбумину кошки (**Fel d 2**) с последующим развитием аллергических реакций при употреблении в пищу продуктов из свинины (крайне редко говядины), содержащих свиной сывороточный альбумин **Sus s 1**. Было установлено, что у 23% пациентов с аллергией к перхоти кошки выявляются специфические IgE к **Fel d 2**. А среди последних в половине случаев выявлялась сенсибилизация к **Sus s 1**. Данный синдром возникает редко: только у 1-5% пациентов с аллергией на кошку развивается пищевая аллергия на свинину. Данное состояние практически не встречается у детей раннего возраста, и *de facto* имеет место у детей школьного возраста и взрослых. Симптомы отмечаются не после каждого употребления свинины, и чаще возникают в случае употребления недостаточно термически обработанного продукта. Реакция развивается в течение 30-45 минут и исходно может возникать уже во время еды в виде зуда в ротовой полости. У пациентов часто выражены симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта – колики, спастические боли, в ряде случаев - происходит развитие крапивницы и анафилаксии. Вероятно, постоянная экспозиция аллергена кошки является важным фактором в поддержании сенсибилизации. У части больных со временем возможно развитие толерантности.

В последнее время большое внимание привлекает **α -Gal-синдром** или «**синдром красного мяса**» (*red meat syndrome*). **α -Gal-синдром** является вариантом перекрестной аллергии к мясным продуктам. Причиной развития **α -Gal-синдрома** является сенсибилизация к олигосахариду, состоящему из 2 молекул галактозы и являющемуся компонентом гликопротеинов млекопитающих. Первичная сенсибилизация развивается после укуса клещей *Ixodes ricinus* в Европе и *Amblyomma americanum* в США и применения таргетного препарата цетуксимаба. Известно, что **α -Gal-синдром** чаще развивается у взрослых или у подростков.

Карбогидраты **α -Gal** обнаруживаются в мясе млекопитающих (не приматов) – в говядине, свинине, баранине, конине, дичи, а также в субпродуктах, например, языке, печени, почках. Развитие эпизода

анафилаксии у сенсibilизированного субъекта зависит от количества и свойств употребленного мясного продукта. Чем большее количество мяса съедено и чем оно жирнее, тем выше вероятность анафилаксии. Кроме того, углеводы α -Gal могут обнаруживаться в желатине животного происхождения (например, в десертах, желе, конфетах и растворах для внутривенного введения).

Повышенная чувствительность sIgE к α -Gal ассоциируется с двумя различными формами анафилаксии:

1) анафилаксия с отсроченным началом, которая возникает через 3-6 часов после употребления красного мяса или мясных субпродуктов (например, почек, говядины или свинины);

2) анафилаксия с немедленным началом во время первого воздействия внутривенного цетуксимаба (моноклонального антитела для лечения метастатического колоректального рака) [WAO — ARIA — GA2LEN, 2020].

Воздействие кофакторов очень важно для клинической реализации сенсibilизации к α -Gal. Это ведет к сложностям в диагностике. В качестве кофакторов могут выступать: интенсивная физическая нагрузка, прием НПВС и т.д.

Обследование на sIgE к α -Gal показано в случае отсроченной реакции (анафилаксии или крапивницы) к красному мясу, желатину, субпродуктам, а также больным с идиопатической анафилаксией. Для диагностики α -Gal-синдрома используют комбинацию sIgE к α -Gal и к экстрактам аллергенов мяса млекопитающих (позволяют выявить или исключить аллергию на говядину, свинину и баранину). У больных с альфа-Gal синдромом могут обнаруживаться sIgE к Fel d 5 (IgA) и Fel d 6 (IgM) кошки.

Вероятность развития аллергических реакций к мясу у сенсibilизированных пациентов составляет 95% при значении специфических IgE к α -Gal > 5.5 kU/L. Уровень sIgE к альфа-Gal уменьшается с течением времени, и некоторые пациенты могут снова переносить красное мясо примерно через 1-2 года, если не будет дополнительных укусов клещей. Однако, возможность развития толерантности на сегодня рассматривается как дискутабельная.

ГЛАВА 2. КЛИНИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

2.1 Клиника пищевой аллергии

Клинические проявления ПА и возраст манифестации симптомов варьируют в зависимости от вида аллергена, индивидуальных генетических особенностей индивидуума, характера вскармливания, введения первых продуктов и пищевых привычек человека в дальнейшем, а также от микро- и макроокружения пациента.

Клинически симптомы ПА могут развиваться со стороны многих органов и систем:

- кожа: зуд, уртикарная сыпь, ангиоотек, эритема;
- глаза: зуд, слезотечение, отечность, гиперемия;
- нос: профузная ринорея, зуд слизистой носа, заложенность носа, чихание;
- легкие: свистящие хрипы, кашель, сдавление в грудной клетке, одышка;
- желудочно-кишечный тракт: тошнота, рвота, боли, вздутие живота, диарея;
- сердечно-сосудистая система: падение артериального давления, обморок, слабость, смерть.

Детальный пищевой анамнез – это основная составляющая диагностики ПА. Должны быть оценены:

- причинно-значимые аллергены;
- характер реакции (немедленного или замедленного типа);
- характер клинических симптомов и их тяжесть;
- воспроизводимость реакции;
- наличие ко-факторов;
- семейный анамнез;
- сопутствующая патология, включая аллергические заболевания.

Анализ пищевого анамнеза позволяет получить информацию о непереносимости определенных пищевых продуктов, выявить провоцирующие факторы и заподозрить механизмы формирования реакций гиперчувствительности к продуктам питания.

При сборе пищевого анамнеза может использоваться анкета, содержащая вопросы о конкретных продуктах, вызывающих развитие аллергических реакций, о скорости появления симптомов по времени и особенностях клинического течения аллергических реакций. Кроме того, важно знать объемы съедаемого продукта, способные спровоцировать аллергическую реакцию, эффективность и объем фармакотерапии, используемой для купирования симптомов пищевой аллергии. Для уточнения этиологической значимости пищевых продуктов в развитии аллергических реакций пациенту может быть рекомендовано ведение пищевого дневника (схема пищевого дневника Приложение 2).

При наличии четких анамнестических данных о развитии острых симптомов, жизнеугрожающей реакции, связанных с приемом определенных продуктов, диагноз ПА может быть выставлен сразу до получения результатов аллергологического обследования (в интересах пациента).

Оральный аллергический синдром (ОАС) – перекрестная пищевая аллергия, обусловленная сенсibilизацией к пыльце деревьев или трав. Возможно персистирование симптомов в течение года и интермиттирующее течение - в период сезона палинации.

Как правило, основными проявлениями ОАС являются симптомы зуда и жжения слизистой оболочки полости рта, отека губ, языка, мягкого неба, глотки, часто сопровождаемые чувством зуда и покалывания в ушах. Данные симптомы у большинства пациентов возникают в течение нескольких минут после употребления причинно-значимого аллергена и обычно недлительны. Самостоятельное разрешение симптомов отмечают также большинство пациентов спустя 10–30 минут.

Перекрестные пищевые аллергены, как правило, являются термо- и хемолабильными и редко вызывают генерализованные проявления, поскольку термическая обработка (варение, тушение, жарка продукта), а также соки и ферменты желудочно-кишечного тракта разрушают их.

Между тем, у части пациентов (до 5%) могут развиваться системные реакции вплоть до среднетяжелых и тяжелых проявлений анафилаксии: тошнота, рвота, абдоминальные боли, обструкция верхних дыхательных путей, коллапс, падение артериального давления.

Крапивница/ангиоотек возникают при приеме пищевого аллергена внутрь или при контакте кожи и слизистой оболочки с «виновным» пищевым продуктом.

Риноконъюнктивит/астма – нечастые проявления ПА. Они возникают при вдыхании паров аллергена (например, на запах рыбы или на запах молока). У младенцев и детей данные симптомы встречаются чаще, чем у взрослых.

Пищевая анафилаксия – быстрая прогрессирующая мультисистемная реакция, которая одновременно затрагивает две и более системы организма и проявляется различным набором симптомов: отеком гортани, крапивницей, ангиоотеком конечностей, обильной ринореей, стридором, бронхообструкцией, одышкой, рвотой, абдоминальными болями, загрудинными болями, гипотензией, сердечной аритмией, коллапсом и другими симптомами.

Анафилаксия представляет собой острую аллергическую реакцию, возникающую в течение секунд-минут, как правило, не позднее двух часов после контакта с пищевым аллергеном. Бывает и молниеносное развитие анафилаксии. При этом, чем раньше по времени возникают симптомы анафилаксии, тем больше вероятность ее тяжелого течения. Симптомы анафилаксии уменьшаются постепенно, зачастую проходя несколько волн ухудшения (через 1-72 часа) после начала реакции и следуя одна за другой в течение нескольких дней (редко недель). Такое повторное появление симптомов анафилаксии после их исчезновения носит название «двухфазная» или «бифазная анафилаксия».

Анафилаксия может носить характер «продленной анафилаксии». Данное понятие введено для тех случаев, когда симптомы анафилаксии не угасают в течение длительного времени (от нескольких часов до нескольких суток или даже недель). Распространенность продленной анафилаксии неизвестна. Есть единичные данные, что она регистрируется у четверти больных.

Диагноз пищевой анафилаксии основывается на клинических симптомах: потенциально возможный летальный исход, быстрота

наступления реакции, проявления со стороны дыхательных путей и/или гемодинамики, а также, возможно, изменения со стороны кожи и слизистых оболочек. НАЛИЧИЕ ГИПОТЕНЗИИ И ШОКА НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ, НО ОТРАЖАЕТ КРАЙНЮЮ ТЯЖЕСТЬ АНАФИЛАКСИИ.

Анафилаксия при пищевой аллергии, индуцированная физической нагрузкой - пища провоцирует анафилаксию только в случае последующей физической нагрузки. Так описаны случаи возникновения анафилаксии после употребления некоторых продуктов (например, рыбы, пшеницы, ЛТР-содержащих фруктов) и последующей сильной физической нагрузки. Ни продукт, ни физическая нагрузка по отдельности не вызывают симптомы анафилаксии.

Атопический дерматит - ассоциируется с пищевой аллергией только у 30-40% детей со среднетяжелым и тяжелым АтД. АтД в сочетании с ПА регистрируется чаще у детей младшего возраста. Чем старше пациент, тем менее вероятен факт обострения АтД от употребления того или иного продукта.

Гастроинтестинальные симптомы - тошнота, рвота, боли в животе и диарея, возникающие после приема пищи. Как правило, носят немедленный характер. Отказ от приема продукта или беспокойство после еды также могут быть свидетельством аллергической реакции. Считается, что как минимум 10–15% случаев колик у грудных детей связаны с наличием ПА. У грудных детей по данным анамнеза и объективного осмотра невозможно дифференцировать гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) и АБКМ. У детей старше года АБКМ может проявляться не только симптомами ГЭРБ, но и диспепсией или болями в животе, что также сложно дифференцировать с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта или непереносимостью лактозы. Купируются данные симптомы прекращением поступления пищевого аллергена.

Эозинофильная гастроинтестинальная патология - симптоматика зависит от уровня ЖКТ, вовлеченного в процесс и степени эозинофильного воспаления.

Индуцированный пищей проктит, проктоколит, энтероколит - характерна слизь и кровь в стуле. Тяжелые шокоподобные реакции с метаболическим ацидозом характерны для энтероколита, вызванного

пищевым белком, и являющегося не IgE-опосредованной формой заболевания. Преимущественно встречается у младенцев и обычно разрешается к более старшему возрасту.

Индукцированная пищей энтеропатия - хронические проявления: рвота, диарея, отставание в росте, вялость. Отмечается положительная динамика симптомов на элиминационной диете. При повторном введении продукта после элиминации характерны: рвота, диарея, гипотензия в течение 2 часов после приема. Преимущественно встречается у младенцев и обычно разрешается к более старшему возрасту.

2.2. Классификация пищевой аллергии

Наиболее широкое распространение получила классификация клинических проявлений ПА по патогенетическому принципу (EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines, 2014) (Приложение 3).

Современная классификация ПА основана на клинко-иммунологическом принципе:

IgE-опосредованные реакции:

- Оральный аллергический синдром (пищевая аллергия, обусловленная сенсibilизацией к пыльце)
- Крапивница/ангиоотек
- Риноконъюнктивит/астма
- Гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, боли в животе и диарея)
- Анафилаксия
- Анафилаксия при пищевой аллергии, индуцированная физической нагрузкой

Смешанные IgE-опосредованные и клеточные реакции:

- Атопический дерматит
- Эозинофильная гастроинтестинальная патология

Аллергические реакции, опосредованные клеточными механизмами:

- Индуцированный пищей проктит, проктоколит, энтероколит
- Индуцированная пищей энтеропатия

2.3. Кодирование по МКБ-10

Пищевая аллергия представляет собой патогенетический механизм формирования определенных заболеваний и/или симптомокомплексов, и соответственно, не является нозологическим диагнозом. Тем не менее, наличие пищевой аллергии целесообразно включать в полный клинический диагноз после обозначения основной нозологической формы. При наличии атопического дерматита согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) выставляется основной диагноз L20.8, а далее может быть указана пищевая аллергия. При аллергической крапивнице, обусловленной аллергией к белку куриного яйца, диагноз будет звучать так: «Аллергическая крапивница (L50.0). Пищевая аллергия к белку куриного яйца». В тех случаях, когда характер клинических проявлений не соответствует типичной картине хронического воспаления, имеющегося при атопическом дерматите, для обозначения диагноза пищевой аллергии могут быть использованы другие коды (L27.2; L23.6), при гастроинтестинальных проявлениях - K52.2. (Аллергический и алиментарный гастроэнтерит и колит).

L20 - Атопический дерматит;

L20.8 – Другие атопические дерматиты;

L27.2 - Дерматит, вызванный съеденной пищей;

L23.6 - Аллергический контактный дерматит, вызванный пищевыми продуктами при их контакте с кожей;

L50.0 - Аллергическая крапивница;

K52.2 - Аллергический и алиментарный гастроэнтерит и колит;

T78.1 – Другие проявления патологической реакции на пищу;

T78.4 – Аллергия неуточненная;

T78.8 – Другие неблагоприятные реакции, не классифицированные в других рубриках

Примеры диагнозов:

1. Атопический дерматит, детский период, эритематосквамозная форма, распространенный, среднетяжелое течение, обострение (L20.8). Пищевая аллергия (аллергия на белки коровьего молока и пшеницы)
2. Аллергическая крапивница, острая, легкое течение (L50.0). Пищевая аллергия на киви
3. Дерматит, вызванный съеденной пищей (L27.2). Пищевая аллергия на клубнику
4. Аллергический и алиментарный гастроэнтерит и колит (K52.2). Пищевая аллергия к БКМ (не IgE- зависимый вариант)

ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИКА ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Основной проблемой в клинической практике является гипо- и гипердиагностика ПА.

Гипердиагностика ПА возникает вследствие ошибочной интерпретации клинических проявлений и постановки диагноза ПА на основании факта развития симптомов сразу после употребления пищи. Такая ошибка приводит к необоснованной элиминации пищевых продуктов, нарушению соотношения объема пищи и пищевых ингредиентов возрасту, массе тела, сопутствующим заболеваниям, неадекватным энергетическим затратам, приводящим к обменным нарушениям и, вытекающим отсюда негативным последствиям.

Гиподиагностика ПА чаще возникает при не-IgE-опосредованной ПА, когда аллергологическим исследованием не удается найти причинно-значимый аллерген, а проведение пробной диагностической элиминационной диеты не поддерживается пациентом или его родителями или не предлагается врачом.

В настоящее время единого общепризнанного диагностического теста, на основании которого может быть выставлен диагноз ПА, не существует. Диагностика направлена на выявление причин (аллергенов) и факторов, способствующих формированию и манифестации ПА. Основными принципами специфической диагностики ПА является выявление специфических антител класса IgE или сенсibilизированных лимфоцитов. Окончательный диагноз ПА устанавливается на основании данных анамнеза, клинической картины заболевания, результатов специфического аллергологического обследования с пищевыми аллергенами, а также на основании полного исчезновения симптомов после назначения элиминационной диеты. При этом решающее значение придается анамнезу и диагностической элиминационной диете.

3.1. Определение сенсibilизации к пище

Должны применяться только стандартизированные методы.

Кожное тестирование и определение уровня sIgE могут быть методами выбора в зависимости от наличия или отсутствия противопоказаний к скарификационным пробам или прик- тестам.

3.1.1. Кожное тестирование

Кожные тесты должны выполняться квалифицированным персоналом с использованием стандартных аллергенов. Кожное тестирование позволяет подтвердить наличие сенсибилизации и используется в диагностике IgE-опосредованной ПА. Чувствительность и специфичность метода имеют зависимость от вида аллергена.

В зависимости от способа введения аллергена используют различные методы постановки кожных тестов с пищевыми аллергенами: скарификационные пробы, прик-тесты, прик-прик -тесты.

Прик-тест – является основным методом кожного тестирования при специфической аллергодиагностике IgE-опосредованной ПА (prick – укол).

Прик-тест – через капли нанесенных образцов (аллергенов и контрольных проб: 0,01% гистамин и тест-контрольная жидкость) производят укол в кожу на глубину 1,0-1,5 мм (иглами для прик-теста (ланцетами)). Кожную реакцию учитывают через 15- 20 минут. Реакция кожи на гистамин (положительный контроль) должна быть положительной, реакция кожи на тест-контрольную и разводящую жидкости должна быть отрицательной. При отрицательной реакции на гистамин – результаты кожных проб у испытуемого лица не учитывают и считают «ложноотрицательными».

При положительной реакции на тест-контрольную жидкость – результаты кожных проб у испытуемого лица не учитывают и считают «ложноположительными».

Прик-тесты имеют ряд преимуществ перед другими методами кожного тестирования: 1) менее травматичен, 2) в организм поступает минимальное количество аллергена (-ов);

Прик-прик-тест – сначала укол производят в образец (например, яблоко), а затем в кожу испытуемого. Далее по стандартной методике.

Скарификационные тесты с пищевыми аллергенами ставятся в случаях, когда нет возможности использования прик-тестов. Скарификационная проба – через капли нанесенных образцов (аллергенов и контрольных проб: 0,01% гистамин и тест-контрольная жидкость) проводят параллельно две царапины длиной 5 мм с

расстоянием 1-2 мм между ними (стерильными скарификаторами или инъекционными иглами). Кожную реакцию учитывают через 15-20 мин. Реакция кожи на гистамин (положительный контроль) должна быть положительной, реакция кожи на тест-контрольную и разводящую жидкости должна быть отрицательной. Полученные результаты каждого измерения интерпретируют по размерам волдыря и зоне гиперемии, согласно табличным данным (Приложение 4).

Хотя скарификационные тесты отличаются довольно высокой специфичностью, они чаще могут давать ложноположительные результаты и ложноотрицательные результаты.

При отрицательной реакции на гистамин – результаты кожных проб у испытуемого лица не учитывают и считают «ложноотрицательными». При положительной реакции на тест-контрольную жидкость – результаты кожных проб у испытуемого лица не учитывают и считают «ложноположительными». Возможные ложные результаты исследований связаны с различными причинами (Приложение 5).

Противопоказаниями к кожному тестированию являются наличие в анамнезе анафилактических реакций, прием β -блокаторов, выраженное обострение аллергического заболевания, дерматографическая крапивница, возраст до 2-х лет, острое респираторное заболевание или обострение хронического процесса. Также нужно помнить, что применение некоторых лекарственных средств может привести к получению ложных результатов (антигистаминные препараты, антидепрессанты, системные и топические глюкокортикостероиды (на кожу), и др.).

Данные кожного тестирования, как и результаты определения специфических IgE, интерпретируются в соответствии с анамнезом и эффектами элиминационной диеты.

В случае анамнестических данных в пользу ПА и отрицательных результатов кожного тестирования, а также отсутствия повышенного уровня sIgE, предполагается не-IgE-опосредованная ПА.

3.1.2. Определение уровня специфических sIgE антител

Современная аллергодиагностика принципиально изменила возможности ведения больных с ПА. В клинической практике в настоящее время используются следующие тест-системы:

- колориметрический метод с использованием бумажных дисков в качестве твердой подложки, (анализатор HYTEC-288);
- флуориметрический метод с использованием целлюлозной губки в качестве твердо-фазовой матрицы (анализатор – ImmunoCAP);
- хемилуминесцентный метод, использующий биотинилированные аллергены и твердую фазу с частицами авидина (анализатор Immulite).

Наиболее признанной аналитической тест-системой в области лабораторной диагностики аллергии в настоящее время является UniCAP Systems, которая реализуется на базе анализаторов **ImmunoCAP**. Данный метод обладает высокой чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью. Является количественным методом и требует всего 40 мкл крови на один аллерген. Возможно определение sIgE как к экстракту аллергена, так и к его отдельным молекулам. Граница обнаружения sIgE является самой низкой. В большинстве лабораторий для sIgE (ImmunoCAP): от 0,01 до 100 кЕ/л (при норме до 0,1 кЕ/л).

Очевидный прогресс связан с разработкой компонентной аллергодиагностики и созданием мультиплексных диагностических систем («аллергочип»), выявляющих сенсибилизацию к компонентам (молекулам) и позволяющих одновременно определить присутствие sIgE к широкому спектру аллергенов. При создании «аллергочипа» использованы сверхточные нанотехнологии и применяются очищенные природные или рекомбинантные аллергокомпоненты, иммобилизованные на твердой фазе.

В настоящее время ведется обследование с использованием мультиплексной панели для определения уровня sIgE-антител к 112 аллергенным молекулам (ISAC-112, ImmunoCAP) и является полуколичественным методом.

«Аллергочип» **ISAC** позволяет предсказать истинную и возможную перекрестную пищевую аллергию и, тем самым, уточнить ситуации риска и, соответственно, исключить возможную экспозицию

неочевидных триггеров. Кроме того, аллергочип ISAC может помочь в выявлении аддитивных факторов анафилаксии. Граница обнаружения sIgE: от 0,3 до 15 ISU-E (для общего IgE - 2-5 кЕ/л).

Использование аллергочипа (ISAC, ImmunoCAP) показано в случаях острых аллергических реакций:

- 1) детям с множественной пищевой аллергией;
- 2) при предположении о наличии нескольких триггеров анафилаксии;
- 3) в случае неясного триггера (например, анафилаксия, возникшая при употреблении ряда возможных аллергенных продуктов);
- 4) при отсутствии очевидного триггера (идиопатическая анафилаксия);
- 5) наличии или предполагаемой сенсibilизации к «опасным» аллергенам (например, арахис);
- 6) непостоянном возникновении симптомов при экспозиции предполагаемого/известного аллергена.

В целом молекулярная алергодиагностика позволяет получить важную информацию о характере сенсibilизации к отдельным молекулам, входящим в состав продукта, и по этим данным сделать прогноз о характере возможных проявлений ПА и их течении. Молекулярная алергодиагностика незаменима при оценке риска развития острых системных реакций. Компонентная алергодиагностика дает возможность прогнозировать формирование толерантности к продукту или переход аллергии в хроническую форму.

Для практической медицины очень важными являются скрининг методы – недорогие доступные методы, в том числе лабораторные, быстрой предварительной диагностики заболеваний. В алергологии таким методом является **Phadiatop** (Фадиаатоп) - реакция иммунофлюоресценции на трехмерной пористой твердой фазе (ImmunoCAP) – исследование, в ходе которого измеряются специфические иммуноглобулины E к наиболее распространенным ингаляционным аллергенам (пыльцевые, плесневые, клещевые аллергены, аллергены животных).

Фадиа топ используется как качественный, скрининговый метод для первичной диагностики сенсибилизации к ингаляционным аллергенам и подтверждения аллергии (атопии).

Из результата исследования не будет известно, к какому именно аллергену выявлено повышение антител, но при получении отрицательного результата возможные аллергические реакции на наиболее частые ингаляционные аллергены будут исключены (отрицательная предиктивная ценность метода).

Фадиа топ отличается гораздо большей информативностью, чем определение общего IgE, так как уровень общего IgE повышается только у 50% людей, чувствительных к ингаляционным аллергенам.

Фадиа топ детский (Phadiatop Infant) применяется у детей с нечеткой алергоподобной симптоматикой. Показан для скрининг-диагностики ПИЩЕВОЙ (коровье молоко, яичный белок, рыба, пшеница, соя, арахис), пыльцевой, плесневой, эпидермальной и бытовой аллергии. Граница обнаружения для sIgE (ImmunoCAP): от 0,35 до 100 кЕДА/л (при норме до 0,35 кЕДА/л).

Повышение уровня специфических IgE, выявленное методом Phadiatop Infant, требует дальнейшего обследования на экстракты аллергенов (ImmunoCAP) для выявления сенсибилизации к конкретному аллергену (-ам). Отрицательный уровень специфических IgE (Phadiatop Infant) указывает на отсутствие сенсибилизации к наиболее распространенным ПИЩЕВЫМ, пыльцевым, плесневым, эпидермальным и бытовым аллергенам.

Значение уровня общего IgE для диагностики аллергических заболеваний.

Исторически сложилось мнение, что для диагностики аллергических заболеваний в первую очередь определяется общий IgE. Необходимо помнить, что общий IgE имеет различные нормальные колебания, зависящие от возраста, места жительства, характера питания и состояния здоровья человека в конкретный момент времени, и его уровень не обязательно коррелирует с наличием аллергии или другими иммунными дисфункциями. Низкий уровень общего IgE не исключает

ПА, а высокий уровень наблюдается при различных других заболеваниях.

Уровень общего IgE может увеличиваться в следующих случаях:

- вирусные (вирус Эпштейн-Барр, вирус простого герпеса, цитомегаловирус и другие) и грибковые инфекции;
- вирусные, лекарственные и радиационные гепатиты;
- паразитарные заболевания;
- первичный иммунодефицит (гиперIgE- синдром);
- генетические факторы (высокий и низкий уровень IgE) и многие другие.

На основании результатов общего IgE не диагностируется ПА, но он может быть полезным для окончательного клинического заключения.

РЕЗЮМЕ: Положительные результаты тестирования in vivo или in vitro свидетельствуют о наличии сенсibilизации. При совпадении результатов аллергологического исследования с клинической картиной заболевания можно говорить о клинически-значимой сенсibilизации, то есть об аллергии, и причинно-значимом аллергене.

Отсутствие кожной чувствительности и отсутствие повышения sIgE к пищевому аллергену не исключает диагноза ПА, поскольку данные проявления ПА могут протекать по клеточному пути, то есть не-IgE-зависимому варианту. Только пробная диагностическая элиминационная диета в этом случае поможет разобраться с причиной ПА.

В этой связи все полученные результаты должны интерпретироваться только в контексте анамнестических данных. IgE-сенсibilизация к аэроаллергенам, определенная по уровню специфических IgE или кожном тестировании используется как дополнительная информация.

3.1.3. Провокационные пробы

Открытые и «слепые» провокационные пробы с пищевыми продуктами, в том числе - двойная-слепая плацебо контролируемая проба, являющаяся «золотым стандартом» диагностики ПА, во всем мире проводятся достаточно редко, поскольку связаны с высоким

риском для пациента. **Провокационные пробы на территории Российской Федерации не сертифицированы, в этой связи решающая роль в диагностике отводится методам диетодиагностики.**

Диагностическая элиминационная диета

Диагностическая элиминационная диета является универсальным методом, позволяющим подтвердить диагноз как при IgE-опосредованных, так и при не IgE-опосредованных формах ПА.

Продукты, исключаемые из рациона, выбираются на основании данных анамнеза, ведения пищевого дневника и/или клинических симптомов и/или аллергологического обследования (уровень специфических IgE и/или результаты кожного тестирования). Оценка эффективности диагностической элиминационной диеты проводится в течение 2-4 недель.

При высокой вероятности аллергии к определенному белку, назначается диагностическая элиминационная диета с исключением продуктов, содержащих данный белок (при грудном вскармливании такие продукты исключаются из рациона матери). Срок диагностической диеты зависит от клинической картины и должен быть достаточно длительным, чтобы оценить уменьшение / исчезновение клинических симптомов. Продолжительность может колебаться от 3-5 дней у детей с реакциями немедленного типа (например, ангионевротический отек, рвота, возникновение кожных проявлений в течение 2 часов) до 2-3-х недель и более у детей с отсроченными и хроническими реакциями (например, атопический дерматит). У пациентов с желудочно-кишечными симптомами (например, энтероколит) для оценки ответа на элиминационную диету может потребоваться до 4 недель.

Целью ведения пищевого дневника является определение пищевого продукта, являющегося причиной развития гиперчувствительности. Пищевой дневник должен вестись ежедневно, с аккуратным заполнением всех граф. Длительность ведения пищевого дневника в среднем составляет 4 недели, но в случае необходимости, врач определяет иные сроки его ведения. В графе «пищевые продукты», пациенты должны отмечать название продукта, его объем, съеден ли он в

чистом виде или в составе других продуктов, а также способ кулинарной обработки. В разделе «симптомы», указывается наличие любых симптомов (зуд кожи или другой локализации, характер, распространенность и интенсивность кожных высыпаний, боли разной локализации и интенсивности, заложенность носа, ринорея, затруднение дыхания, свистящие хрипы, кашель, тошнота, другие гастроинтестинальные проявления), время их появления, интенсивность, продолжительность, проводимые мероприятия по устранению возникших симптомов.

Интенсивность клинических проявлений выражается в символах (+) или (-).

- - симптомы отсутствуют,
- + - симптомы выражены слабо
- ++ - симптомы средней степени выраженности
- +++ - резко выраженные симптомы.

В графе «стул», отмечается время и характер стула: цвет, консистенция (нормальный, кашицеобразный, жидкий и т.д.), запах, наличие примесей (непереваренная пища, слизь, кровь и другие проявления). В графе «примечание» – больной отмечает время и дозу медикаментов, если он их принимал, способ их введения, фиксирует все вопросы, которые у него возникали в течение дня и свои замечания по поводу имевшихся у него симптомов.

При вероятности множественной ПА на диагностический период назначается гипоаллергенная диета (можно порекомендовать за основу стол № 5), при которой из рациона исключаются все подозреваемые продукты, а также продукты, наиболее часто вызывающие гистаминолиберацию.

РЕЗЮМЕ: В случае анамнестических данных в пользу ПА и клинической эффективности элиминационной диеты на подозреваемый продукт (при отрицательных результатах кожного тестирования и отсутствия повышенного уровня sIgE) дается заключение о не-IgE-опосредованной ПА.

3.2. Дополнительные методы исследования

Эндоскопическое исследование - используется как метод дифференциальной диагностики с другими (неиммунными) формами пищевой непереносимости (целиакия) и заболеваниями ЖКТ.

Пациентам с выраженными и стойкими жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта, задержкой развития или железодефицитной анемией, которые не удается объяснить другими причинами, показано эндоскопическое исследование верхних и нижних отделов ЖКТ с морфологическим исследованием биоптатов. Полученные результаты должны оцениваться в контексте данных анамнеза и результатов диагностической диеты.

Определение уровня антител классов IgG и IgA к тканевой трансглутаминазе, эндомиозию и деамидированным пептидам глиадина, а также методы **HLA типирования (DQ2/DQ8)** используются с целью дифференциальной диагностики ПА к глютену и целиакии.

Тесты клеточной антигенной стимуляции – тесты активации базофилов различных модификаций (**FLOW-CAST, EK-CAST, CAST-COMBI**), позволяют установить неспецифическое высвобождение медиаторов из базофилов в присутствии аллергена/триггера. Эти тесты могут быть положительными и при псевдоаллергических реакциях, возникающих вследствие действия триггеров/гистаминолибераторов, которые могут находиться в пищевых продуктах. В этих случаях сопоставление отрицательных результатов тестов на специфические IgE к пищевому продукту с положительным CAST-тестом может свидетельствовать о псевдоаллергической реакции на данный пищевой продукт.

Определение в крови и моче медиаторов эффекторных клеток и метаболитов медиаторов, в частности определение в крови триптазы (выходит из тучной клетки вместе с гистамином при немедленных реакциях гиперчувствительности), применяется преимущественно для диагностики анафилактических реакций.

Лабораторная диагностика для подтверждения анафилаксии может быть информативна только в определенное время после развития реакции: определение уровня сывороточной триптазы через 15 минут -

3 часа после возникновения первых симптомов и после выздоровления для определения базального уровня триптазы.

Данный метод мало информативен в случае пищевой анафилаксии. Нормальные уровни гистамина и триптазы, определяемые в оптимальные сроки, не исключают диагноза анафилаксии. Аллергологическое обследование у врача аллерголога-иммунолога и определение базального уровня триптазы рекомендуется через 1,5-2 месяца после перенесенного анафилактического шока для подтверждения анафилактической реакции и определения причины её развития.

Для диагностики ПА не рекомендуется использование методов, направленных на выявление IgG-антител к пищевым аллергенам, в виду их неинформативности.

Консультации специалистов (аллерголога-иммунолога, диетолога, гастроэнтеролога, дерматолога) проводятся по показаниям в целях установления диагноза и дифференциальной диагностики, при проведении обследования, для подбора терапии и коррекции пищевого рациона.

3.3. Дифференциальная диагностика

Проводится в первую очередь с другими (неиммунными) формами пищевой непереносимости и реакциями на пищу:

- Заболевания другой этиологии, сопровождающиеся кожными проявлениями;
- Непереносимость пищи ферментная и/или метаболическая:
 - непереносимость лактозы,
 - мальабсорбция углеводов,
 - целиакия;
- Токсические реакции на пищу:
 - бактериальной, вирусной или иной этиологии;
 - фармакологические;
- Реакции на пищевые добавки и контаминанты;
- Реакции, не всегда связанные с приемом пищи:

- функциональные кишечные нарушения
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)
- синдром раздраженной толстой кишки
- воспалительные заболевания кишечника.

Реакции на пищу **НЕИММУННОГО ХАРАКТЕРА** могут клинически не отличаться от проявлений ПА и могут сочетаться у одного и того же больного с аллергическими реакциями. Так, непереносимость лактозы может встречаться как самостоятельное нарушение; но в ряде случаев вторичная лактазная недостаточность сопровождается аллергией к БКМ и является проявлением аллергического поражения кишечника.

В отличие от истинной ПА, в патогенезе неиммунных реакций на пищевые продукты не принимают участие специфические иммунные механизмы. В основе развития данных реакций лежит неспецифическое высвобождение медиаторов (в основном гистамина) из клеток-мишеней аллергии. Наиболее часто неиммунные реакции развиваются после употребления продуктов, богатых гистамином, тирамином, гистаминолибераторами, таких, как ферментированные сыры, квашеная капуста, вяленая ветчина и говяжьи сосиски, свиная печень, консервированный тунец, филе сельди, консервированная копченая селедочная икра, маринованная сельдь, шпинат, томаты, сыры - рокфор, камамбер, бри, чеддер, шоколад, бобы какао и другие.

Примером неиммунных реакций является употребление рыбы с красным мясом, которое при приготовлении становится коричневого цвета (семейство *Scombridae* – тунец, скумбрия, макрель) и содержит в мышечной ткани большое количество гистидина. При нарушении технологии хранения, охлаждения или замораживания рыбы гистидин под влиянием бактериальной гистидиндекарбоксилазы переходит в гистамин, который и обуславливает клиническую реакцию, вплоть до «гистаминового шока». В шоколаде, в продуктах, подвергаемых ферментированию, например, сырах, ферментированных бобах, какао, содержится вазоактивный амин – β -фенилэтиламин. Такие продукты вызывают у больных симптомы, подобные аллергическим реакциям, но аллергическими не являются.

Причиной развития неиммунных реакций на пищевые продукты нередко является не сам продукт, а различные пищевые добавки, вносимые для улучшения вкуса, запаха, цвета, обеспечивающие длительность хранения. К наиболее распространенным пищевым добавкам, нередко приводящим к развитию аллергических и псевдоаллергических реакций, относятся красители (Е 102, Е 104, Е 120, Е 122, Е 124, Е 132, Е 133, Е 155 и др.), соединения серы (Е220-227), нитриты (Е 249, 250, 252), глутаматы (Е 621 – Е 625).

Распространенность реакций на пищевые добавки в целом в популяции составляет 0,01-0,2%, в то время как у пациентов с атопией – от 2 до 7%. Анафилактические реакции могут развиваться в ответ на употребление продуктов, содержащих **добавки натурального происхождения**, которые получают из растений, насекомых или животных аннато (Е160b), кармин (Е120), шафран, эритритол (Е120), гуаровую камедь (Е412), каррагинан, желатин, пектин (ПВ). **Сульфиты** и их производные, **салицилаты, бензойная кислота** (Е-210) и ее производные (Е 211– Е 219), а также **тартразин** (Е102) являются добавками, наиболее часто вызывающими **обострение бронхиальной астмы**. Гиперчувствительность к сульфитам среди пациентов с бронхиальной астмой встречается в 5%. Гиперчувствительностью к **салицилатам** обладает около 2,5 % населения Европейских стран.

Возможны также реакции, связанные с присутствием в пище таких контаминант, как пестициды, фторсодержащие, хлорорганические соединения, сернистые соединения, антибиотики, продукты микробного метаболизма, грибки и т.д.

ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ

4.1. Диетотерапия

Этиологическим лечением ПА является исключение из питания причинно-значимых продуктов. В случаях легких проявлений ПА и ограниченного количества причинно-значимых белков элиминационная диета может применяться в качестве монотерапии.

Соблюдение элиминационной диеты должно сопровождаться мониторингом показателей физического развития ребенка и эффективности последней.

Диетотерапия ПА носит поэтапный характер:

1 этап - диагностический

2 этап – лечебная элиминационная диета

3 этап - расширение рациона.

Схема диетотерапии приведена в Приложении 6.

При ПА у детей, находящихся на естественном вскармливании, тактикой педиатра является сохранение грудного молока в питании ребенка в максимальном объеме. Кормящей женщине назначается строгая диета с исключением того продукта, на который у её ребенка выявлена сенсibilизация. Элиминационная пробная диета матери назначается на 1 месяц, далее оценивается эффективность диеты и устанавливается срок, необходимый для её продолжения (Приложение 7).

4.1.1. Диетотерапия у детей, находящихся на грудном вскармливании при АБКМ

При ПА на БКМ у детей, находящихся на естественном вскармливании, приоритетом остается сохранение грудного молока в питании ребенка в полном объеме. Матери назначается строгая безмолочная диета с исключением всех возможных молочных и кисломолочных продуктов, а также блюд в составе которых могут быть БКМ. Не рекомендуется также употребление кормящей женщиной

говядины и телятины до формирования у ребенка стойкой клинической ремиссии.

Учитывая тот факт, что ПА часто носит множественный характер, а также возможное влияние триггерных факторов питания на состояние ребенка, кормящей женщине на первом этапе назначают диету также с исключением продуктов, являющихся гистаминолибераторами. При этом степень ограничений и набор продуктов в ней индивидуальны и зависят в первую очередь от тяжести клинических проявлений аллергии у ребенка и наличия аллергической патологии у матери. Из питания исключаются продукты, обладающие высокой сенсibiliзирующей активностью, гистаминолибераторы, а также продукты с высоким содержанием экстрактивных веществ, биогенных аминов и пуриновых оснований, содержащих искусственные пищевые добавки и вещества, раздражающие ЖКТ (Приложение 7).

Для сохранения лактации матери должен быть составлен полноценный рацион и назначены препараты кальция (например, 1000 мг/сут в несколько приемов). С целью коррекции белковой части рациона и витаминно-минеральной обеспеченности матери могут быть использованы лечебные смеси на основе аминокислот.

Детям на грудном вскармливании с тяжелыми проявлениями ПА (например, тяжелый атопический дерматит или аллергический энтероколит, осложненные задержкой роста и/или гипопроотеинемией и/или выраженной анемией) с лечебно-диагностической целью возможно временное исключение из питания грудного молока и назначение лечебной – аминокислотной – смеси на период от нескольких дней до 2 недель.

После купирования острых симптомов аллергии у ребенка питание матери может постепенно расширяться под контролем переносимости.

Элиминационная безмолочная диета матери и ребенку назначается на 6 мес. и/или до достижения младенцем возраста 9-12 мес. Дети, у которых в анамнезе были тяжелые IgE-опосредованные реакции немедленного типа, могут оставаться на элиминационной диете до 12-18 мес., затем, после повторного определения у ребенка титра sIgE БКМ, кормящей женщине пробуют ввести продукт, содержащий белок коровьего молока (обычно кисло-молочный - нежирный йогурт или кефир). При отсутствии клинических проявлений ПА у ребенка

молочный рацион матери расширяют. Спустя 1-2-3 месяца при стабильно хорошем состоянии малыша делается попытка ввести ему нежирный кефир. Хорошая переносимость кефира даёт возможность ввести пациенту и другие молочные продукты.

4.1.2. Диетотерапия у детей, находящихся на смешанном и искусственном вскармливании при АБКМ

Детям с АБКМ рекомендовано использовать в питании специализированные смеси на основе **высокогидролизованного молочного белка** или **аминокислот**. Если при приеме смеси на основе высокогидролизованного белка состояние не улучшается в течение 2 недель, рекомендуется перевод пациента на питание аминокислотной смесью. Согласно современным требованиям, критерием эффективности лечебной смеси являются результаты клинических исследований, в которых продемонстрировано отсутствие аллергических реакций на нее у 90% детей с подтвержденным диагнозом аллергии на БКМ.

При аллергии к БКМ не рекомендовано назначение смесей на основе частично (умеренно) гидролизованного белка. Поскольку, смеси на основе частично (умеренно) гидролизованного белка содержат крупные белковые молекулы и могут спровоцировать возникновение новых и ухудшение предыдущих симптомов аллергии на БКМ, а значит не могут применяться у детей с подтвержденной АБКМ. Данные смеси предназначены для искусственного и смешанного вскармливания детей из группы риска по развитию аллергической патологии и по своему назначению являются профилактическими.

Смеси и продукты на основе немодифицированных (негидролизованных) белков молока - козьего, овечьего, верблюжьего и других видов млекопитающих не рекомендуются детям с АБКМ, поскольку высокочастотны перекрестные реакции на молоко других млекопитающих.

Напитки из сои, риса, миндаля, кокоса или каштана, неправомочно называют «молоком». Они не соответствуют потребностям грудных детей и не должны использоваться в их питании в качестве смеси для искусственного вскармливания.

Минимальные сроки исключения БКМ из питания рекомендованы международными документами, и составляют не менее 6 месяцев, при наличии тяжелых реакций – не менее 12-18 мес. Дети, у которых в анамнезе были тяжелые IgE-опосредованные реакции немедленного типа, могут оставаться на элиминационной диете до формирования у ребенка стойкой клинической ремиссии. Затем, после повторного определения титра специфических IgE у пациента, пробуют ввести продукт, содержащий белок коровьего молока. Если реакции в анамнезе были анафилактические или тяжелые, то введение начинают с сильно запеченного молока (кексы или маффины, в состав которых входит нежирный йогурт или кефир) – 3-5 гр. Если ребенок переносит данный продукт, то 1 раз в 3 дня объем предлагаемого продукта (маффина) увеличивается и постепенно достигает 1 штуки. Если реакций у ребенка не наблюдается, то маффины остаются в рационе 2 р/неделю, а далее следует попытка ввести ребенку нежирный кефир.

При введении продукта, содержащего подозреваемый причинно-значимый аллерген, его количество для первого пробного введения определяется исходя из данных анамнеза (количество продукта, на которое отмечалась реакция, выраженность реакции на это количество). Начинают с дозы, значительно меньшей той, которая вызвала реакцию. Срок наблюдения за реакцией после диагностического введения продукта зависит также от характера предыдущих реакций на этот продукт и составляет от 2 часов при реакциях немедленного типа до 2 суток при реакциях замедленного типа в анамнезе. Если на первое диагностическое введение продукта никаких отрицательных реакций не отмечается, продукт вводится в питание постепенно (не чаще чем 2 раза в неделю) в возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов (должны быть оценены проявления аллергии как со стороны кожи, так и гастроинтестинальные и респираторные).

Возможно введение «молочных продуктов» ребенку с АБКМ в анамнезе посредством назначения менее гидролизованной смеси со сменой последней 1 раз в 3 месяца, то есть с аминокислотной смеси переходят на смесь высокого гидролиза казеина, затем на смесь высокого гидролиза сывороточных белков, далее на смесь частичного гидролиза, а затем на кисломолочные продукты с последующим расширением молочного рациона до объемов предусмотренных СанПиН в этом возрасте.

4.2. Фармакотерапия

4.2.1. Лечение легких и средне-тяжелых форм пищевой аллергии

Фармакологическое лечение ПА должно проводиться в соответствии с жалобами и клиническими симптомами пациента на основании тех Клинических Рекомендаций, которые приняты при установленной нозологической форме в соответствии с тяжестью течения заболевания.

При наличии симптомов, требующих назначения антигистаминных препаратов следует придерживаться следующих рекомендаций:

1. H1-антигистаминные препараты I поколения (*хлоропирамин*- код ATX R06AC03, *мебгидролин* - код ATX R06AX, *клемастин* - код ATX R06AA04) применять для лечения ПА не следует из-за наличия выраженных седативного и антихолинергического побочных эффектов. Препараты данной группы нарушают когнитивные функции: концентрацию внимания, память, у старших детей снижают способность к обучению. Учитывая отсутствие зарегистрированных к применению антигистаминных препаратов второго поколения, детям в возрасте до 6 мес. коротким курсом может быть назначен диметинден (режим дозирования пациентам от 1 мес. до 1 года по 3–10 капель на прием 3 раза в сутки).

2. применение H1-антигистаминных препаратов II поколения при ПА возможно для купирования симптомов аллергического ринита/риноконъюнктивита, аллергической крапивницы и других нежизнеугрожающих проявлений. Длительный прием препаратов данной группы в профилактических целях не рекомендуется. Необходимо помнить, что у некоторых детей и взрослых системные антигистаминные препараты второго поколения также могут оказывать легкий седативный эффект.

Дезлоратадин (код ATX: R06AX27) применяют у детей с 6 мес. до 1 года по 1 мг (2 мл сиропа), с 1 года до 5 лет по 1,25 мг (2,5 мл), с 6 до 11 лет по 2,5 мг (5 мл) 1 раз в сутки в форме сиропа, у детей старше 12 лет и взрослых — 5 мг (1 таблетка или 10 мл сиропа) 1 раз в сутки. Продолжительность лечения определяется клиническими проявлениями.

Лоратадин (код АТХ: R06AX13) применяют у детей старше 2 лет. Детям с массой тела менее 30 кг препарат назначают по 5 мг 1 раз в сутки, детям с массой тела более 30 кг и взрослым — по 10 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения определяется клиническими симптомами.

Левоцетиризин (код АТХ: R06AE09) детям старше 6 лет — в суточной дозе 5 мг, детям в возрасте от 2 до 6 лет — 2,5 мг/сутки в форме капель, детям старше 6 лет и взрослым по 5 мг/сутки в виде таблетки. Продолжительность лечения определяется клиническими проявлениями.

Рупатадина фумарат (код АТХ: R06AX28) применяют у детей старше 12 лет и взрослых рекомендуемая доза составляет 10 мг 1 раз/сут. Продолжительность лечения определяется клиническими симптомами.

Фексофенадин (код АТХ: R06AX26) применяют у детей 6–12 лет по 30 мг раз в сутки, у детей старше 12 лет и взрослых — 120–180 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения определяется клиническими проявлениями.

Цетиризин (код АТХ: R06AE07) детям в возрасте от 6 до 12 мес. по 2,5 мг 1 раз в день, детям от 1 года до 6 лет назначают по 2,5 мг 2 раза в день или 5 мг 1 раз в день в виде капель, детям старше 6 лет и взрослым — по 10 мг однократно в виде таблетки или по 5 мг (10 капель) 2 раза в день. Продолжительность лечения определяется клиническими симптомами.

4.2.2. Лечение бронхообструктивного синдрома

В качестве первой линии терапии бронхообструктивного синдрома рекомендуются возрастные дозы сальбутамола или комбинации короткодействующего β_2 -агониста (КДБА) сальбутамол или фенотерол/ипратропия бромида через небулайзер или в виде дозированного аэрозольного ингалятора под давлением (ДАИ) со спейсером.

Растворы и дозы для ингаляций через небулайзер:

- сальбутамол 1,0—2,5 мл на ингаляцию. При легком и среднетяжелом бронхообструктивном синдроме эффективность терапии КДБА в виде ДАИ со спейсером аналогична таковой при использовании небулайзера.

- комбинация фенотерола и ипратропия бромида: детям до 6 лет (масса тела до 22 кг) — 0,5 мл (10 капель), 6-12 лет — 0,5-1,0 мл (10-20 капель), детям старше 12 лет — 1 мл (20 капель), взрослым - 2 мл (40 капель); разведение в чашечке небулайзера осуществляют изотоническим раствором натрия хлорида до общего объема 2—3 мл.

Ингаляционный ипратропия бромид в комбинации с ингаляционным β 2-агонистом рекомендуются у детей младше 2-х лет с обострением средней и тяжелой степени тяжести и при не удовлетворительном ответе на начальное лечение КДБА.

Для лечения легкого и среднетяжелого бронхообструктивного синдрома оптимальным устройством доставки лекарственного средства у детей младше 2-х лет является небулайзер или ДАИ + спейсер.

Всем детям старше 2-х лет и взрослым с тяжелым бронхообструктивным синдромом показано назначение ингаляционных или системных ГКС в дозах, соответствующих возрасту.

4.2.3. Лечение жизнеугрожающих состояний

Основным жизнеугрожающим состоянием при пищевой аллергии является анафилактический шок.

При лечении анафилактического шока скорость оказания помощи является критическим фактором. К лекарственным препаратам, клиническая эффективность которых доказана при анафилаксии, относится – адреналин (эпинефрин) 0,1%. Все остальные лекарственные средства и лечебные мероприятия рассматриваются как вспомогательная терапия.

Чем короче период развития выраженной гипотонии, дыхательной и сердечной недостаточности от начала введения (или поступления в организм) аллергена, тем менее благоприятен прогноз лечения. Смертность в этих случаях достигает 90%.

Начинать выполнять пункты 1, 2, 3, 4, 5 – одновременно!

1. Прекратить поступление предполагаемого аллергена в организм
2. Оценить кровообращение, дыхание, проходимость дыхательных путей, сознание, состояние кожи и вес пациента.

3. Срочно вызвать реанимационную бригаду (если это возможно) или скорую медицинскую помощь (если Вы вне медицинского учреждения).

4. Как можно быстрее ввести в/м в середину передне-латеральной поверхности бедра **0,3-0,5 мл 0,1% раствора эпинефрина** (адреналина гидрохлорида, 0,01 мг/кг в концентрации 1 мг/мл, максимальная доза 0,5 мг для взрослых и 0,3 мг для детей).

5. Необходимо уложить больного на спину, приподнять нижние конечности, повернуть его голову в сторону, выдвинуть нижнюю челюсть для предупреждения западения языка, асфиксии и предотвращения аспирации рвотными массами. Если у больного есть зубные протезы, их необходимо удалить.

Нельзя поднимать пациента или переводить его в положение сидя, так как это в течение нескольких секунд может привести к фатальному исходу.

6. Обеспечить внутривенный доступ. По показаниям вводить 1-2 литра 0,9% раствора хлорида натрия (взрослым)

7. Системные ГКС: преднизолон 90-120 мг в/в струйно, детям 2-5 мг/кг

8. Будьте готовы до приезда скорой помощи или прибытия реанимационной бригады к проведению сердечно-легочной реанимации.

Взрослым - компрессия грудной клетки (непрямой массаж сердца) с частотой 100-120 в минуту на глубину 5-6 см; детям – 100 в минуту на глубину 5 см (младенцам 4 см). Соотношение вдохов с компрессией грудной клетки – 2:30.

Контроль и обеспечение проходимости верхних дыхательных путей + кислород:

- тройной прием Сафара: запрокидывание головы назад, выдвижение нижней челюсти вперед, открытие рта
- коникотомия
- интубация

9. Мониторировать АД, пульс, частоту дыхательных движений. При отсутствии монитора для измерения АД, подсчет пульса вручную каждые 2-5 минут. По возможности контроль уровня оксигенации.

При развитии анафилаксии или АШ необходимо как можно быстрее транспортировать больного в стационар, если больной уже находится в стационаре, то в отделение реанимации.

<https://www.youtube.com/watch?v=5Vy84uQm7YU> Базовая СЛР

<https://www.youtube.com/watch?v=9QL2u7Exsjk> Коникотомия

При необходимости повторного введения эpineфрина интервал между инъекциями должен составлять не менее 5 минут.

При неэффективности 2-х доз в/м инъекций эpineфрина, возможно, его в/в введение под медицинским наблюдением и мониторингом сердечно-сосудистой системы в условиях отделения интенсивной терапии.

Ингаляционное применение β 2-агонистов короткого действия возможно в качестве дополнительной меры для купирования бронхообструкции.

Применение блокаторов H₁(H₂)-гистаминовых рецепторов у пациентов возможно только на фоне стабилизации гемодинамики.

Наблюдение в стационаре в течение 7-10 суток после перенесенного анафилактического шока, поскольку существует вероятность рецидива клинических проявлений. Кроме этого, после выхода из шокового состояния возможно развитие поздних аллергических реакций, демиелинизирующего процесса, аллергического миокардита, гепатита, гломерулонефрита, васкулита, неврита и др. По окончании госпитализации пациенту необходимо выдать «Паспорт больного с аллергическим заболеванием» и рецепт на эpineфрин.

Поскольку, в стрессовой ситуации правильно и своевременно набрать необходимую дозу адреналина из ампулы затруднительно, даже обученным людям, не говоря уже о не связанных с медициной лицах, во многих странах мира адреналин доступен в виде аутоинжекторов (шприц-ручек). Поскольку большинство детей раннего возраста имеют массу тела менее 15 кг, то доза аутоинжектора для маленьких детей 0,15 мг/шприц-доза. Для детей старшего возраста и взрослых – 0,3 мг/шприц-доза.

В редких случаях адреналин может быть неэффективен при анафилаксии, что может быть связано с задержкой инъекции, использованием низкой дозы, неадекватным путем введения препарата,

тяжелым течением анафилаксии. Кроме того, такое возможно при использовании препарата при неправильном диагнозе или синдроме пустой поллой вены *vena cava/ empty ventricle*, который развивается при вертикализации больного, находящегося в состоянии шока, при этом давление в поллой вене снижается, и в течение нескольких секунд адреналин не циркулирует в организме больного.

При внутривенном введении адреналина необходим точный расчет дозы препарата, а также контроль скорости инфузии. Врачом может быть заподозрена передозировка препарата в случае появления бледности, тремора, кашля и нарушение дыхания (отек легких) у пациента.

К основным причинам фатальных исходов при анафилаксии относятся: сосудистая недостаточность, тромбозы сосудов, инсульты, кровоизлияния в надпочечники, асфиксия, гипотензивная анафилаксия, обструкция верхних/нижних дыхательных путей, плохо контролируемая бронхиальная астма. Нельзя не отметить, что поздно введенный адреналин, так же, как и недостаточная доза адреналина могут быть причиной развития фатальных исходов.

4.2.4. Наружная терапия

Наружная терапия проводится дифференцированно с учетом патологических изменений кожи. Целью наружной терапии является не только купирование воспаления и зуда, но и восстановление водно-липидного слоя и барьерной функции кожи, а также обеспечение правильного и ежедневного ухода за кожей (см. *Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с атопическим дерматитом*).

ГЛАВА 5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

5.1. Профилактика

Первичная профилактика аллергии к БКМ – это профилактика раннего дебюта атопии.

Диетопрофилактика должна проводиться у детей из группы высокого риска, то есть имеющих наследственную предрасположенность по атопическим заболеваниям. Определенным превентивным эффектом обладает исключительно грудное вскармливание до возраста 4-6 мес. Убедительные доказательства профилактического эффекта строгой гипоаллергенной диеты матери в течение беременности для предупреждения развития аллергического заболевания у ребенка отсутствуют; рекомендуется, по возможности, разнообразный полноценный рацион. Индивидуальный гипоаллергенный рацион с исключением причинно-значимых аллергенов рекомендован матери в тех случаях, когда женщина сама страдает аллергическим заболеванием. В период кормления грудью матерям из «группы риска» целесообразно сформировать полноценный разнообразный рацион с ограниченным использованием в питании наиболее распространенных аллергенов, в том числе продуктов, содержащих БКМ.

Для детей из группы риска по развитию атопии, находящихся на искусственном или смешанном вскармливании, использование частично-или высокогидролизированных смесей должно быть обязательным профилактическим мероприятием в возрасте до 6 месяцев. В более позднем возрасте их эффективность не доказана. Детям с высоким риском развития атопических заболеваний, лишенным материнского молока, рекомендуется применение смесей с доказано сниженными аллергенными свойствами. В Российской Федерации для профилактики пищевой аллергии (в том числе АБКМ) используются смеси на основе умеренно гидролизованного молочного белка, в названии их используется слово «гипоаллергенная» или аббревиатура «ГА» (например, «Беллакт ГА», «НАН ГА», «Нутрилак ГА», «Нутрилон Гипоаллергенный», «Фрисолак ГА», «Хумана ГА»).

Введение продуктов прикорма в рамках «окна толерантности» - в возрасте 4-6 месяцев способствует снижению риска развития атопии в последующие годы. Ключевым правилом введения прикорма детям с высоким риском развития атопии является назначение монокомпонентных продуктов, а также соблюдение принципа постепенного расширения рациона (не более 1 продукта в неделю). Сроки введения прикорма соответствуют рекомендованным для здоровых детей.

5.2. Маркировка пищевых продуктов

Важной мерой профилактики обострений пищевой аллергии является маркировка пищевых продуктов. В Европейском Союзе были утверждены Директива по маркировке пищевых продуктов (09.2001), Директивы 2003/89 / ЕС, 2006/142/ЕС и регламент (ЕС) № 1169/ 2011, которые предписывают, чтобы на этикетке расфасованных пищевых продуктов в обязательном порядке были указаны 14 продуктов питания: злаки, содержащие глютен, ракообразные, яйца, рыба, моллюски, арахис, соя, молоко (включая лактозу), орехи, горчица, семена кунжута, люпин, сельдерей и сульфиты >10 мг/кг, если они входят в состав продукта в любом (даже минимальном) количестве.

В Российской Федерации на основании Технического регламента Таможенного союза «Пищевая продукция в части ее маркировки: ТР ТС 022/2011 (с изменениями от 14 сентября 2018) производителю продуктов питания независимо от их количества в составе пищевой продукции необходимо также указывать на этикетке: злаки, содержащие глютен, ракообразные, яйца, рыбу, моллюски, арахис, сою, молоко (включая лактозу), орехи, горчицу, семена кунжута, люпин, сельдерей, сульфиты + аспартам и его соли. Однако, по указанию этого же документа «в случае, если массовая доля составного компонента составляет менее 2%, допускается не указывать входящие в него компоненты...».

Таким образом, законодательно разрешено не указывать минимальные объёмы «необязательных» пищевых компонентов, входящих в состав пищевого продукта. Между тем, отсутствие информации об анафилактогенных продуктах/молекулах может быть крайне опасно для высокочувствительных к этим аллергенам пациентов.

Например, для лиц, реагирующих на Pru p 3 персика или Act d 1 киви и способных развивать жизнеугрожающие и даже фатальные реакции на минимальные количества данных фруктов, такое незнание может быть крайне опасным.

5.3. Диспансерное наблюдение

Тактика динамического наблюдения пациента с ПА определяется нозологической формой и тяжестью течения заболевания.

Больные с легкими проявлениями ПА могут наблюдаться амбулаторно, консультации специалистов (в зависимости от характера клинических проявлений и по показаниям – аллерголога-иммунолога, диетолога, гастроэнтеролога, дерматолога) с частотой и периодичностью - 1 раз в 2-6 месяцев.

При тяжелых и среднетяжелых проявлениях ПА дети могут нуждаться в госпитализации для обследования, подбора терапии и коррекции рациона, реабилитационных мероприятий (1 раз в 3-12 мес., в зависимости от характера патологических проявлений).

Диагностическая программа с комплексом терапии и подбором индивидуальной элиминационной диеты в круглосуточном или дневном стационаре может составлять в среднем около 14 дней.

ГЛАВА 6. ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Формирование толерантности и прогноз ПА во многом зависят от вида аллергена и нозологической формы, а также от тактики ведения пациента на ранних этапах развития патологии.

6.1. Исходы и прогноз при АБКМ

Продолжительность элиминационной диеты и формирование толерантности индивидуальны. Минимальные сроки исключения из питания БКМ определены международными документами - не менее 6 месяцев, при наличии тяжелых реакций – не менее 12-18 мес. Дальнейшая тактика ведения пациента определяется характером клинических проявлений и результатами обследования и наблюдения.

Частота формирования толерантности к молочным белкам у детей, имевших аллергию к БКМ на первом году жизни при не-IgE – опосредованной форме аллергии к БКМ может достигать 100% к 5 годам; тогда как при IgE-опосредованной форме эти цифры значительно ниже: и составляют по разным данным 41% к 2 годам, 19-57% к 4 годам, 74% к 5 годам и у 85% - к 8-9 годам, 64% к 12-летнему и 79% – к 16-летнему возрасту.

При АБКМ симптомы более склонны к персистированию в следующих случаях:

- IgE-опосредованные формы аллергии к БКМ;
- заболевания с более поздним появлением симптомов, более длительным периодом между началом употребления БКМ и появлением первых симптомов аллергии;
- при наличии множественных реакций на пищу и других аллергических заболеваний;
- преобладание кожных проявлений аллергии к БКМ по сравнению с гастроинтестинальными;
- тяжелое течение атопического дерматита;
- аллергия к БКМ у детей со значительно отягощенным семейным анамнезом по атопическим болезням.

Предикторами толерантности могут быть результаты диагностического введения продуктов и кожных проб. Показано, что реакция на минимальные количества молока (10 мл и менее) при диагностическом введении, а также большой размер папулы при прик-тесте, являются предикторами персистирования аллергии к БКМ.

При своевременной адекватной диетотерапии прогноз ПА к БКМ преимущественно благоприятный.

6.2. Исходы и прогноз при аллергии к куриному яйцу

Контрольные высокие уровни sIgE к Gal d 1 указывают на персистирование аллергии к яйцу.

У детей с аллергией на мясо птиц и яйца, как правило, аллергия на яйца носит более продолжительный характер.

6.3. Исходы и прогноз при аллергии к рыбе и морепродуктам

Единичные пациенты могут переносить определенные виды рыб, будучи чувствительными к другим. Однако, если есть сенсibilизация к парвальбумину - **Gad c 1**, существует большая вероятность перекрестной реактивности между разными видами рыб долгие годы.

Молекула тропомиозина беспозвоночных высококонсервативна, что вызывает высокую перекрестную реактивность и объясняет частую перекрестную сенсibilизацию между тропомиозинами разных морепродуктов. Это обстоятельство объясняет длительное персистирование аллергии на морепродукты.

6.4. Исходы и прогноз при аллергии к мясу

При появлении толерантности к Bos d 6 коровьего молока формируется толерантность и к говядине.

У части больных при синдроме «кошка-свинина» со временем возможно также развитие толерантности.

Уровень sIgE к альфа-Gal уменьшается с течением времени, и некоторые пациенты могут снова переносить красное мясо примерно

через 1-2 года, если не будет дополнительных укусов клещей. Однако, в настоящее время возможность развития толерантности при α -Gal-синдроме рассматривается как дискутабельная.

6.5. Исходы и прогноз при аллергии на пшеницу

Сенсибилизация к белкам запаса и pLTP пшеницы указывают на длительное персистирование аллергии.

6.6. Исходы и прогноз при аллергии на орехи

Сенсибилизация к белкам запаса и pLTP орехов указывают на персистирование аллергии.

6.7. Исходы и прогноз при аллергии на арахис

С возрастом аллергия к арахису может приобретать значительно более тяжелое течение. У пациентов с анафилактическими реакциями толерантность к арахису не формируется, тогда как при более легких клинических проявлениях (атопический дерматит, крапивница), вероятно, это возможно. Сенсибилизация 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.

6.8. Исходы и прогноз при аллергии на сою

У больных, имеющих сенсибилизацию к Gly m 4 и к Bet v1, употребление соевого молока или яблочного сока может быть причиной развития как тяжелого орального аллергического синдрома, так и анафилактических реакций.

6.9. Исходы и прогноз при аллергии на фрукты

Сенсибилизация к pLTP персика указывает на персистирование аллергии к фруктам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пищевая аллергия – это серьезная проблема современности. Клинические проявления ПА разнообразны, затрагивают многие системы организма и в ряде случаев могут стать жизнеугрожающими. Для лучшего понимания механизмов и контроля триггеров пищевой аллергии и пищевой анафилаксии требуются новые терапевтические подходы к лечению и профилактике тяжелых/фатальных аллергических реакций у больных. Данные лечебные мероприятия должны быть основаны на полученных знаниях по молекулярной аллергодиагностике с учетом особенностей клинических проявлений и аллергического фенотипа у конкретного пациента. Персонифицированный подход в современной аллергологии является залогом успешного лечения больных с пищевой аллергией.

БЛОК САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПРОВЕРКИ ЗНАНИЙ

Ситуационные задачи

ЗАДАЧА №1

Пациентка Л., 1 год. Жалобы на кожные высыпания на теле, лице, в локтевых и подколенных сгибах, сопровождающиеся выраженной сухостью кожи и сильным зудом.

Наследственность: у деда (папин отец) – риноконъюнктивальный синдром на кошек. Дома – 2 кошки.

История заболевания: Ребенок на смешанном вскармливании, докорм смесью «Нутрилон Премиум», растет и развивается по возрасту. Первые проявления кожного процесса с 3 месяцев, после 4 месяцев введены прикормы (каши - греча, рис, овес, кукуруза, пшеница; овощное пюре – цветная капуста, кабачок, брокколи, зеленая фасоль, огурец; мясное пюре – кура, индейка, говядина; рыба - минтай; фрукты - яблоко, груша; перепелиный желток; сливочное масло, творог и кефир). У ребенка в течение длительного времени отмечается постоянное шелушение и сухость кожи; на фоне применения эмолиентов - небольшое улучшение. В очагах выраженной сухости - гиперемия, лихенификация, эксфолиация. Стул – густая кашка до 2-х раз в день, без резкого запаха, слизи и крови. На фоне приема элидела и зиртека – улучшение на несколько дней. При обострении кожного синдрома - изменений стула нет. На фоне исключения творога и кефира (3-4 дня), кожный процесс без улучшения (в этот момент продолжала получать грудное молоко, молочную смесь).

Обследована в 7 мес. на БКМ, куриное яйцо, глютен, курицу, пшеницу (метод ImmunoCAP). Повышения sIgE – не выявлено.

Вопросы к задаче №1:

1. Поставьте диагноз.
2. Определите дальнейшую тактику ведения пациента.

Эталон ответа к задаче №1:

1. Диагноз: Атопический дерматит, первый возрастной период, эритематозно-сквамозный вариант с лихенификацией, распространенный, среднетяжелое течение, обострение (L20.8). Ксероз.

Пищевая аллергия на белки коровьего молока (не-IgE зависимый вариант)?

2. Поскольку первые проявления кожного процесса появились до начала введения докормов, стоит думать, что кожный процесс мог быть инициирован БКМ. Следует убрать молочную смесь и молочные продукты у ребенка (сливочное масло, кефир, творог), а также рекомендовать строгую безмолочную диету кормящей маме сроком на 1 месяц. При необходимости замены смеси следует начать со смеси высокого гидролиза сывороточных белков («Нутрилон Пепти Аллергия», «Фрисо ПЕП» и др.), так как ребенок растет хорошо, нет очевидных гастроинтестинальных симптомов, вероятно, у ребенка непереносимость сывороточных протеинов.

Через 1 месяц на контрольном осмотре оценить эффективность безмолочной диеты. При положительном результате (улучшение кожи, хорошая прибавка в весе, нормальный стул) диету следует продолжить до 3 месяцев стойкой ремиссии по кожному процессу. Далее аккуратно медленно начать пробное введение нежирного кефира, сначала маме. При отсутствии реакции – постепенное расширение молочного рациона у мамы (до обычного), затем пробное введение нежирного кефира девочке.

При отрицательном результате элиминационной диеты – рекомендовать смесь заменить на высокий гидролизат казеина (например, «Фрисо ПЕП АС») и сделать скрининговое обследование на Phadiatop infant и БКМ. Через 1 месяц назначить новую явку.

ЗАДАЧА №2

Пациент Л, 12 лет. Жалобы на частые затруднения дыхания и одышку на фоне ОРВИ, при выходе на холодный морозный воздух (до 3 раз в неделю, купируются беродуалом); при случайном попадании БКМ в пищу – моментальная рвота, слабость, одышка, ангиоотек лица и конечностей, крапивница, может быть потеря сознания.

Наследственность: у бабушки (папина мама) - поллиноз, у кузена – (папин племянник) - бронхиальная астма, атопический дерматит.

История заболевания: проявления атопического дерматита с 4 месяцев, в 9 мес. на печень с творогом – ангиоотек век и глаз, бронхообструкция.

В 1 год на кашу на соевом молоке через 2-3 минуты – ангиоотек губ и языка, одышка, рвота. Вызов СМП: в/м преднизолон, /м супрастин,

ингал. с пульмикортом + беродуалом. В течение 2 часов реакция была купирована. В 4 г. 4 мес. – ангиотек, крапивница, одышка на гипоаллергенную смесь; с 5 лет - диагноз: бронхиальная астма, atopическая, персистирующая. В 9 лет на кашу со сливочным маслом через 3-5 минут – спастические боли в животе, моментальная рвота, кашель, одышка. На постоянной терапии: серетид (125/25) 2 вд *2 раза в день + сингуляр 5 мг. Получает аминокислотную смесь с целью дотации белков и калорий «неокейт джуниор»– в постоянном режиме.

В 10 лет проведено комплексное аллергологическое обследование (аллергочип ISAC-112):

- Bos d 8 (альфа-лактоальбумин) (ImmunoCap) – 27,0 ISU-E
- Bos d 5 (бета- лактоглобулин) (ImmunoCap) – 13,0 ISU-E
- Bos d 6 (казеин) (ImmunoCap) – 27,0 ISU-E
- Ara h 2 (арахис) (ImmunoCap) – 1,6 ISU-E, при норме до 0,3 ISU-E

Общий IgE 230 ME/мл, масса тела 45 кг.

Вопросы к задаче №2:

1. Поставьте диагноз.
2. Определите дальнейшую тактику ведения пациента.

Эталон ответа к задаче №2:

1. Диагноз: Бронхиальная астма, atopическая, тяжелое персистирующее течение, неконтролируемая, 4 ст. (J45.0). Пищевая анафилаксия на белки коровьего молока и бобовые (соя, арахис).

2. Пациент получает объем базисной терапии, соответствующий 4 ступени, на фоне которой сохраняется неконтролируемое течение бронхиальной астмы. В связи с неэффективностью проводимой базисной терапии и подтверждением у пациента аллергического фенотипа БА (выявленная сенсibilизация к БКМ, связь обструкций с провокациями) инициировать анти-IgE терапию омализумабом в дозе 300 мг п/к 1 раз в 4 недели на 5 ступени в условиях круглосуточного стационара. Строгая безмолочная диета.

ЗАДАЧА №3

Пациентка, А., 3,5 года. Жалобы: активных нет.

Девочка с 1,5 лет на безмолочной и безглютеновой диетах (2 года). Получает смесь «Нутрилон Пепти Гастро». Смесь переносит хорошо.

Направлена педиатром для дальнейшей терапии и уточнения диагноза.

Из анамнеза: Грудное вскармливание до 8 месяцев. До 8 мес. – высыпания в виде сухих зудящих гиперемизированных бляшек (мама употребляла все продукты, в том числе и молочные).

С 8 мес. – на введение молочных смесей («НАН») резкое ухудшение кожного процесса. Переведена на смесь «НАН – безлактозный». По коже – без динамики. Постепенно сформировался атопический дерматит (зудящие высыпания носили постоянный характер в локтевых и подколенных сгибах, на шее; отмечалась плохая прибавка в весе; стул – со склонностью к разжижению, со слизью, обильный). С 1,5 лет - диагноз: Атопический дерматит. Пищевая аллергия на БКМ, была переведена на смесь «Нутрилон Пепти Гастро», строгая безмолочная и безглютеновая диеты.

Наследственность: у бабушки (мамина мама) - поллиноз.

Аллергологическое обследование (1г. 5 мес.) - метод ImmunoCap (норма 0-0,35 кЕДА/л)

- коровье молоко – 1,04 кЕДА/л; альфа- лактоальбумин (Bos d4) – 1,60 кЕДА/л; бета- лактоглобулин (Bos d5) – 1,48 кЕДА/л; бычий сывороточный альбумин (Bos d6) – 0,21 кЕДА/л; казеин (Bos d8) – 0,34 кЕДА/л; глютен – 6,63 кЕДА/л.

Вопросы к задаче №3:

1. Поставьте диагноз.
2. Определите дальнейшую тактику ведения.

Эталон ответа к задаче №3:

1. Диагноз: Атопический дерматит, ограниченно-локализованная форма, первый возрастной период, ремиссия (L20.8). Гастроинтестинальная пищевая аллергия на белки коровьего молока и глютену, длительная ремиссия.

2. Ребенок на строгой безмолочной и безглютеновой диетах 2 года.

С большой степенью вероятности сенсibilизация, которая выявлялась ранее, значительно снизилась или прошла совсем. Рекомендовать повторное аллергологическое обследование (ImmunoCap) на глютен и БКМ, по результатам которого принять решение о введении глютена. Учитывая, что у ребенка выявлялась сенсibilизация только к сывороточным белкам коровьего молока, которые нестойки к тепловой обработке и ферментативному воздействию, разрешить ребенку вводить молочные продукты с тепловой обработкой (творожные запеканки, омлеты на молоке). При хорошей переносимости – ряженка и варенец.

ЗАДАЧА №4

Пациент Н., 15 лет. Жалобы на заложенность носа, чихание, обильные прозрачные выделения из носа, зуд, покраснение глаз, возникающие ежегодно в мае месяце. Кроме этого, беспокоит зуд в ротовой полости и ушах, отек слизистой полости рта при употреблении персика и яблока в последний год.

История заболевания: страдает аллергическим сезонным риноконъюнктивитом с раннего детства. Применяет мометазона фураат, ксилометазолин и цетиризин при обострении. В 10 лет делали скарификационные кожные пробы; была выявлена сенсibilизация к березе ++++. Может употреблять персики и яблоки в виде джемов и варения. Поскольку из года в год симптомы сезонной аллергии усиливаются и ещё присоединилась пищевая аллергия, по собственной инициативе сделали в 14 лет комплексное аллергологическое обследование (аллергочип ISAC-112):

Выявлена сенсibilизация: к березе (sIgE) (Bet v 1- 16,9 ISU-E), к яблоку (rMal d 1-0,7), персику (rPru h 1-0,9), сельдерею (rApi g 1-0,4), соевым бобам (rGly m 4-1,1), пыльце орешника (rCg a 1-0,8) и ольхи (rAln g 1-0,6).

Вопросы к задаче №4:

1. Поставьте диагноз.
2. Определите дальнейшую тактику ведения.

Эталон ответа к задаче №4:

1. Диагноз: Аллергический ринит, сезонный, интермиттирующий, среднетяжелое течение, ремиссия (J30.1). Аллергический конъюнктивит,

сезонный, ремиссия. Оральный аллергический синдром на косточковые фрукты (персик, яблоко). Сенсibilизация к березе (Bet v 1- 16,9 ISU-E).

2. Поскольку вся клиническая симптоматика (сезонные проявления аллергии и оральные аллергические симптомы) у пациента связаны с сенсibilизацией к березе, то необходимо рассмотреть возможность лечения пациента АСИТ. При успешно проведенной АСИТ удастся уменьшить респираторные симптомы и улучшить переносимость косточковых фруктов.

ЗАДАЧА №5

Пациентка П., 40 лет. Жалобы на отёк и зуд губ, опухание языка, кашель и першение в горле после употребления всех фруктов; режущие боли в животе, симптомы затруднения дыхания, крапивница, отек губ на любые орехи; проявления сезонного аллергического риноконъюнктивита с мая по октябрь ежегодно в течение 20 лет. К аллергологу обращалась год назад, рекомендовано сделать аллергологическое обследование (аллергочип ISAC-112). Повышение специфических антител IgE выявлено: на грецкий орех (rJug r 1) - 6,4 ISU-E; к фундуку (nCor a 9) - 7,4 ISU-E, к кунжуту (n Ses i 1) - 5,3 ISU-E; к киви (n Act d 1) - 3,0 ISU-E, к арахису (rAra h 9) - 9,3 ISU-E ; к березе (Bet v 1) - 24,6 ISU-E; к полыни (nArt v1) - 18,4 ISU-E; к яблоку (rMal d 1) -6,5 ISU-E; персику (Pru p 1) - 8,9 ISU-E; сельдерю (rApi g 1) - 4,3 ISU-E; соевым бобам (Gly m 4) - 3,4 ISU-E; пыльце орешника (rCr a 1) - 18,8 ISU-E; ольхи (rAln g 1) - 16,6 ISU-E.

Вопросы к задаче №5:

1. Поставьте диагноз.
2. Определите дальнейшую тактику ведения.

Эталон ответа к задаче №5:

1. Диагноз: Аллергический ринит, сезонный, персистирующий, среднетяжелое течение, ремиссия (J30.1). Аллергический конъюнктивит, сезонный, ремиссия. Оральный аллергический синдром на косточковые фрукты (персик, яблоко и др.). Пищевая анафилаксия на орехи: грецкий, фундук, кунжут и арахис (в анамнезе). Сенсibilизация к березе (Bet v 1 - 24,6 ISU-E), полыни (Art v 1 - 18,4 ISU-E), грецкому ореху, фундуку, кунжуту, киви, арахису.

2. Результаты аллергологического обследования показали, что пациентка имеет истинную сенсibilизацию к пыльце березы и полыни, и перекрестную – к ольхе и пыльце орешника. Данное обстоятельство свидетельствует в пользу назначения и проведения АСИТ с пыльцевыми аллергенами (и береза, и полынь), поскольку клинически симптомы поллиноза проявляются и в сезон цветения березы, и в сезон пыления полыни.

У пациентки выявлена первичная сенсibilизация к белкам хранения грецкого ореха, фундука, кунжута и к цистеинпротеазе киви, а также гиперчувствительность к белкам переносчикам липидов у арахиса. Данные белки ответственны за возникновение симптомов пищевой анафилаксии на орехи и киви у пациентки. Разные виды орехов склонны проявлять перекрестные реакции. Поэтому орехи, арахис и киви должны быть исключены из рациона больной в любом виде и любом количестве, поскольку даже в минимальных дозах способны вызвать у пациентки тяжелые острые аллергические реакции вплоть до фатальных.

Выявленная перекрестная реакция к PR-10 белкам (яблока, персика, сельдерея, сои) повинна в симптомах, возникающих в полости рта, на косточковые фрукты и овощи, имеющие в своем составе PR-10 белки. Данные белки нестойки к тепловой обработке, поэтому фрукты и овощи, содержащие PR-10 белки, могут употребляться пациенткой в запечённом, вареном и тушённом виде. В сыром виде данные белки могут вызывать локальные аллергические симптомы в полости рта, однако, у отдельных индивидуумов и системные реакции (кашель, одышку, крапивницу).

Тестовые задания

Выберите три правильных ответа

1. Какие иммунные механизмы лежат в основе пищевой аллергии:
 - a) I тип аллергической реакции;
 - b) II тип аллергической реакции + IV тип аллергической реакции;
 - c) III тип аллергической реакции;
 - d) IV тип аллергической реакции;
 - e) I тип аллергической реакции + IV тип аллергической реакции вместе (смешанный тип).

Выберите один правильный ответ

2. Пищевая анафилаксия - это:
- a) острая мультисистемная потенциально жизнеугрожающая аллергическая реакция;
 - b) свистящие хрипы и экспираторная одышка;
 - c) кровохарканье и затруднения дыхания;
 - d) спастические боли по всему организму.

Выберите один правильный ответ

3. Какие белковые эпитопы ответственны за длительное персистирование пищевой аллергии:
- a) линейные;
 - b) конформационные.

Выберите один правильный ответ

4. Какая из молекул БКМ ответственна за тяжелые аллергические реакции:
- a) Bos d 4;
 - b) Bos d 5;
 - c) Bos d 6;
 - d) Bos d 8.

Выберите один правильный ответ

5. Тропомиозины – это белки:
- a) мяса;
 - b) рыбы;
 - c) креветок.

Выберите три правильных ответа

6. Какие пищевые продукты входят в «большую восьмерку»:
- a) коровье молоко;
 - b) цитрусовые;
 - c) сладости;
 - d) мясо;
 - e) рыба;
 - f) соя.

Выберите один правильный ответ

7. IgE-опосредованные реакции при пищевой аллергии могут проявляться:

- a) анафилаксией;
- b) атопическим дерматитом;
- c) индуцированной пищей энтеропатией.

Выберите один правильный ответ

8. Смешанные IgE-опосредованные и клеточные реакции клинически выглядят как:
- a) анафилаксия;
 - b) атопический дерматит;
 - c) индуцированная пищей энтеропатия.

Выберите один правильный ответ

9. Как можно определить наличие сенсibilизации к пищевым аллергенам при имеющихся клинических симптомах:
- a) кожными тестами;
 - b) элиминационной диетой;
 - c) лабораторными методами;
 - d) все вышеперечисленное.

Выберите три правильных ответа

10. Что не является проявлением пищевой аллергии:
- a) лактазная недостаточность;
 - b) индуцированный пищей проктит;
 - c) целиакия;
 - d) мальабсорбция углеводов.

Выберите один правильный ответ

11. Минимальные сроки исключения БКМ при АБКМ, рекомендованные международными документами:
- a) 3 месяца;
 - b) 6 месяцев;
 - c) 1 год;
 - d) 3 года.

Выберите один правильный ответ

12. Препарат первой помощи при анафилаксии:
- a) преднизолон;
 - b) беродуал;
 - c) инсулин;
 - d) эпинефрин.

Ответы к тестовым заданиям

№ вопроса	Эталон ответа
1	a, d, e
2	a
3	a
4	d
5	c
6	a, e, f
7	a
8	b
9	d
10	a, c, d
11	b
12	d

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 352 с. – (Серия «Национальные руководства»).
2. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией /Министерство здравоохранения российской федерации ; Союз педиатров России ; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов ; А. А. Баранов, Л. С. Намазов-Баранов, Р. М. Хаитов. – Москва, 2015. – 27 с.
3. Клинические рекомендации. Анафилактический шок / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Федерация анестезиологов и реаниматологов. – 2020. – 34 с.
4. Клинические рекомендации. Атопический дерматит / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Союз педиатров России. – Москва, 2020. – 75 с.
5. Пампура А. Н. Анафилаксия у детей / А. Н. Пампура, Н. В. Есакова. – Москва : Медпрактика-М, 2020. – 368 с.
6. Мачарадзе Д. Ш. Пищевая аллергия у детей и взрослых. Клиника, диагностика, лечение / Д. Ш. Мачарадзе. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020.–392с. – URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970455012.html>. – Текст : электронный.
7. Пищевая аллергия / под редакцией: А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой, Т. Э. Боровик, С. Г. Макаровой [и др.]. – Москва : Педиатръ, 2013. – 160 с. (Болезни детского возраста от А до Я).
8. Food allergy and anaphylaxis EAACI guidelines / Muraro A. [et al.] – EAACI, 2014. – 276 p.
9. Технический регламент Таможенного союза «Пищевая продукция в части ее маркировки .ТР ТС 022/2011» (с изменениями на 14 сентября 2018 №75). – URL: <http://docs.cntd.ru/document/902320347>. – Текст : электронный

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Перекрестные реакции между основными непищевыми аллергенами/триггерами и пищевыми продуктами.

Аллергены непищевого происхождения	Пищевые продукты, вызывающие перекрестные аллергические реакции
Пыльца березы	Яблоко, груша, морковь, вишня, слива, персики, укроп, грецкие орехи, миндаль, картофель, шпинат, арахис, сельдерей, киви, анис, фенхель, кориандр, тмин
Пыльца полыни	Сельдерей, картофель, морковь, фенхель, укроп, красный перец, кориандр, тмин, ромашка, анис
Пыльца подсолнечника	Подсолнечное масло, халва, майонез, горчица
Пыльца лебеды	Банан, дыня, персик (редко: нектарин, спаржа, киви, картофель, маслины, лук)
Латекс	Ананас, авокадо, банан, каштан, папайя, инжир, шпинат, картофель, помидоры
Пыльца луговых трав	Мед
Пыльца сложноцветных	Подсолнечное масло, семечки, халва, арбуз, дыня, артишоки, цикорий, эстрагон, мед и продукты пчеловодства.
Пыльца амброзии	Дыня, банан, мед, семена подсолнечника, халва
Пух, перо	Мясо и яйца птиц
Шерсть кошки	Мясо свиньи

Аллергены непищевого происхождения	Пищевые продукты, вызывающие перекрестные аллергические реакции
Шерсть овцы	Баранина, овечий сыр
Шерсть лошади	Конина
Дафния	Рыба и морепродукты
Грибковые аллергены	Кефир, плесневые сорта сыров, изделия из дрожжевого теста, квас
Инсектные аллергены	Продукты пчеловодства
Аспирин, амидопирин	Персики, абрикосы, слива, клубника, малина, вишня, виноград,

Примерная форма пищевого дневника

Дата, время приема пищи	Пищевые продукты, (состав, объем, способ приготовле ния)	Симптомы: жалобы, наличие симптомов, время их появления, динамика состояния в течение дня	Стул, время, характер стула	Примечание: отметить прием медикаментов, их переносимость, вопросы, возникшие в течение дня
20.02.2020				
6:00				
9:30				

Классификация проявлений пищевой аллергии (EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines, 2014)

Патология	Особенности развития клинических проявлений	Возраст	Прогноз
IgE-ОПОСРЕДОВАННЫЕ РЕАКЦИИ			
Оральный аллергический синдром (пищевая аллергия, обусловленная сенсибилизацией к пыльце)	Зуд, легкий отек ограничивается полостью рта	Начало проявлений после установления поллиноза (у детей реже, чем у взрослых)	Возможно как персистирование, так и зависимость от сезона
Крапивница/ангиоотек	При приеме внутрь или при контакте	Дети страдают чаще	Зависит от причинно-значимого аллергена
Риноконъюнктивит/астма	Может сопровождать проявления ПА (редко). Проявления возможны при вдыхании аллергена	У младенцев и детей чаще, чем у взрослых (исключение – профессиональные заболевания)	Зависит от причинно-значимого аллергена
Гастроинтестинальные симптомы	Тошнота, рвота, боли в животе и диарея, вызванные приемом пищи	Любой	Зависит от причинно-значимого аллергена
Анафилаксия	Быстрая прогрессирующая мультисистемная реакция	Любой	Зависит от причинно-значимого аллергена
Анафилаксия при пищевой аллергии, индуцированная физической нагрузкой	Пища провоцирует анафилаксию только в случае дальнейшей физической нагрузки	Дети, подростки	Персистирует

Патология	Особенности развития клинических проявлений	Возраст	Прогноз
СМЕШАННЫЕ IgE-ОПОСРЕДОВАННЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ РЕАКЦИИ			
Атопический дерматит	Ассоциируется с пищевой аллергией у 30-40% детей со среднетяжелым и тяжелым АтД	У детей младшего возраста чаще	Обычно разрешается к более старшему возрасту
Эозинофильная гастроинтестинальная патология	Симптоматика зависит от уровня ЖКТ, вовлеченного в процесс и степени эозинофильного воспаления	Любой	Чаще персистирует
ПРОЯВЛЕНИЯ, ОПОСРЕДОВАННЫЕ КЛЕТОЧНЫМИ РЕАКЦИЯМИ			
Индукцированный пищей проктит, проктоколит, энтероколит	Слизь и кровь в стуле	Преимущественно младенцы	Обычно разрешается к более старшему возрасту
Индукцированная пищей энтеропатия	Хронические проявления: рвота, диарея, отставание в росте, вялость. При повторных воздействиях после ограничения: рвота, диарея, гипотензия в течение 2 часов после приема	Преимущественно младенцы	Обычно разрешается к более старшему возрасту

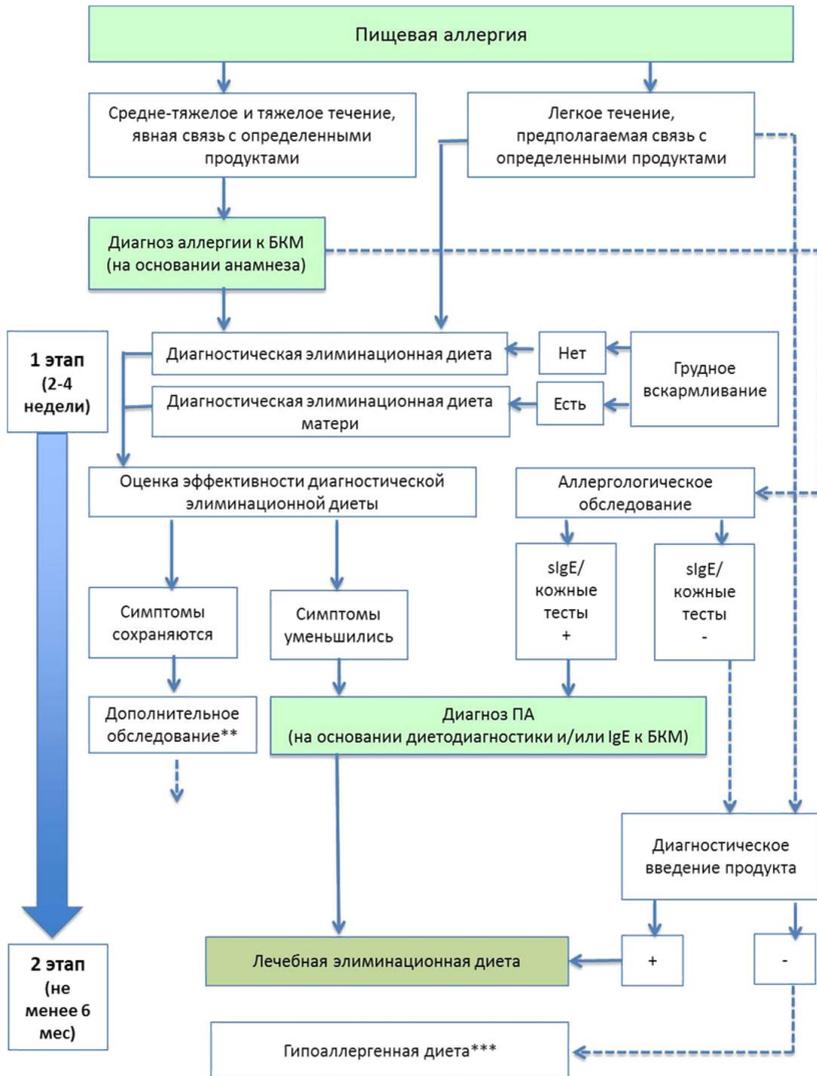
Таблица интерпретации скарификационных проб

Оценка реакции		Размер и характер реакции
Отрицательная	(-)	Отсутствие волдыря (папулы), гиперемия как в контроле с тест-контрольной жидкостью
Положительная	(+)	Волдырь (папула) 2-3 мм, заметен только при натягивании кожи, гиперемия
Положительная	(++)	Волдырь (папула) 4-5 мм, гиперемия – скарификация; Волдырь (папула) 4-10 мм, гиперемия – прик-тест
Положительная	(+++)	Волдырь (папула) 6-10 мм, гиперемия или волдырь 6-10 мм с псевдоподиями, гиперемия – скарификация; Волдырь (папула) 11-15 мм, гиперемия – прик-тест
Положительная	(++++)	Волдырь (папула) более 10 мм, гиперемия или волдырь (папула) более 10 мм с псевдоподиями, гиперемия – скарификация; Волдырь (папула) более 15 мм с псевдоподиями, гиперемия – прик-тест

Причины ложных результатов кожных тестов

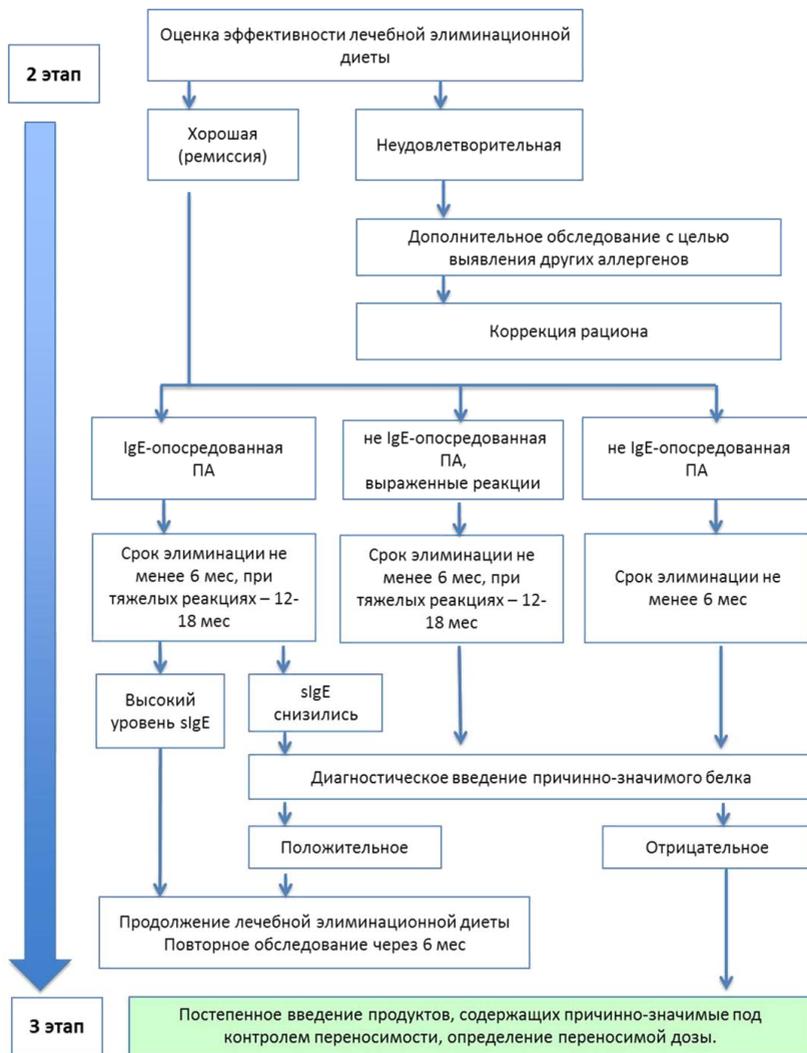
Причины ложноотрицательных результатов кожных тестов	Причины ложноположительных результатов кожных тестов
Инактивация аллергена в связи с неправильным хранением	Загрязнение аллергена посторонними примесями, при неправильном их хранении
Использование аллергенов с истекшим сроком годности	Нарушение техники проведения кожного тестирования
Нарушение техники проведения кожного тестирования	Уртикарный дермографизм
Снижение реактивности кожи (дети до 1 года, лица пожилого и старческого возраста, при заболеваниях нейро-эндокринной системы)	
Период рефрактерности (3-4 недели) после острой аллергической реакции, так как в этот период пробы могут оказаться отрицательными за счет истощения кожно – сенсibiliзирующих антител	
Период лечения стероидными гормонами, бронхоспазмолитическими средствами и антигистаминными препаратами (эти медикаменты могут снижать кожную чувствительность)	

Диагностика и ведение пациентов с аллергией к БКМ



Примечание. * — при наличии клинических реакций отсутствие специфических IgE не исключает аллергии на пищевой белок, ** — при наличии тяжелых реакций в анамнезе и высоких уровней специфических IgE от диагностического введения продукта рекомендуется воздержаться; *** — молочные продукты (как высокоаллергенные, особенно для детей первого года жизни) даются в ограниченном объеме даже при отсутствии подтвержденной аллергии к БКМ.

Тактика ведения детей с ПА на 2 и 3 этапе диетотерапии.
 Диетотерапия при ПА у детей раннего возраста, находящихся на грудном вскармливании



Рекомендации по питанию кормящей матери при аллергии на БКМ у ребенка.

Исключаются из питания:

- высокоаллергенные продукты – БКМ, куриное яйцо, арахис, орехи, рыба, морепродукты, соя;
- продукты, часто вызывающие как аллергические, так и неиммунные («ложноаллергические») реакции (икра, грибы, мед, шоколад, кофе, какао, цитрусовые, киви, ананасы, авокадо);
- бульоны, маринады, соленые и острые блюда, консервы, мясные и рыбные копчености, пряности;
- продукты, содержащие искусственные красители, ароматизаторы, консерванты;
- газированные напитки, квас;
- продукты, содержащие гистаминолибераторы и гистамин – квашеная капуста, редька, редис, ферментированные сыры, ветчина, сосиски, копчености, соленья, маринады;
- продукты, раздражающие ЖКТ и меняющие вкус молока – лук, чеснок, редька, редис.

Разрешаются с учетом переносимости:

- овощи и фрукты (преимущественно зеленой, белой окраски);
- супы – вегетарианские;
- мясо – нежирная свинина, филе индейки, кролика в отварном, тушеном виде, а также в виде паровых котлет;
- крупы (гречневая, кукурузная, рисовая, овсяная, пшеничная, перловая и др.);
- макаронные изделия;
- хлеб – пшеничный 2 сорта, пшенично – ржаной;
- напитки - чай, компоты, морсы из неярко окрашенных фруктов

Подписано в печать 12.03.2021. Формат 90×60 1/16.

Усл. печ. л. 6,5. Уч.-изд. л. 7,1

Бумага офсетная. Тираж 500 экз. Заказ № 51.

Отпечатано в Издательско-полиграфическом центре УрФУ

620000, Екатеринбург-83, ул. Тургенева, 4

Тел.: +7 (343) 358-93-06, 350-90-13

Факс: +7 (343) 358-93-06

E-mail: press-urfu@mail.ru

<http://print.urfu.ru>