ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЕРЕШКО ОКСАНА АЛЕКСАНДРОВНА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ ПОЛЛИНОЗЕ И ПЕРЕКРЕСТНОЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ

14.01.08 Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

С. Г. Макарова

Москва, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 4
ВВЕДЕНИЕ 6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 16
1.1. Эпидемиология аллергических заболеваний 16
1.2. Поллиноз (этиология, механизмы развития, распространенность) 17
1.2.1. Перекрестная пищевая аллергия при поллинозе. Оральный аллергический синдром 20
1.3. Современные подходы в диагностике аллергических заболеваний 22
1.3.1. Молекулярная аллергодиагностика. Базовые определения и технологии 23
1.3.2. Применение молекулярной аллергодиагностики в клинической практике 28
1.4. Аллергенспецифическая иммунотерапия 34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 42
2.1. Материалы исследования 42
2.2. Дизайн исследования 44
2.3. Методы исследования 47
2.4. Методы лечения 50
2.5. Оценка эффективности СЛИТ 54
2.6. Статистическая обработка результатов 57
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПОЛЛИНОЗОМ И ПЕРЕКРЕСНОЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ 59
3.1. Клиническая характеристика пациентов 59
3.2. Анализ сенсибилизации к ключевым причинно-значимым аллергенам 62
3.3. Оценка сенсибилизации к отдельным компонентам аллергена пыльцы березы по данным молекулярной аллергодиагностики 64
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СЛИТ СТАНДАРТИЗИРОВАННЫМ ЭКСТРАКТОМ АЛЛЕРГЕНА ПЫЛЬЦЫ БЕРЕЗЫ И ВОДНО-СОЛЕВЫМ РАСТВОРОМ ЭКСТРАТОВ АЛЛЕРГЕНОВ ПЫЛЬЦЫ ДЕРЕВЬЕВ СЕМЕЙСТВА БЕРЕЗОВЫЕ У ДЕТЕЙ С ПОЛЛИНОЗОМ И ПЕРЕКРЕСНОЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ 67

4.1. Оценка эффективности СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы в отношении симптомов поллиноза и перекрестной ПА у пациентов группы 1 (n = 125)..... 67

4.2. Оценка эффективности СЛИТ водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые в отношении симптомов поллиноза и перекрестной ПА у пациентов группы 2 (n = 36) 75

4.3. Сравнительный анализ клинической эффективности СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы и водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые у детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией..... 80

4.4. Оценка безопасности СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы и водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые у детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией..... 83

ГЛАВА 5 МОНИТОРИНГ ИММУННОГО ОТВЕТА НА ПРОВЕДЕНИЕ СЛИТ У ДЕТЕЙ С ПОЛЛИНОЗОМ И ПЕРЕКРЕСТНОЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ ОБУСЛОВЛЕННЫМИ ПОВЫШЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ПЫЛЬЦЕ БЕРЕЗЫ 86

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ 91

ОБСУЖДЕНИЕ..... 108

ВЫВОДЫ 119

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 121

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 125

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АК - аллергический конъюнктивит

АР - аллергический ринит

АРК - аллергический риноконъюнктивит

АСИТ - аллергенспецифическая иммунотерапия

БА - бронхиальная астма

БКМ - белки коровьего молока

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

МА - молекулярная аллергодиагностика

ОАС - оральный аллергический синдром

ОИТ - пероральная иммунотерапия

ПА - пищевая аллергия

ПКИТ - подкожная иммунотерапия

СЛИТ - сублингвальная иммунотерапия

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России – Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет» имени Н.И. Пирогова

AU - Allergy Units (аллергенные единицы)

BU - Biological Units (биологические единицы)

CRD - component-resolved diagnostics (компонент-разделенная диагностика)

EAACI - European Academy of Allergy and Clinical Immunology (Европейская Академия Аллергологии и Клинической Иммунологии)

EACCI ISMA - International Symposium on Molecular Allergology (Интернациональный Симпозиум по Молекулярной Аллергологии)

ERS - European Respiratory Society (Европейское респираторное обществаво)

GA2LEN - Global Allergy and Asthma European Network (Глобальная сеть по аллергии и астме в Европе)

GINA - Global initiative for asthma (Глобальная инициатива по бронхиальной астме)

IgE - иммуноглобулин класса Е

IgG - иммуноглобулин класса G

ImmunoCAP - автоматический иммунологический анализатор, платформа для единичных исследований

ISAAC - International Study of Asthma and Allergy in Childhood (Международное исследование астмы и аллергии у детей)

ISAC - Immune solid phase allergen chip (тест-система для множественных исследованией, основанная на технологии аллергочипов на твердой фазе)

ISU - стандартизированные единицы ISAC

MIA - Microarray Image Analysis (микроструктурный анализ изображений)

PNU - единица белкового азота

sIgE - специфический иммуноглобулин класса Е

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на сегодняшний день аллергические болезни занимают 4-е место в мире среди основных хронических заболеваний и одно из ведущих мест в патологии детского возраста [37]. Особого внимания в структуре аллергических болезней заслуживают поллинозы, распространенность которых достигает 15-25% среди детского населения планеты [142]. Согласно определению, поллиноз (от лат. pollen – пыльца) - это аллергическое заболевание, характеризующееся острыми воспалительными изменениями в слизистых оболочках дыхательных путей, глаз, кожи и пищеварительной системы, возникающих в ответ на воздействие пыльцевых аллергенов [1, 26].

Клиническая манифестация поллинозов в большинстве случаев происходит у детей дошкольного и школьного возраста и наиболее характерным клиническим проявлением является аллергический ринит (АР) [7]. По результатам Международного исследования бронхиальной астмы и аллергии в детском возрасте: International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) АР встречаются у 8,5% детей 6-7 лет и у 14,6% детей 13-14 лет [36]. В Российской Федерации заболеваемость АР в детской популяции составляет 18-38% [19]. Согласно данным российского исследования, проведенного в соответствии с протоколом Глобальной сети по аллергии и астме в Европе (Global Allergy and Asthma European Network — GA2LEN) распространенность АР среди подростков 15-18 лет составляет 34,2% [49].

Признаки перекрестной пищевой аллергии (ПА) отмечаются, по данным Европейской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии [140], у 40-60% больных поллинозом и выражаются широким спектром симптомов от орального аллергического синдрома (ОАС) до тяжелой анафилаксии [97].

В виду ранней манифестации, многообразия проявлений, высокой распространенности, а также склонности к тяжелому течению поллинозов и перекрестной пищевой аллергии существует необходимость изучения и внедрения в практику новых методов диагностики для повышения эффективности терапии этой категории больных. Новые возможности клиницистам может предоставить использование молекулярной аллергодиагностики (МА) или диагностики на основе компонентов аллергенов, CRD (компонент-разделенной диагностики) [53]. Применение МА у пациентов с поллинозом позволяет отличить истинную сенсибилизацию от перекрестной реактивности, оценить риски развития острых системных или местных аллергических реакций [90].

В связи с этим, в настоящее время актуальным является изучение возможности применения МА при поллинозе и перекрестной ПА для определения причинно-значимых аллергенов с целью подбора аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) и прогноза ее эффективности, а также осуществления мониторинга и контроля результатов проводимого лечения.

Степень разработанности темы

Значительная распространенность и широкий спектр клинических проявлений поллиноза и перекрестной пищевой аллергии у детей представляет серьезную угрозу для современного здравоохранения, что объясняет активный интерес исследователей к поиску эффективных и безопасных методов терапии этих пациентов. При изучении литературных источников, посвященных применению разных методов АСИТ у больных чувствительных к пыльце деревьев с перекрёстными реакциями на продукты растительного происхождения, были получены спорные данные эффективности десенситизации к пищевым продуктам [106,122, 9, 94,47].

Зарубежными авторами было сделано предположение, что для достижения оральной толерантности дозы АСИТ должны превышать рекомендованные концентрации, успешно использующиеся для терапии риноконъюнктивального

синдрома и сезонной БА [91]. По мнению других ученых, СЛИТ применяющаяся на слизистую оболочку ротовой полости, непосредственную зону реакции ОАС, может обладать дополнительными преимуществами над ПКИТ [44]. В работах исследователей, изучающих эффективность активно создающихся препаратов для АСИТ на основе нативных и рекомбинантных аллергенных белков, пока не было получено значимого превосходства над иммунотерапией экстрактами пыльцы [127,59,125].

Приведенные результаты касаются взрослой когорты пациентов, в детской популяции подобных наблюдений не проводилось.

Таким образом, обобщенный анализ научной литературы, делает необходимым проведение исследования, направленного на изучение нерешенных вопросов, касающихся выбора препарата для АСИТ у детей с поллинозом и перекрестной ПА, подбора оптимальных схем дозирования, а также разработки клинико-диагностических критериев для прогноза эффективности иммунотерапии у данных пациентов.

Цель исследования

Определить клинико-иммунологические предикторы эффективности сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в отношении симптомов поллиноза и перекрестной пищевой аллергии у детей с различными профилями сенсибилизации к аллергену пыльцы березы.

Задачи исследования

1. Выявить клинические особенности поллиноза и перекрестной пищевой аллергии у детей с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев семейства березовые.
2. Определить частоту сенсибилизации к отдельным компонентам аллергена пыльцы березы у детей, проживающих в средней полосе России,

имеющих проявления поллиноза и перекрестной пищевой аллергии, обусловленные гиперчувствительностью к аллергенам пыльцы березы.

3. Дать сравнительную клинико-иммунологическую оценку эффективности сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в отношении симптомов поллиноза и перекрестной пищевой аллергии у пациентов, проводивших лечение стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы и водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые.

4. Провести анализ клинической эффективности сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в отношении симптомов поллиноза и перекрестной пищевой аллергии у пациентов с различными профилями сенсибилизации и оценить значимость для эффективности иммунотерапии наличия специфических IgE - антител к мажорному и минорным аллергокомпонентам пыльцы березы.

5. Оценить роль молекулярной аллергодиагностики при планировании сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии у детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией и разработать клинико-диагностические критерии для прогноза эффективности иммунотерапии у данных пациентов.

Научная новизна

Впервые определено влияние различных комбинаций sIgE к компонентам аллергена пыльцы березы на эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии (СЛИТ) у детей с поллинозом и перекрестной ПА. Показано, что моносенсибилизация к мажорному аллергену пыльцы березы rBet v1 является клинико-лабораторным маркером высокой эффективности СЛИТ. Наличие в профиле sIgE к минорным аллергокомпонентам rBet v2 и rBet v4 ассоциировано с низким терапевтическим эффектом СЛИТ, но не влияет на частоту нежелательных реакций.

Впервые оценены предикторы эффективности СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы как в отношении симптомов поллиноза, так и в отношении проявлений перекрестной ПА у детей. Установлено, что максимальная или высокая дозировка, в пределах, рекомендованных в инструкции, и прием препарата ежедневно или через день повышают вероятность достижения положительного эффекта от СЛИТ.

Впервые проведен анализ эффективности СЛИТ водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые у детей с поллинозом и перекрестной ПА, обусловленных гиперчувствительностью к пыльце березы. Показано, что иммунотерапия данным препаратом снижает выраженность клинических проявлений поллиноза, однако не обладает значимой эффективностью в отношении симптомов перекрестной ПА.

Теоретическая и практическая значимость

Впервые в России на группе детей с поллинозом и перекрестной ПА научно обосновано использование молекулярной аллергодиагностики в качестве инструмента для дифференцированного подхода к назначению сублингвальной АСИТ и осуществления прогноза ее эффективности.

Получены данные о распространенности сенсибилизации к отдельным компонентам аллергена пыльцы березы у детей с поллинозом и перекрестной ПА, проживающих в средней полосе России: ведущая роль в сенсибилизации, принадлежит компоненту rBet v1 - 100% случаев, наименьший процент встречаемости отмечен к белку rBet v4 – 1,86%.

Разработан оптимизированный подход применения ограниченного набора рекомбинантных аллергенов пыльцы березы в лабораторной диагностике сенсибилизации у детей с гиперчувствительностью к пыльце деревьев, позволяющий прогнозировать эффективность СЛИТ при поллинозе и

перекрёстной пищевой аллергии. Также показана зависимость эффекта иммунотерапии от качественного состава, дозы и кратности приема препарата.

Методология и методы исследования

При выполнении данной работы проведено сравнительное проспективное когортное исследование групп пациентов с поллинозом, обусловленным сенсибилизацией к аллергенам пыльцы деревьев семейства березовые, и симптомами перекрестной пищевой аллергии, которым была назначена аллергенспецифическая иммунотерапия сублингвальным способом введения стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы и водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые. Методология работы заключалась в оценке взаимосвязи между вероятными клинико - иммунологическими предикторами и эффективностью СЛИТ в отношении симптомов поллиноза и перекрестной пищевой аллергии у детей с различными профилями сенсибилизации к рекомбинантным компонентам пыльцы березы. Определение вероятных прогностических факторов было основано на анализе современных зарубежных и отечественных данных научной литературы, касающихся изучения маркеров эффективности АСИТ у таких пациентов.

Исследование концентрации уровня специфических IgE в сыворотке крови к экстракту аллергена пыльцы березы, пищевым перекрестным аллергенам растительного происхождения, а также к рекомбинантным аллергокомпонентам пыльцы березы осуществлялось методом непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP 250 (Швеция).

Оценка эффективности терапии в отношении клинических проявлений поллиноза проводилась в соответствии с рекомендациями Европейской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов (EAACI) путем определения среднего балла выраженности симптомов риноконъюнктивального синдрома (РКС) и потребности в фармакотерапии, с последующим суммированием полученных результатов [109]. Для проведения детального анализа эффективности СЛИТ в

отношении клинических симптомов поллиноза была применена модифицированная схема А.Д. Адо, включающая бальную шкалу от 1 до 4 [1]. Клинические проявления перекрёстной ПА оценивали с помощью диагностического введения продукта, ранее вызывающего аллергическую реакцию. Была использована авторская шкала по оценки эффективности СЛИТ в отношении симптомов перекрестной ПА у больных поллинозом, разработанная на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

При оценке эффективности СЛИТ учитывались данные пыльцевого мониторинга с концентрацией пыльцы березы в воздухе в сезон цветения, предоставленные станцией пыльцевого мониторинга биологического факультета МГУ (обработка к календарям 2017 года – pollen club) [28, 25].

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics v24 и Microsoft Office Excel 2016. Для обработки полученных данных применялись методы описательной статистики с основными критериями: среднее арифметическое при нормальном распределении, медиана, стандартное отклонение, определение доверительных интервалов 95%, 99% и 99.9%. Для установления статистической значимости измеряемой величины и различий между двумя величинами применялся непараметрический метод проверки гипотезы с использованием критерия Хи-квадрат. Для случаев с небольшой выборкой построения доверительного интервала применялась таблица квантилей распределения Стьюдента.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией в большинстве случаев проявления пищевой аллергии к продуктам растительного происхождения возникают в возрасте до 1 года, предшествуя симптомам поллиноза. Характерен ранний дебют аллергического ринита (в 3-7 лет у 80,75% пациентов) и раннее начало сезонной бронхиальной астмы (на 3-4 году болезни).

2. Наличие sIgE у детей только к главному аллергену пыльцы березы rBet v1 ассоциировано с высокой эффективностью сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии. Выявление sIgE к минорным аллергенам rBet v2 и rBet v4 в сочетании с сенсибилизацией к мажорному аллергену пыльцы березы значительно снижает эффективность иммунотерапии. Присутствие в профиле sIgE к rBet v6 не оказывает значимого влияния на эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии.

3. Максимальный терапевтический эффект у детей с поллинозом, в том числе в отношении проявлений перекрестной пищевой аллергии, оказывает ежедневная высокодозная сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы. Проведение сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые эффективно в отношении проявлений поллиноза у детей, однако не оказывает статистически значимого эффекта на симптомы перекрестной пищевой аллергии, что сокращает спектр показаний для назначения данного препарата.

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение

Основные положения, выводы и практические рекомендации данного исследования активно применяются в клинической деятельности отделения стационарозамещающих технологий НИИ Педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и включены в образовательные программы и кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Степень достоверности результатов исследования

Высокая степень достоверности результатов исследования обусловлена тщательным выполнением методологических стандартов научно обоснованной медицинской практики: хорошо спланированным дизайном исследования, соответствующим поставленным задачам; репрезентативной выборкой пациентов; применением современных методов обследования и оценки полученных результатов, а также адекватными методами анализа и статистической обработки данных. Используемые в работе методы признаны международным сообществом аллергологов-иммунологов. Изложенные в исследовании положения, выводы и рекомендации неоднократно были представлены на международных конгрессах и конференциях. Полученные результаты сравнимы с данными других научных исследований, проведенных на контингенте взрослых больных с поллинозом.

Апробация материалов исследования

Материалы исследования были доложены на XIX и XX Конгрессах педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2017, 2018гг.), на Конгрессе Европейской академии аллергологов и клинических иммунологов (EACCI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology; (Хельсинки, 2017г.), на конгрессе Европейского респираторного общества (ERS - European Respiratory Society, Милан, 2017 г.), на Интернациональном симпозиуме по молекулярной аллергологии (EACCI ISMA- International Symposium on Molecular Allergology Focused Meeting**,** Люксембург, 2017 г.), на Конгрессе Европейской академии аллергологов и клинических иммунологов (EACCI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Мюнхен, 2018 г.), на Первой Московской конференции по молекулярной аллергологии – ММАМ (Москва, 2018г.), на Конгрессах Европейской академии аллергологов и клинических иммунологов (EACCI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Лиссабон, 2019 г.), на Всероссийской научно-

практической конференции с международным участием «Осенние Филатовские Чтения» (Пенза, 2019г.), на VII Всероссийском Конгрессе ассоциации детских аллергологов – АДАИР (Москва, 2019г.).

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 13 работ, из них 3 в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 6 - в зарубежной литературе, входящей в базу данных SCOPUS.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования: в проведении анализа существующей научной литературы, посвященной состоянию исследуемого вопроса, построении плана и дизайна исследования, наборе материала, обработке и интерпретации полученных статистических данных, на основании которых были сформулированы основные положения диссертационной работы и выводы, подготовке и написании публикаций по научной теме, внедрении в клиническую практику разработанных практических рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 138 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 145 источников, из них – 111 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 11 таблицами, 30 рисунками, а также представлены 3 клинических примера.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология аллергических заболеваний

Термин «аллергия», происходящий от двух греческих корней – allos («другой») и ergon («действие») впервые появился 24 июля 1906 г. в Мюнхенском медицинском еженедельнике в эссе австрийского педиатра из Вены Клеманса Пирке (C. von Pirquet) для характеристики специфически измененной реактивности организма [115]. Современное определение понятия «аллергия» подразумевает антиген/аллергенспецифическую повышенную чувствительность (гиперчувствительность) организма, основой которой является иммунологически опосредуемая реакция воспаления [18, 14].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на сегодняшний день аллергические болезни занимают 4-е место в мире среди основных хронических заболеваний, в связи с чем об аллергии говорят, как об эпидемии XXI века [37, 11]. Аллергические болезни занимают одно из ведущих мест в патологии детского возраста [31]. Еще в 20-е годы прошлого столетия Г.Н. Сперанский обратил внимание на все возрастающую частоту аллергии в детской популяции, хотя цифры по данным Минздрава на тот момент не поднимались выше 10–15%. Уже к середине 90-х годов XX века по неофициальным данным Международного исследования астмы и аллергии у детей» (ISAAC) уровень распространенности аллергических болезней в различных регионах России составлял от 9,8 до 38,7% [36]. По результатам эпидемиологического исследования аллергических болезней, проведенного в рамках GA^{2}LEN (Global Allergy and Asthma European Network — Глобальная сеть по аллергии и астме в Европе) разработанного Комитетом экспертов по астме и аллергии Европейского бюро ВОЗ, показатели распространенности аллергии за последние годы соответствуют 33,35% среди российских подростков 15-18 лет [31, 49]. В общей популяции на сегодняшний день свыше 300 млн человек в мире страдают астмой, около 500 млн – аллергическим ринитом, более того 15-20% больных с атопией развивают тяжелые реакции [37].

Стремительное увеличение распространенности аллергической патологии представляет глобальную проблему для общественного здравоохранения [27]. Согласно многочисленным прогнозам масштабы аллергии будут неуклонно расти вследствие ухудшения экологии, бесконтрольного использования лекарственных средств, изменения пищевых предпочтений и появления все новых аллергенов [37, 116, 23]. Кроме того, борьба с аллергическими болезнями во многих странах носит лишь эпизодический характер, что также способствует росту заболеваемости и смертности и значительному увеличению финансовых затрат на здравоохранение [27].

Исходя из вышесказанного, важным и актуальным направлением исследований является разработка методов точной и своевременной диагностики аллергических болезней с целью повышения эффективности противоаллергической терапии, снижения частоты тяжелых аллергических реакций, сокращения количества обращений пациентов за неотложной помощью, уменьшения инвалидности. Внедрение новых подходов в аллергологическую практику поможет улучшить качество жизни, как самих детей, так и их родителей, повысить контроль над аллергическими болезнями и улучшить фармако-экономические показатели терапии аллергических болезней.

1.2. Поллиноз (этиология, механизмы развития, распространенность)

Поллиноз (от лат. pollen – пыльца) - классическое аллергическое заболевание, характеризующееся острыми воспалительными изменениями в слизистых оболочках дыхательных путей, глаз, кожи и пищеварительной системы, возникающее в ответ на воздействие пыльцевых аллергенов. В виду четко повторяющейся сезонности проявлений, совпадающей с периодами цветения деревьев и трав, ранее болезнь была известна под названиями: «сенная лихорадка», летний катар Бостока, сенный насморк, пыльцевая ринопатия [23, 1, 26].

Наиболее частой причиной возникновения поллиноза является пыльца различных видов растений, обладающая свойством летучести и имеющая диаметр от 20 до 50 мкм, что обеспечивает ее проникновение не только в верхние

дыхательные пути, но и мелкие отделы бронхов. В средней полосе России выделяют три значимых периода цветения: весенний (с апреля по май) обусловленный пылением таких деревьев как: береза, ольха, орешник, дуб, ясень, клен, вяз, тополь, платан; летний (с июня по июль) связанный с концентрацией в воздухе пыльцы злаковых трав: тимофеевка, мятлик, ежа, овсяница, пырей, костер, райграс, лисохвост, кукуруза, рожь и летне-осенний (с августа по октябрь) характеризующийся цветением сорных трав: амброзия, полынь, подсолнечник, лебеда [32, 16].

Основная роль в формировании поллиноза принадлежит иммуноопосредованным реакциям гиперчувствительности немедленного типа - (I тип реакций по классификации Gell и Coombs), обуславливающим образование антител класса Е (IgE) против аллергенов. В результате гомоцитотропности аллергенспецифические IgE-антитела фиксируются на высокоафинных рецепторах тучных клеток слизистых оболочек и соединительной ткани, приводя к их сенсибилизации. Повторный контакт с аллергеном и образование иммунных комплексов «аллерген-антитело» приводит к изменению свойств мембран и секреции медиаторов аллергического воспаления (гистамин, кинины, триптаза, простагландин D2, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов). Эти медиаторы, воздействуя на органы-мишени, уже в течение первых минут, вызывают повышение проницаемости сосудов, отек тканей, гиперсекрецию слизи, сокращение гладкой мускулатуры и раздражение периферических нервных окончаний (ранняя фаза аллергической реакции). В последующие 4-6 часов (поздняя фаза аллергической реакции) в зону аллергического воспаления поступают эозинофилы, базофилы, тучные клетки и Т-лимфоциты. Последние, будучи активированы, также секретируют провоспалительные медиаторы, тем самым поддерживая аллергическое воспаление, приводящее к хронизации патологического процесса и усилению аллергенспецифической и неспецифической тканевой гиперреактивности. В дальнейшем может возникать повышенная чувствительность к различным раздражителям (резкие запахи, поллютанты, эмоциональные факторы и т.д.). Данные патофизиологические реакции, индуцированные контактом с растительной пыльцой и определяют

возникновение клинических симптомов поллиноза у предрасположенных к атопии лиц [21, 17, 18, 24].

Клиническая манифестация поллинозов в большинстве случаев происходит у детей дошкольного и школьного возраста [3, 22]. По результатам Международного исследования бронхиальной астмы и аллергии в детском возрасте ISAAC: симптомы аллергического ринита (АР) встречаются в 8,5% (1,8 - 20,4%) случаев у детей 6-7 лет и в 14,6% (1,4-33,3%) случаев у детей 13-14 лет [36]. Согласно данным российского исследования, проведенного в соответствии с протоколом Глобальной сети по аллергии и астме в Европе (Global Allergy and Asthma European Network — GA2LEN) распространенность АР среди подростков 15-18 лет составляет 34,2% [49]. В Российской Федерации заболеваемость АР в детской популяции соответствует 18-38% [23, 13, 15]. Другими проявлениями поллиноза являются: аллергический конъюнктивит (АК), сезонная бронхиальная астма (БА), а также, согласно сведениям, приведенным Европейской Академией Аллергологии и Клинической Иммунологии (Position paper of the EAACI) у 40-60% больных поллинозом отмечаются признаки перекрестной пищевой аллергии, клинически выражающиеся широким спектром симптомов от орального аллергического синдрома до тяжелой анафилаксии [22, 140].

Согласно эпидемиологическим исследованиям распространенность пыльцевой аллергии составляет от 1,6 до 40,9% в общей популяции и 15-25% среди детского населения планеты [16, 142]. По данным проф. А.Г. Чучалина частота поллинозов в Европейских странах и России колеблется в пределах 16%, в то время как в США достигает 39%, составляя при этом 66,5% всех респираторных аллергических заболеваний в отдельных регионах. В России заболеваемость поллинозом выше в Северо-Кавказском регионе и других южных областях [34].

Региональные отличия в этиологическом спектре поллинозов, обусловлены сенсибилизацией к пыльце растений различной таксономической принадлежности и связаны со спецификой климатогеографических условий и экологических факторов. Так, например, в Центральной и Северной Европе причиной пыльцевой аллергии в 20% случаев является пыльца березы [22, 140, 138]. В средней полосе

России также преобладает сенсибилизация к пыльце березы, однако в южных широтах лидирующую позицию занимает пыльца злаков и сорных трав [22, 2]. Согласно данным проф. И.И. Балаболкина и соавт. у детей, проживающих на Северном Кавказе, ведущей причиной поллиноза является сенсибилизация к пыльце амброзии. В Центральной Сибири главным сенсибилизирующим фактором является пыльца деревьев, лебеды, полыни и злаковых. В Приморском крае пыльцевая аллергия у детей чаще обусловлена повышенной чувствительностью к пыльце подсолнечника, одуванчика, полыни, реже сенсибилизацией к пыльце амброзии [7].

Поллинозы занимают одно из ведущих мест в структуре аллергической патологии у взрослых и детей, что определяет необходимость поиска новых диагностических и терапевтических подходов для достижения контроля над болезнью и повышения качества жизни пациентов.

1.2.1. Перекрестная пищевая аллергия при поллинозе. Оральный аллергический синдром

Значительная распространенность и широкий спектр клинических проявлений поллиноза у детей и подростков [16, 22, 140, 142] объясняет повышенный интерес исследователей к вопросам развития перекрестных аллергических реакций между аллергенами пыльцы и пищевыми продуктами растительного происхождения [5, 12]. Феномен перекрестной реактивности между аллергенами данных групп обусловлен присутствием в разных частях и органах растений белков, имеющих сходство аминокислотной последовательности и пространственной конфигурации молекул. Употребление гомологичных растительных аллергенов при наличии первичной сенсибилизации организма к аэроаллергенам ведет к развитию IgE-опосредованных аллергических реакций, лежащих в основе патогенетических механизмов перекрестной ПА [20]. Ярким примером перекрестной реактивности является оральный аллергический синдром, представляющий собой реакцию гиперчувствительности на продукты растительного происхождения у детей уже сенсибилизированных к пыльце (другие названия: синдром пищевой аллергии, ассоциированный с пыльцой

(«Pollen food allergy syndrome») или контактная крапивница орофарингеальной области («Contact urticaria of the oropharyngeal sites») [140]) [111]. Ведущими проявлениями ОАС являются зуд и жжение слизистой оболочки рта, обусловленные ангиоотеком губ, языка, мягкого неба, глотки, нередко сопровождаемые чувством зуда и покалывания в ушах. В большинстве случаев симптомы возникают в течение нескольких минут после употребления причинно-значимого продукта и обычно недлительны. Спонтанное улучшение, как правило, наступает спустя 10−30 минут. Причинные аллергены являются термо - и хемолабильными и редко вызывают генерализованные проявления, однако до 5% пациентов могут впоследствии развить системные реакции вплоть до анафилаксии (тошнота, рвота, абдоминальные боли, обструкция верхних дыхательных путей) [140, 111].

Взаимосвязь между сезонной аллергией и пищевой гиперчувствительностью на растительные продукты впервые была отмечена L. Tuft и G. Blumstein в 1942 г. [128]. Однако термин ОАС был предложен намного позже — в 1987 г. — P. Amlot с соавт. для описания локальных проявлений пищевой аллергии у пациентов с положительными кожными пробами к ингаляционным и пищевым аллергенам [38]. В 1988 г. C. Ortolani и соавт. описали проявления ОАС у 262 пациентов, имеющих сенсибилизацию к пыльце березы, после употребления в пищу фруктов и овощей [102].

Растительные продукты, как триггер для развития аллергических реакций приобретают с каждым годом всю большую значимость. По некоторым даным 40-60% больных поллинозом страдают от проявлений ОАС, связанных с приемом в пищу различных фруктов, овощей, орехов и специй [142, 103, 127]. Однако ввиду климатогеографических и экологических особенностей отдельных регионов имеются различия в этиологическом спектре поллинозов, а также в качественном составе пищевых продуктов, вызывающих проявления ОАС. Поскольку наиболее значимой причиной пыльцевой аллергии в средней полосе России, как и в Центральной и Северной Европе, является пыльца березы, клинические проявления ОАС у пациентов данной местности наиболее часто развиваются после употребления в пищу грецкого ореха, фундука, а также фруктов семейства

Rosaceae, так называемых «косточковых» — яблок, груш, абрикосов, персиков, вишни, черешни и т.д. [140, 111, 45]. Несмотря на то, что в южных районах лидирующую позицию по сенсибилизации занимает пыльца злаков и сорных трав, самой частой причиной ОАС по-прежнему остаются растительные продукты семейства Rosaceae [2].

Согласно позиции EAACI, в ближайшие годы ожидается повышение распространенности аллергических заболеваний, вызванных сенсибилизацией к аэроаллергенам. Такая тенденция обусловлена изменением не только в сенсибилизирующих структурах, но и в пищевых предпочтениях (ежегодное пополнение пищевого рациона экзотическими фруктами и овощами, длительная транспортировка и хранение продуктов), влекущих за собой возникновение новых, пока неописанных, перекрестных реакций [140].

Знания врачей-аллергологов и педиатров о возможных вариантах перекрестной реактивности предопределяют грамотный подход не только в диагностике перекрёстной ПА, но и при составлении элиминационных диет для детей с поллинозом в период цветения деревьев, трав и кустарников, что снижает антигенную нагрузку и уменьшает риск развития тяжелых аллергических реакций.

1.3. Современные подходы в диагностике аллергических заболеваний

Открытие в 1966 году иммуноглобулинов класса Е и изучение их роли в формировании реакций гиперчувствительности 1-го типа дало специфический биомаркер для выявления аллергической сенсибилизации, вызванной аллергенами окружающей среды [130, 136, 134]. Диагностические системы для определения антител изотипа IgE, такие как кожные прик-тесты in vivo или специфические IgE-тесты in vitro основаны на применении экстрактов аллергенов, которые представляют собой неочищенные, нефракционированные смеси аллергенных и неаллергенных белков, липидов и полисахаридов, выделенных путем экстракции из различных аллергенных источников (например, молоко, перхоть кошки, пыльца деревьев и т.д.). Многие компоненты экстрактов не значимы в развитии аллергических реакций, и поэтому их присутствие в рабочем материале сильно

усложняет интерпретацию результатов, тем самым снижая качество диагностики аллергических болезней [53, 98].

Последние 3 десятилетия ознаменовались прогрессом в области ДНК-технологий, большинство аллергенов были идентифицированы и подробно описаны учеными-исследователями на новом, молекулярном уровне. Наиболее распространенные компоненты аллергенов были изучены и клонированы, это позволило наладить производство аллергенных молекул промышленным способом [131]. В связи со стремительным ростом числа выявляемых аллергенов были созданы обширные электронные базы данных по систематической номенклатуре аллергенных молекул (www.allergene.org, www.allergenonline.org, www.allergome.org), одобренные Всемирной организацией здравоохранения и контролируемые Подкомитетом номенклатуры аллергенов Международного союза иммунологических обществ (WHO\IUIS) [113].

По состоянию на июнь 2015 года охарактеризовано свыше 3000 различных аллергенов, 1500 из которых выделены в качестве рекомбинантных белков [90]. По данным согласительного документа WAO - ARIA - GA²LEN уже более 130 аллергенных молекул в настоящее время доступны для in vitro диагностики аллергии [53].

1.3.1. Молекулярная аллергодиагностика. Базовые определения и технологии

Применение одиночных молекул аллергенов для определения маркеров различных аллергических заболеваний положило начало новой эре в аллергодиагностике, представив новую концепцию – молекулярную аллергодиагностику (МА) или диагностику на основе компонентов аллергенов, CRD [53, 90].

Молекулярная аллергодиагностика - метод, основанный на определении сенсибилизации к аллергенам на молекулярном уровне, с использованием очищенных натуральных или рекомбинантных молекул аллергенов и тест-систем для единичных или множественных исследований [53, 90].

Благодаря созданию электронных баз данных, информация о компонентах аллергенов систематизирована и находится в открытом доступе. Названия аллергенных молекул указываются с учетом латинского наименования их семейства (род и вид) [80, 113]. Например, аллерген Bet v1, происходит от Betula verrucosa (Береза бородавчатая) семейства Betulaceae (Березовые). Первые три буквы рода (Bet) и первая буква вида (v) вместе образуют основу названия аллергена. Чтобы отличить разные аллергенные молекулы из одних источников к названию приписывают номер (например, Bet v1, Bet v2 и т.д.), присвоение которого происходит в порядке открытия аллергена [112].

Источник аллергена - любой белковый субстрат: частица, ткань, пища или организм, вызывающий аллергическую реакцию (например, молоко, орехи, пыльца деревьев, перхоть кошки и т.д.). Источник аллергена может иметь в своем составе разные белки, важным параметром является количественное содержание белка в источнике.

Экстракт аллергена - смесь аллергенных и неаллергенных («балластных») белков, липидов и полисахаридов, полученная путем экстракции из аллергенных источников и не прошедшая очистки [1].

Аллергенная молекула (компонент аллергена) - белок или гликопротеин одного из источника аллергенов, определяемый антителами изотипа IgE. Различают: очищенные (нативные) - молекулы, выделенные из природных источников аллергенов; рекомбинантные – аллергены, полученные с помощью технологий клонирования ДНК и последующей очистки, данные аллергены высоко стандартизированы и стабильны [53].

В молекулярной диагностике в настоящее время принята следующая терминология [53, 90]:

- истинным считается аллерген, формирующий специфическую сенсибилизацию к определенному источнику аллергенов;

• первичный аллерген – белок, представляющий оригинальную сенсибилизирующую молекулу (вызывает первичную чувствительность, не являющуюся результатом перекрестной реактивности);

• мажорный (главный) аллерген - связывается с sIgE антителами более чем у 50% пациентов, чувствительных к одному и тому же источнику. Чаще мажорные аллергены бывают истинными и первичными;

• стабильность аллергенной молекулы – степень чувствительности аллергена к факторам внешней среды. Стабильными считаются аллергены, устойчивые к воздействию внешних факторов. Лабильные аллергены теряют свои свойства в результате нагревания, кипячения и/или воздействия ферментов желудочного сока. В большинстве случаев развитие острых, системных аллергических реакций связано с воздействием стабильных аллергенов;

• перекрестная реактивность - явление «узнавания», связывания соответствующих IgE антител и запуска иммунной реакции к гомологичным структурам белков различных организмов. Одна молекула аллергена имеет несколько участков связывания IgE (эпитопы).

Перекрестная реактивность чаще возникает между:

• аллергенными молекулами близкородственных видов (например, формирование антител изотипа IgE к компонентам Bet v1 пыльцы березы и Aln g1 ольхи) [53];

• структурными компонентами клеток растительного или животного происхождения, повсеместно распространенными в природе и часто выполняющими схожие функции у дальнеродственных видов (например, перекрестная реактивность между пыльцой березы и некоторыми травами, обусловленная присутствием профилинов) [129, 137, 119];

• молекулами аллергенов, принадлежащих к одному белковому семейству (например, перекрестная реактивность между креветками и клещами, являющихся членами белкового семейства тропомиозинов [141]).

Наличие в крови sIgE антител к нескольким источникам аллергенов (например, к пыльце березы и полыни), не являющихся результатом перекрестной реактивности было названо косенсибилизацией [113].

Методы определения уровня специфических IgE в крови

В клинической практике присутствие антител изотипа IgE к аллергенным молекулам определяют с помощью тест-систем для единичных («Singleplex» или «monoplex») исследований, осуществляющих поиск в образце крови пациента только одного причинного фактора или платформ для множественных (“Multiplex”) исследований, позволяющих выявить в образце несколько и более аллергенных белков [73].

Платформы для единичных исследований - ImmunoCAP (Thermofisher Scientific/Phadia); Immulite (Siemens Healthcare Diagnostics) и HyTEC88 (Falcon /ранее Hycor Biomedical) с успехом применяются во всем мире уже на протяжении многих лет. В Европе также имеются дополнительные автоматические анализаторы с маркировкой EU, отвечающие тем же требованиям, что и вышеперечисленные тест-системы, однако данные диагностические устройства на сегодняшний день не доступны на территории Российской Федерации и некоторых других стран [72]. Для метода ImmunoCAP полученные концентрации аллергенспецифических IgE выражаются в числе единиц IgE на определенный объем образца (кило единиц Е/литр-кЕ/л). Превышение концентрации антител к аллергену уровня 0,35кЕ/л (граница cut-off) подтверждает наличие сенсибилизации [29].

Важным научным прорывом в области МА, как сообщили в 2002 году Hiller с соавт. [75], явился переход от единичных тест-систем к множественным, основанным на технологии аллергочипов на твердой фазе. Первая сертифицированная версия Immune solid phase allergen chip or ISAC (Thermofisher Scientific/Phadia) была разработана и произведена в 2003 году в Вене компанией VBC-Genomics. Чипы, применявшиеся в первой модели анализатора, были рассчитаны на 23 аллергена, в 2007 году в продажу поступил чип, вмещающий уже 103 аллергенных компонента. Немного позже, в 2011 году была представлена

новая усовершенствованная модель ISAC, содержащая чип для определения 112 индивидуальных аллергенных молекул [87-79].

Платформа ISAC для иммунологических исследований включает четыре микроматрицы, предназначенных для тестирования одновременно четырех образцов сыворотки крови объемом всего 40 мкл. Аллергены наносятся трижды и далее ковалентно иммобилизуются на чипе. Процедура исследования занимает около четырех часов, основными ее этапами, помимо промывки и инкубации, являются: связывание IgE антител из образца крови с иммобилизованными на чипе аллергенными молекулами и последующее распознавание связанных IgE меченными флуоресцентной меткой анти-IgE антителами. Анализ результатов изображений с микроматриц производится автоматически с помощью программы Microarray Image Analysis (MIA), а также дополнительного программного обеспечения ISAC Xplain, предоставляющего информацию о причинном аллергене пациента, основанную на научно-доказательной базе. Результаты тестов выводятся в соответствии со стандартной калибровочной кривой в диапазоне от 0,3 до 100 Стандартизированных Единиц ISAC (ISU), являющихся полуколичественными показателями уровня аллергенспецифических IgE антител [90, 79].

В ряде литературных источников [77, 79, 83-66], приводится сравнительный анализ показателей, полученных на тест-системах ISAC и платформах для единичных исследований, в частности ImmunoCAP. Как оказалось, согласованность результатов двух диагностических систем может варьировать. Причиной расхождения показателей является более высокая чувствительность тест-ситемы ImmunoCAP, по сравнению с ISAC, к низким концентрациям аллергенспецифических IgE антител. Более того, была обнаружена возможность интерференции между изотипами иммуноглобулинов, главным образом IgG [42, 68]. Тем не менее, бесспорными преимуществами платформы ISAC в диагностике аллергических заболеваний являются: возможность получения профиля сенсибилизации пациента при использовании малого объема сыворотки крови; выявление перекрестно реагирующих аллергенных белков, а также определение

неожиданных причинных компонентов аллергенов за счет широкого диагностического поиска [53, 90].

Подтверждением клинической значимости тест-системы ISAC явились опубликованные Gassner M. с соавт. в 2013 году результаты наблюдательного исследования, продолжавшегося более 30 лет. В это исследование вошли пациенты с клиническими проявлениями поллиноза, без установленного причинно-значимого фактора заболевания. После проведения молекулярной аллергодиагностики у обследованных была обнаружена сенсибилизация к компоненту Aln g1 и, таким образом, установлен аллергенный источник, которым оказалась импортная гибридная ольха (A. Spaethii), цветущая в более ранний период, не характерный для данного региона. Благодаря применению широкой панели аллергенов, позволившей идентифицировать ранее непредвиденный причинный аллергокомпонент, удалось объяснить многочисленные случаи ранее не понятных симптомов пыльцевой аллергии [69].

1.3.2. Применение молекулярной аллергодиагностики в клинической практике

Ценность молекулярной аллергодиагностики заключается в том, что она дает врачу-аллергологу ответы на прежде неразрешимые вопросы, позволяет повысить точность диагностики и прогнозировать течение заболевания.

Возможности МА [20, 53, 90]:

- отличие истинной сенсибилизации (первичной, видоспецифической) от перекрестной реактивности между аллергенами у полисенсибилизированных пациентов;
- оценка рисков возникновения острых системных (анафилаксия) или местных аллергических реакций;
- прогнозирование формирования толерантности или перехода аллергии в персистирующую форму;
- определение причинно-значимых аллергенов для подбора аллергенспецифической иммунотерапии и прогноз ее эффективности;

- мониторинг и контроль результатов проводимой терапии.

Возможность оценить вероятность развития тяжелых аллергических реакций с помощью выявления молекул «низкого» и «высокого риска» может стать ключом к решению одной из глобальных проблем мирового здравоохранения – увеличения смертности от анафилаксии. Согласно данным ряда крупных международных исследований, представленных в руководстве по аллергологии (World Allergy Organization anaphylaxis guidelines 2015) частота эпизодов анафилаксии составляет 30-950 случаев на 100 000 человек в год. Основными триггерными факторами в развитии тяжелых аллергических реакций являются: пища, лекарственные препараты, жалящие насекомые и латекс [124]. Благодаря изучению компонентного состава аллергенов и профилей сенсибилизации пациентов были получены данные о влиянии фенотипов на тяжесть аллергических реакций, которые в дальнейшем будут учтены при идентификации превентивных мер развития анафилаксии [123].

Таблица 1. Молекулы пищевых аллергенов высокого и низкого риска по развитию анафилаксии [53, 90].

Источник	**Высокий риск**	**Низкий риск**
Арахис	Ara h1, 2, 3, 6, 9	Ara h8, профилин, CCD
Лесной орех	Cor a8, 9, 14	Профилин, CCD
Грецкий орех	Jug r1, 2, 3	Профилин, CCD
Соя	Gly m5, 6 (4)	Профилин, CCD
Фрукты семейства розоцветные	Pru p3, Mal d3	Pru p1, Mal d1, профилин, CCD
Пшеница	Tri a14, Tri a19	Профилин, CCD

Анализ профилей сенсибилизации пациентов с аллергией на арахис показал, что выявление sIgE к запасным белкам - Ara h1, 2, 3, 6, 9 ассоциировано с системными реакциями. Напротив, наличие в профиле сенсибилизации только к

компоненту Ara h8 (белок PR 10 и гомолог Bet v1) связано с более слабыми или локальными симптомами [71, 39].

У пациентов с аллергией на сою, имеющих сенсибилизацию к компонентам Gly m5 и/ или Gly m6 часто наблюдаются тяжелые аллергические реакции, при этом моносенсибилизация к компоненту Gly m 4 (белок PR 10) ассоциирована с локальными реакциями в виде ОАС [76]. Однако, Kosma P. с соавт. было показано, что употребление больших количеств слабо обработанных соевых продуктов пациентами с чувствительностью к Gly m4, при наличии аллергии к пыльце березы, влечет развитие тяжелых аллергических реакций [82].

В ходе наблюдения за пациентами с аллергией к лесному ореху было выявлено, что сенсибилизация к компоненту Cor a 1 (PR-10) связана с локальными реакциями, в то время как Cor a8 (липид-транспортный протеин - LTP) и запасные белки Cor a9 и Cor a14 являются маркерами системных реакций [88].

При изучении фенотипов пациентов с аллергией на грецкий орех была установлена связь развития тяжелых аллергических реакций с наличием в профиле sIgE антител к запасным белкам (Jug r1, Jug r2) или LTP (Jug r3), при этом пациенты чувствительные к профилину или CCD грецкого ореха отмечали только местные оральные симптомы или отсутствие проявлений [53].

Интересные наблюдения были сделаны Ebisawa M. с соавт., изучавшими клинические особенности аллергических реакций на различные компоненты аллергена пшеницы. В результате исследования группа ученых отметила, что наличие сенсибилизации к ω-5-глиадину (Tri a19) у детей является фактором риска развития немедленных аллергических реакций, выявление же антител к данному компоненту у взрослых является маркером развития системных реакций, вызванных физическими нагрузками [62].

У пациентов с пищевой аллергией на яблоки, персики и другие косточковые при молекулярном обследовании, как правило, выявляется сенсибилизация к аллергенам белков PR-10 (Mal d1 яблока, Pru p1 персика) или профилинам (Pru

p4) чувствительным к нагреванию, что объясняет частое развитие у данных лиц местных оральных реакций. Однако наличие сенсибилизации к LTP персика (Pru p3), типичной для средиземноморского региона, в ряде случаев было ассоциировано с развитием тяжелых аллергических реакций, усиленных влиянием физических упражнений или приемом лекарственных препаратов [105, 117].

Согласно данным, изложенным в руководстве Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (Molecular allergology user's guide. EACCI 2016), сенсибилизация к белкам коровьего молока (БКМ) одна из самых частых аллергий у детей во всем мире [90]. По результатам эпидемиологических исследований, распространенность аллергии к БКМ в западных странах колеблется от 0,5 до 7,5% [97-101]. Протеины коровьего молока имеют высокую гомологию аминокислотной последовательности (>80%) с протеинами молока коз и овец, что обуславливает клинически значимую перекрестную реактивность (>90%) между данными видами продуктов. Низкая перекрестная реактивность БКМ (<5%) была отмечена в отношении молока осла и верблюда [114]. За исключением бета-лактоглобулина, все белки, содержащиеся в коровьем молоке, также присутствуют в женском грудном молоке. Казеин (Bos d8) и бета-лактоглобулин (Bos d5) являются основными аллергенными белками (sIgE к данным протеинам выявляются более чем у 50% пациентов с аллергией к БКМ) и обуславливают наличие персистирующей аллергии на молоко, включая кипяченое. Выявление чувствительности к другим компонентам молока (например, альфа-лактоглобулину (Bos d4), бычьему альбумину (Bos d6) или бычьему иммуноглобулину (Bos d7)), при отсутствии сенсибилизации к главным протеинам, свидетельствует о переносимости выпечки с добавлением молока и возможном развитии толерантности [57, 107].

Помимо аллергии к БКМ высокую распространенность среди детской популяции получила аллергия к куриному яйцу [90]. Куриные яйца являются повсеместной пищей, употребляемой населением большинства частей мира. На сегодняшний день, благодаря внедрению МА, изучены четыре компонента яйца: овомукоид (Gal d1); овальбумин (Gal d2); кональбумин (Gal d3) и лизоцим (Gal

d4). Проведенные исследования показали, что выявление высоких титров sIgE к Gal d1 указывают на риск развития постоянной аллергии на яйца, в том числе, и термически обработанные. Дети с наличием IgE к Gal d1 превышающим уровень 1,46 кЕ/л имеют в 11 раз выше риск развития анафилаксии к яйцам, и продуктам их содержащим [108]. Наличие сенсибилизации к аллергенам Gal d 2, Gal d3, Gal d4, при отрицательных или низких значениях IgE к компоненту Gal d1, считается маркером развития реакций только на сырые яйца [97].

Еще одним клинически значимым аллергеном, входящим в «большую восьмерку» аллергенных продуктов, является рыба. Наиболее высокая распространенность (до 10 %) аллергии на рыбу среди детского населения была отмечена в странах с протяженной береговой линией и чуть ниже (до 3 %) в регионах с рыбоперерабатывающей промышленностью. У взрослых сенсибилизация происходит не только после употребления рыбы, но также описаны случаи профессиональной астмы рыболовов и работников промышленных хозяйств (7-36%), связанной с непосредственным контактом кожи или вдыханием водяного пара во время обработки рыб [144]. Несмотря на широкое биоразнообразие (более 30 000 отдельных видов рыб) детальный анализ молекул был проведен только в отношении наиболее часто употребляемых видов рыб в Европе, таких как карп, треска, лосось, форель и тунец. Мажорные аллергены рыб, выявляемые у 70-95% пациентов – парвальбумины (например, Gal c1 и Cyp c1), стабильны к действию температуры и ферментов желудочного сока, а также отличаются высокой степенью перекрестной реактивности [104, 85].

Отдельного внимания заслуживают млекопитающие, составляющие 60% европейских и американских домашних хозяйств, аллергены которых также могут стать причиной развития бронхиальной астмы или аллергического ринита [81, 145].

Анализ полученных данных проведенного молекулярного тестирования пациентов чувствительных к аллергенам кошки показал, что высокий уровень sIgE к компоненту Fel d1 ассоциирован с развитием бронхиальной астмы. Nordlund B. с соавт. в 2012 г. опубликовали результаты обследования шведских

школьников, страдающих бронхиальной астмой. Как выяснилось, присутствие в профиле сенсибилизации антител к трем и более компонентам животного происхождения – липокалину (Edu c1, Fel d4, Mus m1, Can f 1, 2), серотоглобину (Fel d 1), калликреину (Can f 5) ассоциировано с тяжелыми формами бронхиальной астмы у детей [100].

Согласно консенсусному документу по диагностике аллергии на основе молекулярных тест-систем (WAO - ARIA - GA²LEN 2013), определение высоких значений sIgE к аллергокомпонентам клещей Dermatophagoides - Der p1, 2, 5 ассоциировано с развитием бронхиальной астмы [53]. Сочетание в профиле сенсибилизации к компонентам Der p1, 2, и 23 у детей до 1 года можно рассматривать как предиктор развития «атопического марша» в будущем (Molecular allergology user,s guide EACCI 2016) [90].

Молекулярная аллергодианостика при аллергии к пыльце березы

Внедрение в практику врачей-аллергологов молекулярной аллергодиагностики (МА) значительно расширило знания о возникновении перекрестных реакций [53]. Так, наиболее частое сочетание ОАС с сенсибилизацией к пыльце березы объясняется присутствием в экстракте пыльцы березы группы пыльцевых аллергенов - мажорного аллергенного белка (Bet v1), а также минорных аллергенных молекул: Bet v2 (профилин), Bet v6 (изофлавон редуктаза) и др.[63].

Специфические IgE к Bet v1 выявляются более чем у 95% пациентов, чувствительных к пыльце березы. Данный аллерген принадлежит к белковому семейству PR-10, представители которого могут быть найдены во многих растительных продуктах и являются доминантными при пищевых аллергических реакциях, ассоциированных с пыльцой [51]. Перекрестная реактивность Bet v1 обусловлена высокой гомологией аминокислотной последовательности у растений различных таксономических групп. Bet v1 гомологичные аллергены широко представлены в пыльце деревьев порядка Букоцветные (семейства Березовые, Ореховые и Буковые: например, Car b1 – аллерген пыльцы граба, Cor a1 –аллерген орешника и др.). Высокое содержание гомологов Bet v1 отмечено в

плодах растений семейства Розоцветные, (например, в яблоке, Mal d1; груше, Pyr c1; персике, Pru p1; черешне, Pru av1; Бобовые (например, в сое, Gly m4; арахисе, Ara h8); Зонтичные (в сельдерее, Api g1.01) и др. [51, 50, 120].

Антитела к минорным аллергенам - Bet v2 (профилин), Bet v6 (изофлавон редуктаза), Bet v7 (циклофилин), Bet v8 (пектин метилэстераза) определяются у 10-32% пациентов, реагирующих на пыльцу березы. Структурный белок Bet v2 (профилин) обладает высокой степенью гомологии с аллергенами пыльцы многих растений, например, полыни (Art v4), тимофеевки (Phi p12), оливы (Ole e2), подсолнечника (Hel a2), а также с аллергенами пищевых продуктов растительного происхождения: лесной орех (Cor a2), морковь (Dau c4), яблоко (Mal d1), персик (Pru p1) и др. Перекрестные реакции между компонентными аллергенами березы (Bet v1, Bet v2 или Bet v4) и структурно связанными с ними аллергенами экзотических фруктов (киви, личи) могут стать причиной тяжелых аллергических реакций уже после первого употребления продукта [50, 120].

Ввиду многообразия форм перекрестных реакций у пациентов с поллинозом значимым вспомогательным инструментом в точной постановке диагноза, правильном подборе терапии, а также прогнозе ее эффективности является определение профилей сенсибилизации с помощью применения МА [30, 22].

1.4. Аллергенспецифическая иммунотерапия

Предпосылки АСИТ

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) известна в клинической практике уже более 100 лет. Этот метод лечения впервые применили два английских врача Noon и Freeman, показав лечебный эффект подкожного введения экстрактов пыльцы трав пациентам с сенной лихорадкой [64, 99]. Историческим фоном появления АСИТ явился прогресс в мировой медицине связанный с описанием клинических состояний, которые в настоящее время известны как проявления IgE-зависимых реакций. Важными работами также стали труды выдающихся ученых 80-х гг. XIX в. - J.Bostock, M. Wyman, C.H. Blackley о сенной лихорадке и причинах ее возникновения [48]; описание

развития анафилактических реакций F. Magendie [143]; метод дробного введения сывороток A. Besredko [46] и др.

Механизмы АСИТ

На современном этапе развития аллергологии АСИТ рассматривают как модель персонализированной (прецизионной) медицины, ставшую одним из основных методов патогенетического лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний [54]. АСИТ может быть терапией выбора у детей старше 5 лет, подростков и взрослых, в лечении сезонной или круглогодичной аллергии. Аллергенспецифическая иммунотерапия заключается во введении в организм возрастающих доз причинно-значимого аллергена, ответственного за клинические симптомы заболевания у конкретного пациента [18, 33].

АСИТ направлена на сокращение или полное исчезновение клинических проявлений при естественной экспозиции аллергена. Эффективность АСИТ выражается в уменьшении продолжительности обострения, снижении потребности в медикаментах как базисной, так и симптоматической терапии. Проведение АСИТ способствует предотвращению расширения спектра сенсибилизации к аллергенам, а также позволяет предупредить трансформацию АР в БА. Данные эффекты обусловлены действием АСИТ, которое распространяется на все звенья аллергического процесса:

- влияет на эффекторные клетки (тучные клетки) ранней фазы и на клетки, участвующие в поздней фазе аллергического ответа;
- тормозит не только аллергенспецифические реакции, но также угнетает неспецифическую тканевую гиперреактивность;
- подавляет миграцию эффекторных клеток в зону аллергического воспаления, способствуя генерации регулирующих Т-лимфоцитов и индукции иммунологической толерантности [18, 33].

Стандартизация препаратов для проведения АСИТ

Однако имеются факторы, которые могут препятствовать клинической эффективности АСИТ. Некоторые из них непосредственно связаны с биологической активностью лечебных аллергенов, которые обуславливают аллергенную активность препарата для АСИТ. Разница во времени и месте сбора сырья, а также вариабельность композиции и концентрации аллергена в природных аллергенных источниках приводят к значительным отличиям диагностических и лечебных экстрактов из различных партий или от разных производителей [33, 56]. Сгладить природные вариации и обеспечить стабильность иммунологической активности препарата помогает процесс стандартизации.

На сегодняшний день не существует универсальной системы стандартизации. В России за стандартизацию, чистоту и контроль качества аллергенных экстрактов ответственен ФГБУ «НЦ экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ. Отечественные аллергены стандартизируют по содержанию в препарате единиц белкового азота (PNU). Аллергенную активность препаратов устанавливают исходя из результатов кожного тестирования, проводимого на пациентах, чувствительных к данному аллергену. Существенным недостатком метода является отсутствие количественной оценки мажорного аллергена в аллергенном экстракте и его аллергенной активности. В США стандартизацию проводят по аллергенным единицам (Allergy Units (AU)), разработанным Turkeltaub в лаборатории FDA. Система основана на кожной реакции пациента in vivo на внутрикожное титрование аллергена, выраженной в суммарном диаметре эритемы (мм). В Европе стандартизацию осуществляют с помощью биологических единиц (Biological Units (BU)), благодаря которым можно измерять дозу аллергена в биоэквивалентных единицах, рассчитанных по кожной реации больного на раствор гистамина в дозе 10 мг/мл. Примером стандартизации аллергенов в BU является использование индекса реактивности [18, 33].

Современные технологии клонирования молекул аллергенов, позволяют получать индивидуальные рекомбинантные белки, как для диагностики, так и для

терапии, имеющие аллергенную активность сравнимую с соответствующими природными белковыми аллергенами [90].

Методы АСИТ

Схема проведения АСИТ включает два этапа: набор максимальной терапевтической дозы и поддерживающую терапию.

В зависимости от причинно-значимого фактора заболевания и выбора препарата схема АСИТ может быть: предсезонной, предсезонно-сезонной и круглогодичной.

Выделяют два основных пути введения лечебных аллергенов: инъекционный (подкожное введение аллергена в область плеча) и неинъекционный (сублингвальный – введенее аллергена в подъязычную область или пероральный – проглатывание аллергена) [33]. В стадии активного изучения также находятся накожный (эпикутанный) и внутрилимфатический (интранодулярный) пути введения аллергенов [55, 139]. Парентеральный способ введения АСИТ является классическим, однако за последние два десятилетия приоритетным подходом становится подъязычное применение экстрактов, особенно в детской практике [43]. Данное обстоятельство связано с опасениями в отношении безопасности подкожного способа АСИТ, из-за зарегистрированных в 1980-е годы побочных реакций с летальным исходом, а также с трудностями в соблюдении режима инъекций [33]. Современные стратегии направлены на получение рекомбинантных иммунодоминантных пептидов для накожного/внутрикожного применения с целью уменьшения риска развития анафилаксии при сохраняющейся возможности формирования толерантности к аллергену [33, 90].

Рекомендованная продолжительность АСИТ составляет от 3-х до 5-ти лет как при подкожной иммунотерапии (ПКИТ), так и при сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) [33]. Данные проспективных исследований эффективности ПКИТ и СЛИТ свидетельствуют, что проведение АСИТ в течение 3-х лет приводит к стойкой ремиссии симптомов, сохраняющейся и по окончании лечения до 7 - 8 лет [61, 60, 86].

Лечебные формы аллергенных экстрактов

В настоящее время существует несколько основных лечебных форм аллергенов:

- водно-солевые экстракты аллергенов для подкожной АСИТ;
- аллергены, адсорбированные на суспензии гидроокиси алюминия и фосфата кальция, для подкожной АСИТ;
- аллергоиды, полученные в результате карбамилирования или полимеризации аллергена формальдегидом;
- аллергены для сублингвальной АСИТ.

Особенности АСИТ у пациентов с поллинозом

У большинства пациентов с поллинозом по данным кожного и иммунологического обследований часто выявляется полисенсибилизация к аллергенам пыльцы деревьев или трав [6]. Однако клиническое значение имеет чувствительность далеко не ко всем аллергенам, поскольку положительные результаты могут быть обусловлены присутствием в диагностических экстрактах перекрестно-реактивных пептидов [53]. Примером служит выявление положительной реакции к аллергену пыльцы березы при проведении кожного тестирования у пациентов с первичной сенсибилизацией к травам [135]. Объяснением этому является содержание в используемом экстракте березы профилина (Bet v2), имеющего схожесть с профилинами трав (Phl p12). Отсутствие стандартизованного подхода и четкого алгоритма в лечении таких пациентов часто приводит к трудностям в выборе аллергенов для проведения терапии. Применение диагностических тестов на основе рекомбинантных или очищенных белков позволяет разграничить первичную сенсибилизацию и перекрестную реактивность, предоставляет информацию об аллергическом профиле пациента, помогая в выборе препарата для АСИТ [53, 90].

Также предметом постоянных обсуждений является вопрос эффективности проведения АСИТ монопрепаратом или смесью лечебных аллергенов у пациентов с множественной сенсибилизацией. Из-за протеолитической активности бытовых и эпидермальных аллергенов по отношению к пыльцевым, предпочтение в выборе

следует отдавать одному аллергену или группе родственных аллергенов, что подтверждается данными двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Кроме того, с добавлением в смесь последующих аллергенов уменьшается концентрация каждого аллергена по отдельности, что увеличивает продолжительность терапии для достижения необходимой суммарной дозы [33]. Альтернативным является введение нескольких аллергенных экстрактов в разное время в течение дня при СЛИТ или в разные места для инъекций при ПКИТ [52].

АСИТ при перекрестной пищевой аллергии

На сегодняшний день литературные источники располагают спорными данными об эффективности десенситизации к пищевым продуктам [106, 122, 9]. За последние несколько лет был проведен ряд исследований по применению различных методов АСИТ для лечения IgE-опосредованной ПА, включая подкожные, пероральные и эпикутанные пути введения. Однако результаты, полученные в ходе применения вышеуказанных подходов, продемонстрировали неоднозначную эффективность и высокий риск развития побочных реакций, вследствие чего в настоящее время считаются экспериментальными [122].

В виду высокой структурной гомологии перекрестно-реактивных эпитопов пыльцы и некоторых фруктов, и овощей эффект в отношении ОАС у пациентов с сезонной аллергией может быть достигнут в результате проведения АСИТ пыльцевыми аллергенами [78].

Первая попытка проверить данное предположение была совершена C. Moller в 1989г. Исследователь сравнил подкожную и пероральную иммунотерапию (ОИТ) с плацебо у 72 детей, имеющих тяжелые проявления риноконъюнктивита и аллергические реакции на фрукты, обусловленные первичной сенсибилизацией к пыльце березы. В результате исследования положительный эффект был достигнут только в отношении респираторных симптомов у пациентов получавших ПКИТ. Эффективность в отношении симптомов перекрестной ПА от ПКИТ и ОИТ (у 42 и 14 пациентов соответственно) отсутствовала, что совпадало с результатами полученными после применения плацебо (у 16 пациентов) [95]. Однако в 1995 г. D. Herrmann с соавт. описали положительные исходы проведения ПКИТ

экстактом пыльцы березы у 20 пациентов с симптомами весеннего поллиноза и проявлениями ОАС, 56% из которых развили толерантность к яблокам после трех лет терапии [74]. В 1998г. R. Asero сообщил результаты исследования 49 пациентов с проявлениями перекрестной ПА на яблоки, показавших значительное снижение и в некоторых случаях полное исчезновение симптомов после 1 года АСИТ экстрактом пыльцы березы [40]. Аналогичные результаты исследования были описаны в 2002г. M. Modzynski с соавт., у 27 пациентов получавших ПКИТ экстрактом пыльцы березы, у 59% из которых было отмечено значительное уменьшение, а у 22% полное исчезновение симптомов ОАС после двух-трех лет терапии. Однако корреляции между уменьшением клинических симптомов и снижением уровней sIgE и кожной реактивности при проведении повторной in vivo и in vitro диагностики у данных пациентов, выявлено не было [94].

В 2004г. Bolhar с соавт. впервые была проведена двойная слепая провокационная пищевая проба для оценки эффективности применения АСИТ пыльцевыми аллергенами у пациентов с перекрестной аллергией на яблоки. Из 13 пациентов у 9 был получен положительный эффект, у 3 симптомы сохранились [47].

В 2008г. группой ученых из Германии были опубликованы данные исследования, демонстрирующие эффективность сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии аллергеном пыльцы березы 65,7% у пациентов с ОАС, получавших терапию в течение 12 месяцев. По окончании исследования было высказано мнение, что СЛИТ, применяющаяся непосредственно на слизистую оболочку полости рта, на участок реакции ОАС, может обладать дополнительными преимуществами над ПКИТ [44].

В 2011г. итальянские аллергологи описали результаты рандомизированного исследования по оценки эффективности ПКИТ и СЛИТ у пациентов с симптомами весеннего поллиноза и перекрестной ПА на яблоки. Из 40 больных полная толерантность была отмечена у 25% и 14% пациентов, получавших ПКИТ и СЛИТ соответственно. У 37% и 28% было выявлено увеличение порога чувствительности при проведении провокационной пищевой пробы [91].

Некоторыми авторами также высказано мнение о необходимости применения более высоких дозировок АСИТ для формирования оральной толерантности, нежели схемы дозирования, использующиеся для лечения риноконъюнктивального синдрома и сезонной БА [41].

Также, в настоящее время, активно развивающимся направлением в терапии аллергических заболеваний является разработка препаратов для АСИТ на основе нативных или рекомбинантных аллергенных молекул [127, 59]. Однако, результаты проведенных исследований с применением новых технологий, пока не демонстрируют значимого превосходства над АСИТ экстрактами пыльцы. В двойном слепом плацебо-контролируемом испытании 138 пациентов с сенсибилизацией к пыльце березы и перекрестной ПА на сою, проведение АСИТ препаратом на основе компонентного белка Bet v1 индуцировало значительные иммуногенные эффекты. Тем не менее, данные полученные по клинической эффективности не были статистически значимыми [125].

Проведенный обобщенный анализ результатов исследований применения АСИТ пыльцевыми аллергенами у пациентов с перекрестными реакциями на продукты растительного происхождения подтверждает эффективность и безопасность рассматриваемого метода. Однако, нерешенные вопросы, касающиеся оптимальных схем дозирования, продолжительности проведения терапии, а также длительности полученного эффекта, делают необходимым проведение дополнительных испытаний для накопления знаний и повышения эффективности противоаллергической терапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – профессор, д.м.н. А.П. Фисенко) в отделе профилактической педиатрии (зав. отделом – д.м.н. С.Г. Макарова).

Проведение исследования одобрено Локальным независимым этическим комитетом ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (протокол № 06-16 от 08.06. 2016 г.).

Продолжительность исследования составила 30 месяцев (с января 2015 г. по июнь 2017 г.).

2.1. Материалы исследования

В исследование включено 169 детей: 57 девочек (33,73%) и 112 мальчиков (66,27%) в возрасте от 5 до 17 лет. Гендерное распределение девочек к мальчикам составило 1:2.

Критерии включения пациента в исследование

- установленный на основании клинико-лабораторного и инструментального обследований и подтверждённый согласно существующим международным критериям (GINA 2014–2018 гг.), а также клиническим рекомендациям Союза педиатров России [19,70] диагноз сезонного аллергического риноконъюнктивита (АРК) в стадии ремиссии, с или без БА;
- наличие клинических симптомов перекрестной ПА к продуктам растительного происхождения (яблоко, груша, косточковые фрукты, картофель, морковь, сельдерей, олива, лесной орех);
- продолжительность болезни не менее 2 лет;
- дети в возрасте 5-17 лет обоих полов;

• наличие сенсибилизации к аллергену пыльцы березы, подтвержденной in vitro диагностикой;

• потребность в симптоматической терапии в сезон цветения причинно-значимых растений;

• подписанное информированное согласие представителем пациента или самим пациентом (в возрасте старше 14 лет) на участие в исследовании.

Критерии не включения пациента в исследование

• наличие серьезных хронических заболеваний: тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты, онкологические заболевания в любой стадии развития, тяжелые психические расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании эпинефрина (адреналина), тяжелая форма бронхиальной астмы, неконтролируемая фармакотерапией;

• беременность;

• не IgE-опостредованная форма аллергии;

• отсутствие готовности к сотрудничеству с врачом-исследователем. Низкая комплаентность.

Критерии исключения пациента из исследования

• желание родителей/законных представителей пациента и/или самого пациента прекратить участие в исследовании;

• низкая приверженность и несоблюдение пациентом схемы назначенного лечения.

Был составлен и подготовлен информационный листок, содержащий подробную информацию о целях, методах и продолжительности исследования. Также было разработано информированное согласие на участие пациента в исследовании и обработку его персональных данных. Представитель пациента или сам пациент (в возрасте старше 14 лет) подписывал два экземпляра «Информации для пациента с формой информированного согласия пациента», один из которых выдавался на руки.

2.2. Дизайн исследования

Исследование включало три обязательных визита пациента. Также проводилось постоянное телефонное мониторирование для контроля состояния ребенка, при необходимости осуществлялись промежуточные визиты.

Пациент или представитель пациента (для детей, не достигших 14 лет) вносил исходные данные в индивидуальную информационно-регистрационную карту (ИРК), включающую следующие разделы:

• персональные данные (уникальный код пациента; пол, возраст, контактная информация с указанием места регистрации);

• сведения о заболевании (дата установления первых проявлений и длительность заболевания на момент обращения, характер проявлений)

• наследственность и сопутствующая аллергическая патология (наследственность по аллергическим заболеваниям; другие аллергические болезни)

• результаты исследований (данные кожных скарификационных проб; уровни сенсибилизации к экстракту аллергена пыльцы березы, перекрестным пищевым аллергенам растительного происхождения и рекомбинантным компонентам пыльцы березы; показатели ФВД у пациентов с симптомами БА);

• объем лекарственной терапии (фармакотерапия в сезон цветения причинно-значимых растений до обращения и после 1 и 2 курсов иммунотерапии);

• визиты (регистрация жалоб, клинических проявлений, объем лекарственной терапии (оценочная шкала EAACI, схема А.Д. Адо, балльная шкала для оценки проявлений перекрестной ПА);

• сведения о любых нежелательных явлениях на фоне иммунотерапии (раздел заполнялся после проведения СЛИТ).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

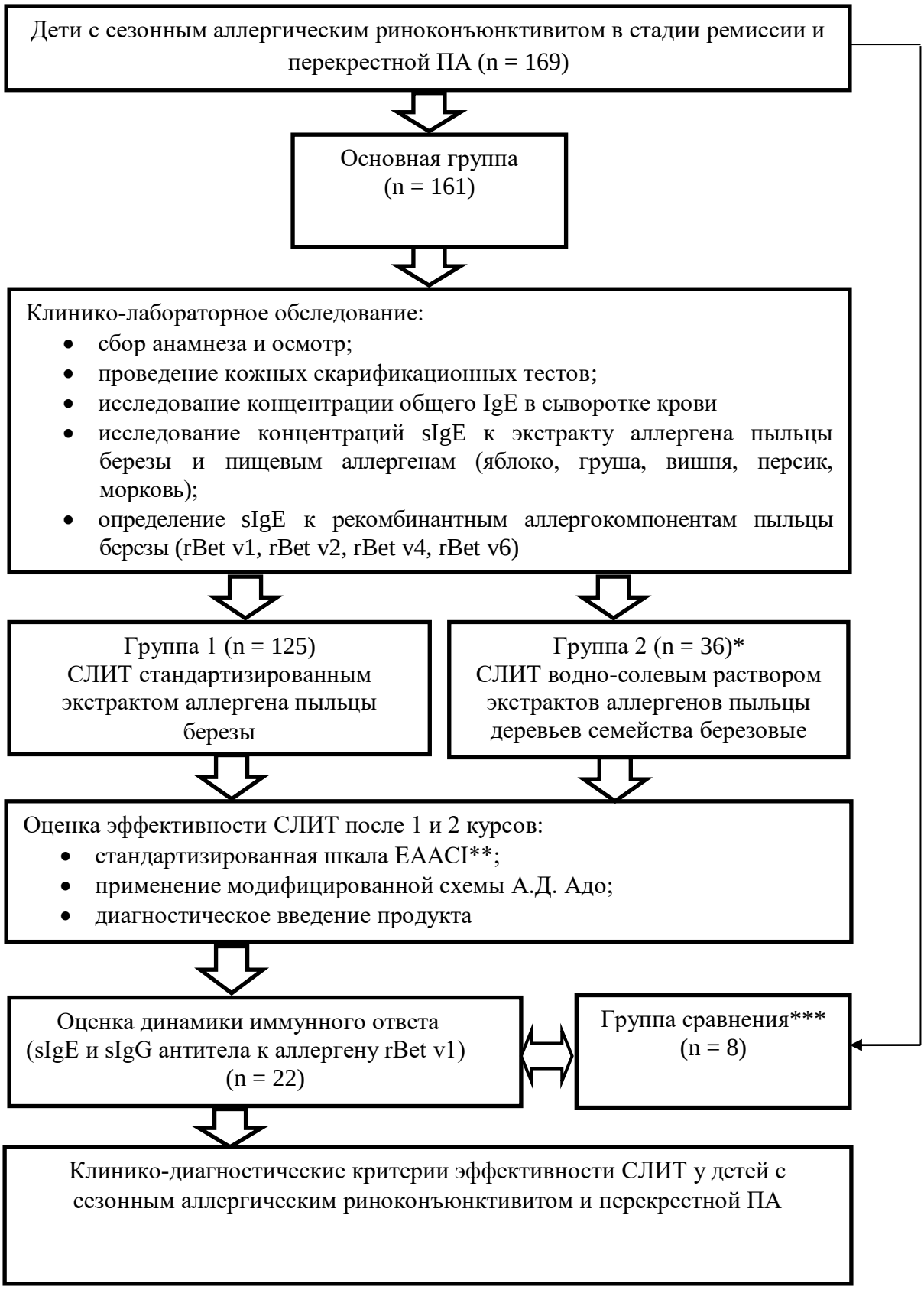


Рисунок 1. Дизайн исследования

*По этическим соображениям, в процессе исследования, набор пациентов в группу 2 был приостановлен в связи с низкой эффективностью СЛИТ водно-солевым раствором экстрактов

аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые в отношении симптомов перекрестной ПА после 1 курса иммунотерапии.

**Стандартизированная шкала EAACI (Европейская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов) по оценке выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов и потребности в медикаментозной терапии.

*** 8 детей, не вошедшие в основное исследование из-за отказа родителей от проведения СЛИТ, в дальнейшем были включены в исследование в качестве группы сравнения для оценки влияния СЛИТ на иммунные показатели.

Обязательное клинико-лабораторное обследование включало проведение кожного тестирования, а также определение концентраций sIgE к экстракту аллергена пыльцы березы и перекрестным пищевым аллергенам растительного происхождения (яблоко, груша, вишня, персик, морковь) и определение sIgE к рекомбинантным аллергокомпонентам пыльцы березы (rBet v1, rBet v2, rBet v4, rBet v6).

Дети 1 группы (n=125) получали терапию стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы. Дети 2 группы (n=36) - водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые. После окончания первого и второго курсов терапии производилась оценка эффективности СЛИТ. В отношении симптомов поллиноза эффективность терапии оценивали по определению среднего балла выраженности симптомов РКС в соответствии с рекомендациями Европейской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов, а также по модифицированной схеме А.Д. Адо. Оценку формирования пищевой толерантности осуществляли с помощью диагностического введения ранее непереносимого растительного продукта.

На втором и третьем визитах (через 12 и 24 месяца соответственно) пациент или представитель пациента повторно вносил данные в ИРК с учетом изменений в клиническом течении основного заболевания. Назначался следующий курс СЛИТ.

Группа сравнения (n=8) - дети, изначально отобранные в исследование, но не вошедшие в него, из-за отказа родителей от проведения СЛИТ, в дальнейшем

включенные в исследование в качестве группы сравнения для оценки влияния СЛИТ на иммунные показатели.

2.3. Методы исследования

1. Клинические методы исследования включали сбор жалоб, данных анамнеза и физикальное обследование.

Сбор жалоб представлял собой анализ классических симптомов аллергического ринита [23, 109, 19] (зуд полости носа, чихание, ринорея, назальная обструкция), аллергического конъюнктивита [13, 19] (зуд/покраснение глаз, слезотечение), бронхиальной астмы [23, 13] (эпизоды одышки, свистящие хрипы, кашель, усиливающийся в ночные или утренние часы, стеснение в грудной клетке) и пищевой аллергии [20] (зуд, легкий отек ротовой полости, сыпь на коже, крапивница и др.).

При сборе анамнеза уточняли наличие наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям, частоту, продолжительность, выраженность симптомов, сезонность проявлений, ответ на проводимую терапию, наличие других аллергических болезней [19, 13].

Физикальное обследование состояло из комплекса общепринятых медицинских диагностических методик: измерение роста и массы тела, осмотр слизистых оболочек и кожных покровов, перкуссия и аускультация грудной клетки, пальпация живота. Для уточнения диагноза АР и в качестве дифференциальной диагностики всем пациентам, в обязательном порядке, была проведена риноскопия (осмотр носовых ходов и слизистой оболочки полости носа, секрета, носовых раковин и перегородки) [23, 19].

2. Лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови (с лейкоцитарной формулой) и общий анализ мочи. Сенсибилизацию к причинно-значимым аллергенам определяли по результатам кожного тестирования и с помощью выявления специфических IgE антител в сыворотке крови.

Исследование кожной чувствительности к аллергенам осуществлялось скарификационным методом с применением стандартных пыльцевых, эпидермальных, бытовых и пищевых аллергенов производства НИИ вакцин и

сывороток им. И.М. Мечникова, пыльцевых – производства Ставропольского НИИ вакцин и сывороток.

Оценка результатов in vivo диагностики проводилась спустя 15-20 минут после нанесения скарификационных кожных проб при отсутствии реакции на тест-контрольную жидкость и при наличии положительной пробы на гистамин (таблица 2).

Таблица 2.

Оценка результатов скарификационных кожных проб

Оценка реакции	**Степень выраженности реакции**	**Размер и характер реакции**
Отрицательная	(-)	Отсутствие отличий от контрольных реакций
Сомнительная	(±)	Область эритемы с волдырем в центре диаметром 2 мм и менее
Слабая	(+)	Область эритемы с волдырем в центре диаметром 3 мм
Умеренная	(++)	Эритема с волдырем в центре диаметром 4-5 мм
Выраженная	(+++)	Эритема с волдырем в центре диаметром 6-7 мм
Резко положительная	(++++)	Эритема с волдырем в центре диаметром 8 мм и /или псевдоподия

Исследование концентрации уровня специфических IgE в сыворотке крови к экстракту аллергена пыльцы березы, пищевым перекрестным аллергенам растительного происхождения (яблоко, груша, вишня, персик, морковь), а также к рекомбинантным аллергокомпонентам пыльцы березы (rBet v1, rBet v2, rBet v4, rBet v6) проводилось методом непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP 250 (Швеция).

Значения уровня общего IgE у детей оценивались по стандартам для соответствующих возрастных групп. Для интерпретации результатов исследования

sIgE использовались параметры, разделяющие полученные концентрации на классы сенсибилизации (таблица 3).

Таблица 3.

Оценка уровней сенсибилизации тест-системы ImmunoCAP

Класс сенсибилизации	Концентрация sIgE, kUA/l	Оценка уровня сенсибилизации
0	0,00-0,34	Недетектируемый
I	0,35-0,69	Низкий
II	0,7-3,49	Средний
III	3,5-17,5	Умеренно высокий
IV	17,5 -50	Высокий
V	50 -100	Очень высокий
VI	>100	Предельно высокий

3. Инструментальные методы исследования проводились пациентам с сезонными проявлениями и/или сопутствующим диагнозом БА, включали рентгенографию органов грудной клетки и исследование функции внешнего дыхания, также оценивалась проба с бронходилататорами (ипратропия бромид+фенотерол, сальбутамол).

Исследования показателей функции внешнего дыхания осуществлялись на аппарате «Eutest-2». При оценке учитывались основные параметры: ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких), ПСВ (пиковая скорость выдоха), МОС (максимально объемная скорость в % от ЖЕЛ), ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1 секунду). Нормальными значения считались: для ОФВ1 – более 81%, для МОС 25%, 50%, 75% – более 74%, 72%, 62% соответственно.

Оценка степени тяжести болезни у всех пациентов проводилась согласно существующим международным критериям (GINA 2014–2018 гг.) [70], а также клиническим рекомендациям Союза педиатров России [19].

2.4. Методы лечения

Элиминационный режим и гипоаллергенная диета

С целью снижения аллергенного воздействия на организм всем пациентам были даны рекомендации по соблюдению элиминационного режима, направленные на уменьшение влияния как неспецифических (клещи домашней пыли, аллергены животных, грибки и др.), так и специфических (пыльца деревьев и растений, фитопрепараты, растительные экстракты) факторов, вызывающих аллергическое воспаление [23, 13].

Для снижения гистаминовой нагрузки назначался неспецифический гипоаллергенный рацион, разработанный на основе диеты №5 [10]. В период проведения СЛИТ и цветения причинно-значимых деревьев/растений исключались пищевые продукты, дающие перекрестные аллергические реакции [10, 58] (таблица 4).

Кроме того, на весь период лечения исключалось проведение профилактических прививок и туберкулиновых проб.

Лекарственная терапия

В сезон цветения пациентам назначались пероральные и/или топические антигистаминные препараты 2-го поколения (Н1-АГП) и интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС). Дети с сезонными проявлениями бронхиальной астмы получали лечение средствами базисной (ингаляционные ГКС; антилейкотриеновые препараты; длительно действующие β2-адреномиметики) и симптоматической (короткодействующие β2-адреномиметики) терапии. При появлении симптомов перекрестной пищевой аллергии проводилось лечение пероральными антигистаминными препаратами 2-го поколения и по показаниям назначались местные противовоспалительные препараты (местные глюкокортикостероиды (МГК); МГК с антибактериальными и противогрибковыми свойствами; ингибиторы кальциневрина) и увлажняющие (смягчающие) средства лечебной косметики для терапии атопического дерматита.

Таблица 4.

Перекрестно-реагирущие аллергены деревьев/растений и пищевых продуктов

Аллергены	**Пищевые продукты, вызывающие перекрестные аллергические реакции**
Пыльца деревьев	*Орехи:* лесной орех, грецкий орех, миндаль *Фрукты:* яблоко, груша, персик, абрикос, слива, вишня, киви, клубника *Овощи:* морковь, сельдерей, петрушка, спаржа картофель *Бобовые:* арахис, соя, фасоль, горох
Пыльца дикорастущих	Культурные злаки, мёд, продукты пчеловодства, злаков, щавель
Пыльца сложноцветных	Подсолнечное масло, семечки, халва, арбуз, дыня, артишоки, цикорий, эстрагон, мёд, продукты пчеловодства
Пыльца полыни	Цитрусовые, цикорий, подсолнечное масло, семечки, халва, мед
Пыльца лебеды	Свекла, шпинат, мёд
Пыльца амброзии	Подсолнечное масло, халва, дыня, бананы, мёд

Аллергенспецифическая иммунотерапия

Всем пациентам было проведено два курса АСИТ сублингвальным способом введения. Дети 1 группы (n=125) получали терапию стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы. Дети 2 группы (n=36) - водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые. Проведение исследования было одобрено на заседании ЛНЭК ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Введение начальной дозы аллергена проводили в условиях дневного стационара, после чего пациент находился под наблюдением врача-аллерголога в течение 40-60 минут. Оценивались выраженность и частота местных нежелательных явлений (отек и зуд слизистой оболочки ротовой полости, зуд

периоральной области, отек век, затруднение носового дыхания, ринорея и др.), а также системных реакций (анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм, слабость, боли в животе, тошнота, боли в суставах).

Методика проведения СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы

Стандартизированный экстракт аллергена пыльцы березы - прозрачный раствор от бесцветного до темно-желтого цвета, содержащий натуральный экстракт аллергена пыльцы березы 10 ИР/мл и 300 ИР/мл.

Препарат стандартизирован по индексу реактивности (ИР), при этом дозу аллергена измеряют в биоэквивалентных единицах, рассчитанных по кожной реакции больного на раствор гистамина. При возникновении кожной реакции на скарификационную пробу площадью 38,5 мм2 или диаметром 7 мм экстракту аллергена присваивают значение 100 ИР/мл. Создается эталонный препарат, с которым сравниваются все последующие серии. Такая система стандартизации обеспечивает постоянство аллергенной активности препарата и соответствие указанным дозам из серии к серии.

Терапию начинали за 3 месяца до сезона цветения деревьев и продолжали в течение всего периода палинации.

Набор дозы проводили препаратом концентрации 10 ИР/мл ежедневно, начиная с одного нажатия и постепенно увеличивали до 10 нажатий старым дозатором (одно нажатие соответствовало 0,1 мл препарата) и до 5 нажатий новым дозатором (одно нажатие соответствовало 0,2 мл препарата).

Далее переходили к ежедневному приему препарата концентрации 300 ИР/мл, постепенно увеличивая дозу до максимально переносимой пациентом, в пределах, рекомендованных в инструкции – 8 нажатий старым дозатором и 4 нажатия новым дозатором (таблица 5).

Поддерживающий курс проводили препаратом концентрации 300 ИР/мл в подобранной на первом этапе максимально допустимой для каждого конкретного

пациента дозе - от 4 до 8 нажатий старым дозатором, от 2 до 4 нажатий новым дозатором, ежедневно или 3 раза в неделю.

Таблица 5.

Схема начального курса СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы

Дозатор старого образца		
День	Концентрация препарата	Количество нажатий на дозатор
1	10 ИР/мл (флакон с синей крышкой)	1
2		2
3		4
4		6
5		8
6		10
7	300 ИР/мл (флакон с фиолетовой крышкой)	1
8		2
9		4
10		6
11		8
Дозатор нового образца		
День	Концентрация препарата	Количество нажатий на дозатор
1	10 ИР/мл (флакон с синей крышкой)	1
2		2
3		3
4		4
5		5
6	300 ИР/мл (флакон с фиолетовой крышкой)	1
7		2
8		3
9		4

Методика проведения СЛИТ водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые

Активные действующие вещества аллергенов - водно-солевые экстракты белково-полисахаридных комплексов - 10000 PNU/мл, выделенные из пыльцы деревьев семейства березовые (береза, лещина, ольха) путем экстрагирования в нейтральном фосфатно-солевом буферном растворе.

Стандартизация произведена по содержанию в препарате единиц белкового азота (PNU). PNU (protein nitrogen unit) — международная единица, принятая для выражения концентрации белкового азота в аллергенах, равная содержанию 1x10^-5 мг белкового азота. Данный метод учитывает общее количество белка в экстракте аллергена, не оценивая какая часть экстракта обладает необходимой аллергенной активностью, а какая находится в неактивном состоянии.

Схема проведения СЛИТ включала основной курс (постепенный набор дозы вводимого аллергена в концентрации с 10^{-6} до достижения максимальной терапевтической дозы 10^{-1}) и поддерживающий курс, который заканчивался за 2 недели до периода пыления деревьев (таблица 6) [4].

Таблица 6.

Схема проведения СЛИТ водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев

Разведение аллергена	**Доза аллергена**		**PNU в дозе**
	В мл	**В каплях**	
1:1 000 000	0,1-0,2-0,4-0,6-0,8	2-4-8-12-16	0,001-0,002-0,004-0,006-0,008
1:100 000	0,1-0,2-0,4-0,6-0,8	2-4-8-12-16	0,01-0,02-0,04-0,06-0,08
1:10 000	0,1-0,2-0,4-0,6-0,8	2-4-8-12-16	0,1-0,2-0,4-0,6-0,8
1:1000	0,1-0,2-0,4-0,6-0,8	2-4-8-12-16	1-2-4-6-8
1:100	0,1-0,2-0,3-0,4-0,5-0,6-0,7-0,8	2-4-6-8-10-12-14-16	10-20-30-40-50-60-70-80
1:10	0,1-0,2-0,3-0,4-0,5	2-4-6-8-10	100-200-300-400-500

2.5. Оценка эффективности СЛИТ

Оценка эффективности СЛИТ в отношении клинических проявлений поллиноза была проведена в соответствии с рекомендациями Европейской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов (EAACI) путем определения среднего балла выраженности симптомов риноконъюнктивального синдрома (РКС) и потребности в фармакотерапии, с последующим суммированием полученных результатов [109].

Степень выраженности конъюнктивальных (зуд/гиперемия, слезотечение) и назальных (зуд, чихание, ринорея, заложенность носа) симптомов РКС оценивали по 3х балльной шкале:

- 0 – симптомы отсутствуют (проявлений нет);
- 1 – слабые симптомы (минимальные проявления; легко переносятся);
- 2 – умеренные симптомы (среднетяжелые проявления; терпимые);
- 3 – выраженные симптомы (проявления которые трудно терпеть, ухудшают качество жизни и/или сон (таблица 7)).

Таблица 7.

Оценка эффективности СЛИТ по определению среднего балла выраженности симптомов РКС в соответствии с рекомендациями Европейской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов [109]

Симптомы РКС		**Баллы**
Назальные	Зуд	0 - 3
	Чихание	0 - 3
	Ринорея	0 - 3
	Заложенность	0 - 3
Конъюнктивальные	Зуд/покраснение	0 - 3
	Слезотечение	0 - 3
Средний балл выраженности симптомов (TSS)		**0 - 3**

Оценку ежедневной потребности в лекарственных препаратах также проводили по 3х балльной шкале (таблица 8).

Расчет комбинированной клинико-фармакотерапевтической оценки (CSMS) был основан на суммировании средних баллов выраженности симптомов РКС (TSS) и потребности в лекарственных препаратах (MS): (0 – 3) + (0 – 3) = 0 – 6.

Таблица 8.

Оценка эффективности СЛИТ по определению среднего балла потребности в фармакотерапии в соответствии с рекомендациями Европейской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов [109]

Лекарственные препараты	**Баллы**
Пероральные и/или топические антигистаминные препараты 2-го поколения (Н1-АГП)	1
Интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС) с /или Н1-АГП	2
Системные глюкокортикостероиды с/или без интраназальных ГКС, с/или без Н1-АГП	3
Средний балл потребности в лекарственных препаратах (MS)	**0 - 3**

Также с целью проведения детального анализа эффективности СЛИТ в отношении клинических симптомов поллиноза была применена модифицированная схема А.Д. Адо. Оценка производилась по балльной шкале от 1 до 4, где 4 – отличный эффект (отсутствие симптомов поллиноза и необходимости применения медикаментозной терапии), 3 – хороший (легкие проявления поллиноза, купирующиеся назначением симптоматической терапии), 2 – удовлетворительный (симптомы поллиноза присутствуют, но выраженность их меньше), 1 балл – неудовлетворительный (отсутствие сдвигов в клиническом течении поллиноза) [1].

Оценку клинических проявлений перекрестной ПА проводили с помощью диагностического введения продукта, ранее вызывающего аллергическую реакцию. Была использована авторская шкала по оценки эффективности СЛИТ в отношении симптомов перекрестной ПА у больных поллинозом, разработанная на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Оценка производилась по балльной шкале от 0 до 2, где 0 – отсутствие сдвигов в клиническом течении перекрестной ПА, 1 – существенное уменьшение проявлений перекрестной ПА, симптомы купируются назначением симптоматической терапии

(антигистаминные препараты), 2 – полная регрессия проявлений перекрестной ПА и отсутствие необходимости применения медикаментозной терапии).

При оценке эффективности СЛИТ принимались во внимание данные пыльцевого мониторинга с концентрацией пыльцы березы в воздухе в сезон цветения, предоставленные станцией пыльцевого мониторинга биологического факультета МГУ (обработка к календарям 2017 года – pollen club) [28, 25].

Описание уровней концентрации пыльцы в воздухе проводилось по международной индикации (таблица 9).

Таблица 9.

Международная шкала индикации уровней концентрации пыльцы в воздухе [25]

Уровень пыления	Нет пыльцы	Низкий (1-10 ед/м^3)	Средний (11-100 ед/м^3)	Высокий (101-1000 ед/м^3)	Очень высокий (> 1000 ед/м^3)	Экстра высокий (> 5000 ед/м^3)
Цветовая шкала	серый	зелёный	желтый	оранжевый	бордовый	коричневый

Учитывая, что пики концентрации пыльцы в воздухе в сезоны 2015, 2016 и 2017 годов не имели значимых отличий, сравнение симптомов поллиноза у детей до АСИТ и после 1 и 2 курсов является корректным.

2.6. Статистическая обработка результатов

Статистический анализ и математическая обработка результатов исследования проводились с помощью персонального компьютера с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics v24 и Microsoft Office Excel 2016. Для обработки полученных результатов применялись методы описательной статистики с основными критериями: среднее арифметическое при нормальном распределении, медиана, стандартное отклонение (дисперсия), определение

доверительных интервалов 95%, 99% и 99.9%. Для установления статистической значимости измеряемой величины и различий между двумя величинами применялся непараметрический метод проверки гипотезы с использованием критерия Хи-квадрат. Для случаев с небольшой выборкой построения доверительного интервала использовалась таблица квантилей распределения Стьюдента. Доверительные коэффициенты рассчитывались сегрегированно по типу и результату статистического наблюдения. Статистически значимыми считались измерения между показателями при уровне вероятности $p<0,05$. При уровне вероятности $p<0,01$ – статистическая значимость измерения считалась высокой. При значении $p<0,001$ – равной 99,9%.

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПОЛЛИНОЗОМ И ПЕРЕКРЕСНОЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

3.1. Клиническая характеристика пациентов

В основную группу был включен 161 ребенок: 54 девочки (33,54%) и 107 мальчиков (66,46%) в возрасте от 5 до 17 лет, из них 108 (67,08%) составили дети младшего школьного возраста (5-10 лет) и 53 (32,92%) подростки (11-17 лет). Гендерное распределение девочек к мальчикам соответствовало 1:2.

Все пациенты имели клинические симптомы весеннего поллиноза (ежегодные обострения в апреле-мае, продолжительность болезни не менее 2 лет, потребность в симптоматической терапии в сезон цветения причинно-значимых растений) и перекрестной ПА на один или несколько продуктов растительного происхождения (яблоко, груша, косточковые фрукты, морковь и т.д.).

У преобладающей части детей - 130 (80,75%) первые симптомы поллиноза были отмечены в возрастном периоде 3 - 7 лет. У пациентов с поздним дебютом болезни – 31 человек (19,25%) манифестация клинических проявлений развивалась преимущественно в возрасте 11-12 лет.

Клиническая картина поллиноза была представлена симптомами аллергического ринита (АР), аллергического конъюнктивита (АК) – 161 (100% случав) и сезонной бронхиальной астмой (БА) - 80 (49,69 %). У 4 детей (2,48%) были выявлены аллергические изменения со стороны кожи в виде обострения атопического дерматита (АтД). У всех пациентов отмечалось сочетание клинических форм поллиноза: 78 детей (48,44%) имели проявления АР и АК, у 79 человек (49,06%) диагностировали АР, АК и сезонную БА; у 3 (1,86%) – АР, АК и АтД, у 1 (0,62%) – отмечались проявления АР, АК, сезонной БА и АтД.

Среди пациентов с сезонной БА 46 (57,5%) составляли дети младшего школьного возраста и 34 (42,5%) - подростки. У 57 пациентов (71,25%) первые проявления сезонной БА появились на 3-4 году болезни.

При изучении клинического течения болезни, тяжелая степень сезонного АР встречалась чаще у детей младшего школьного возраста, чем у подростков

(37,03% и 13,20% соответственно), напротив, легкое течение чаще было зарегистрировано у пациентов старшей возрастной группы, нежели, чем у детей до 11 лет и составило 11,32% и 6,48% соответственно.

По данным анамнеза у 96 (59,63%) пациентов первые аллергические реакции на продукты растительного происхождения (яблоко, персик, морковь, картофель и др.) были выявлены до 1 года и клинически проявлялись высыпаниями на коже.

На момент включения в исследование перекрестная ПА у 85 пациентов (52,80%) носила сезонный характер, у 76 (47,20%) – симптомы беспокоили также вне периода цветения причинно-значимых растений. Были выявлены следующие проявления перекрестной ПА: оральный аллергический синдром (ОАС) у 127 пациентов (78,88%), АтД у 38 (23,60%), усиление РКС у 13 (8,07%), отек Квинке у 4 (2,48%), крапивница у 1 (0,62%).

Анализ распределения причинно-значимых пищевых аллергенов, исходя из жалоб и данных анамнеза, показал, что у 133 детей (82,61%) клинические проявления перекрестной ПА были связаны с употреблением яблока, у 58 (36,02%) отмечались реакции на персик, у 41 (25,47%) - вишню, у 22 (13,66%) - морковь, у 21 (13,04%) - сливу, у 20 (12,42%) - абрикос, у 8 (4,97%) - лесной орех, у 3 (1,86%) - картофель. Выявленные по данным жалоб и анамнеза причинно-значимые пищевые аллергены представлены на рисунке 2.

При анализе сопутствующей аллергической патологии у всех пациентов были выявлены сопутствующие аллергические заболевания: у 139 (86,34%) круглогодичный аллергический ринит; у 40 (24,84%) бронхиальная астма; у 26 (16,15%) атопический дерматит; у 2 (1,24%) лекарственная аллергия (рис. 3).

У всех пациентов, вошедших в исследование, был проведен анализ наследственного анамнеза. У 127 детей (78,88%) была выявлена наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям. У 34 пациентов (21,11%) не было родственников, страдающих аллергической патологией.

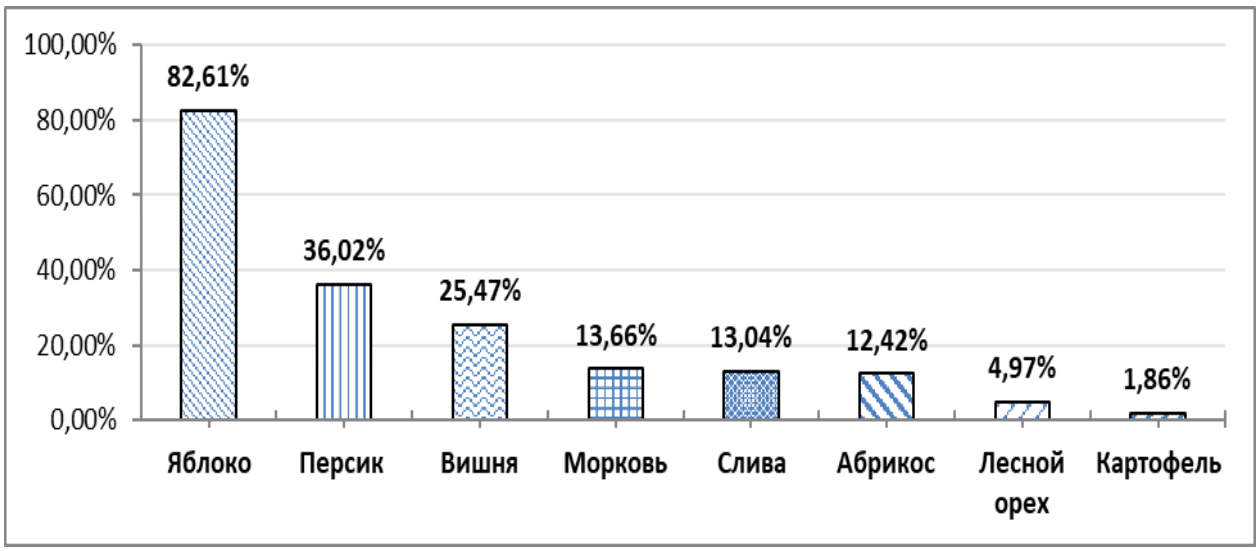


Рисунок 2. Частота клинических перекрестных реакций на отдельные пищевые аллергены растительного происхождения у пациентов, включенных в исследование (n=161)

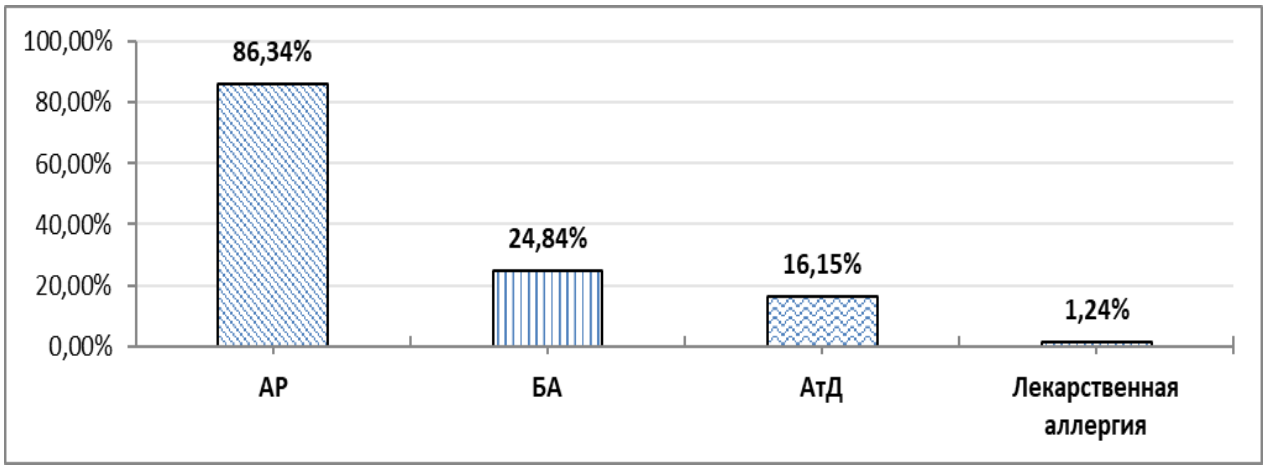


Рисунок 3. Распределение сопутствующих аллергических заболеваний у пациентов, включенных в исследование (n=161)

Следует отметить, что преобладающая часть пациентов – 94 ребенка (53,39%) имели ранний перевод (2-3 месяца) на смешанное или искусственное вскармливание, 27 детей (16,77%) находились на искусственном вскармливании с рождения.

Таким образом, количество пациентов с ранним началом поллиноза (3-7 лет) превышало количество обследованных с дебютом болезни в подростковом периоде (11-12 лет) и составило 80,75% и 19,25% соответственно.

У преобладающей части детей (51,54%) симптомы поллиноза, помимо АР и АК, были представлены сезонной БА (49,06%), АтД (1,86%), сезонной БА и АтД (0,62%).

У 59,63% обследованных развитие аллергических реакций на продукты растительного происхождения предшествовало появлению симптомов поллиноза и клинически проявлялось обострениями АтД.

Перекрестная ПА у большинства пациентов (52.80%) носила сезонный характер. Наиболее часто встречающимся проявлением перекрестной ПА был ОАС (78,88%). Анализ распределения причинно-значимых пищевых аллергенов, исходя из жалоб и данных анамнеза, показал, что на первом месте по распространенности было яблоко (82,61%), на втором (36,02%) персик.

3.2. Анализ сенсибилизации к ключевым причинно-значимым аллергенам

Оценка сенсибилизации и распределения причинно-значимых аллергенов у пациентов проводилась до начала СЛИТ по результатам кожного тестирования и уровню специфических IgE в сыворотке крови.

При анализе данных кожного тестирования у 100% пациентов, страдающих поллинозом в весенний период, было выявлено наличие повышенной чувствительности к аллергенам пыльцы деревьев семейства березовые. У части детей также была сенсибилизация к аллергенам пыльцы дуба, злаковых и сорных трав (таблица 10).

Таблица 10.

Причинно-значимые аллергены по данным кожного тестирования

Количество пациентов, %	Аллерген
100	Береза
98,14	Ольха
95,32	Лещина
74,53	Дуб
86,96	Злаковые травы
73,92	Сорные травы

Анализ данных иммунологического обследования подтвердил наличие специфических IgE к аллергену пыльцы березы у 100% пациентов.

При изучении сенсибилизации пациентов к причинно-значимым перекрестным пищевым аллергенам растительного происхождения была получена следующая частота встречаемости диагностического уровня sIgE: у 125 (77,64%) - к аллергену персика, у 116 (72,05%) - к аллергену яблока, у 109 (67,70%) - к аллергену вишни, у 108 (67,08%) - к аллергену груши, у 92 (57,14%) - к аллергену моркови (рис. 4).

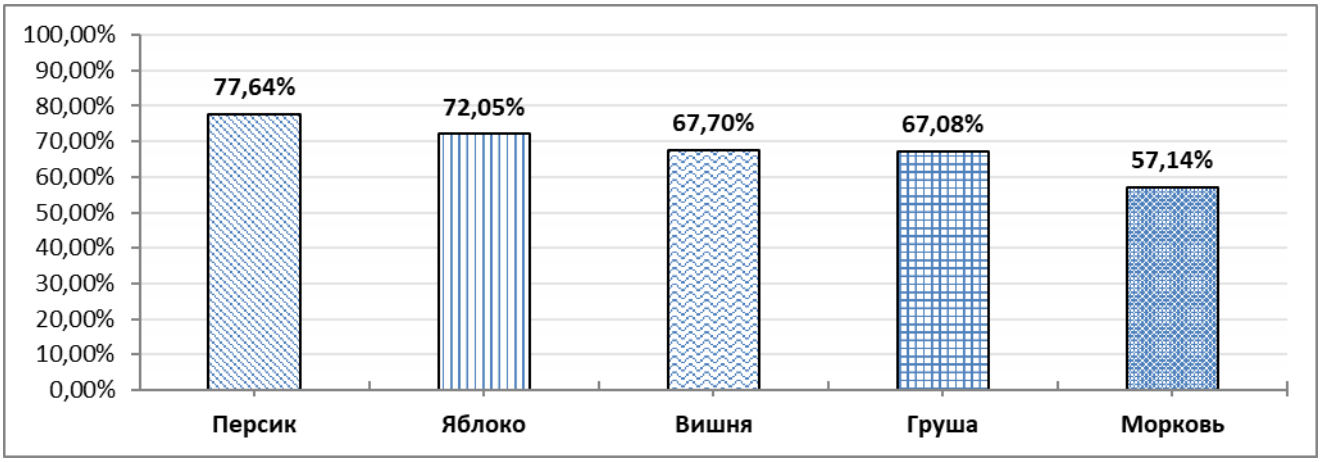


Рисунок 4. Частота выявления специфических IgE к перекрестным пищевым аллергенам растительного происхождения по данным иммунологического анализа крови у пациентов, включенных в исследование (n=161)

В результате проведенного иммунологического обследования были выявлены различия в распределении sIgE к причинно-значимым перекрестным пищевым аллергенам у детей разных возрастных групп. Дети младшего школьного возраста наиболее часто имели сенсибилизацию к аллергену яблока - 87 (80,56%), реже sIgE определялись к аллергену груши -78 (72,22%), персика -75 (69,44%), моркови - 66 (61,11%), вишни - 63 (58,33%). У пациентов 11 лет и старше доминирующим перекрестным пищевым аллергеном был персик - 50 (94,33%), реже сенсибилизация встречалась к аллергену вишни - 46 (86,79%), груши -30 (56,60%), яблока - 29 (54,71%), моркови - 26 (49,06%).

Таким образом, у всех пациентов (100% случаев), вошедших в исследование, имеющих четкий анамнез сезонного аллергического риноконъюнктивита в апреле-мае, определена сенсибилизация (по данным кожного тестирования и иммунологического анализа крови) к аллергену пыльцы березы. Анализ уровней специфических IgE показал, что наиболее часто отмечалась перекрестная сенсибилизация к персику (77,64%), при этом у подростков данный аллерген имел большую значимость (94,33%) чем, у детей 10 лет и младше (69,44%). Вторым по встречаемости аллергеном было яблоко (72,05%), преобладавшее по значимости у детей младшего школьного возраста (80,56%), нежели у подростков (54,71%).

Наше исследование не выявило полной корреляции между клинической непереносимостью и лабораторными данными о сенсибилизации к причинно-значимым аллергенам (исходя из жалоб и анамнеза 82,61% детей реагировали на яблоко, 36,02% на персик).

3.3. Оценка сенсибилизации к отдельным компонентам аллергена пыльцы березы по данным молекулярной аллергодиагностики

Все пациенты, вошедшие в исследование, были протестированы на наличие специфических IgE к аллергокомпонентам пыльцы березы с помощью применения молекулярной аллергодиагностики.

Анализ сенсибилизации к отдельным компонентам аллергена пыльцы березы выявил наличие sIgE к мажорному компоненту rBet v1 у 100 % больных. Наименьший процент встречаемости (1,86%) пришелся на минорный компонент rBet v 4. Данные представлены на рисунке 5.

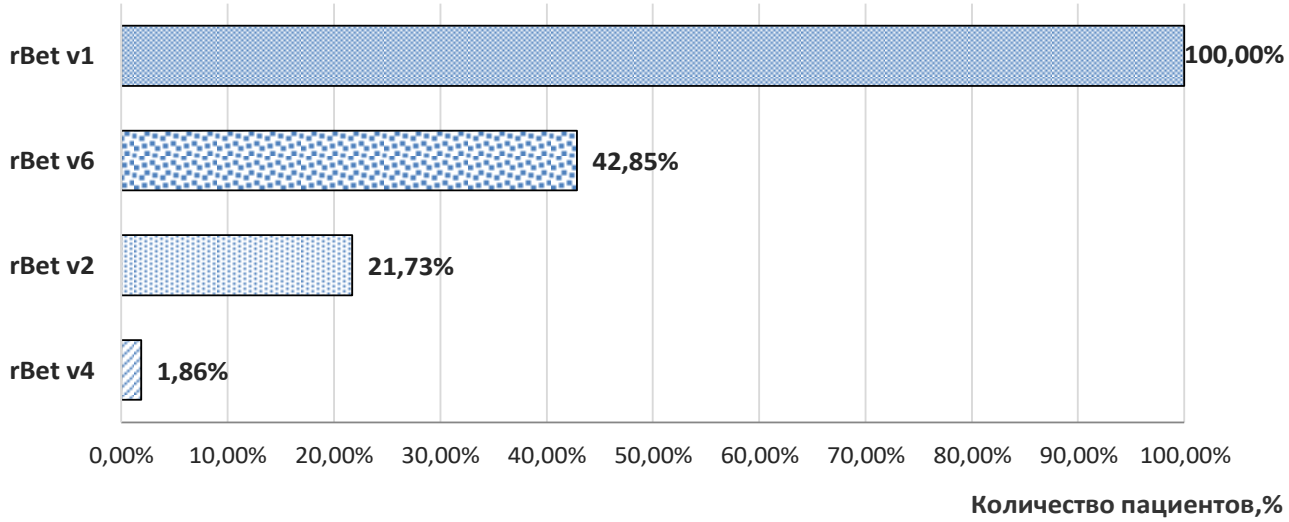


Рисунок 5. Частота сенсибилизации к отдельным компонентам аллергена пыльцы березы по данным молекулярной аллергодиагностики

По результатам молекулярной диагностики можно было определить 5 профилей сенсибилизации к аллергену пыльцы березы. Моносенсибилизация к главному аллергокомпоненту березы rBet v1 встречалась у 75 пациентов (46,58%). У 86 детей (53,4%) профили сочетали наличие sIgE к главному rBet v1 и к одному, двум, или трем минорным компонентам (44,09%, 7,45% и 1,86% соответственно). Все пациенты были разделены на 5 подгрупп в соответствии с выявленными профилями сенсибилизации (рис. 6).

Таким образом, специфические IgE к мажорному компоненту rBet v 1 были выявлены у всех пациентов, вошедших в исследование и имеющих сенсибилизацию к аллергену пыльцы березы, подтвержденную данными иммунологического обследования. Моносенсибилизация отмечалась у 46,58% пациентов. Среди минорных аллергокомпонентов бычьцы березы наименьшая встречаемость специфических IgE была определена к компоненту rBet v4 (1,86%).

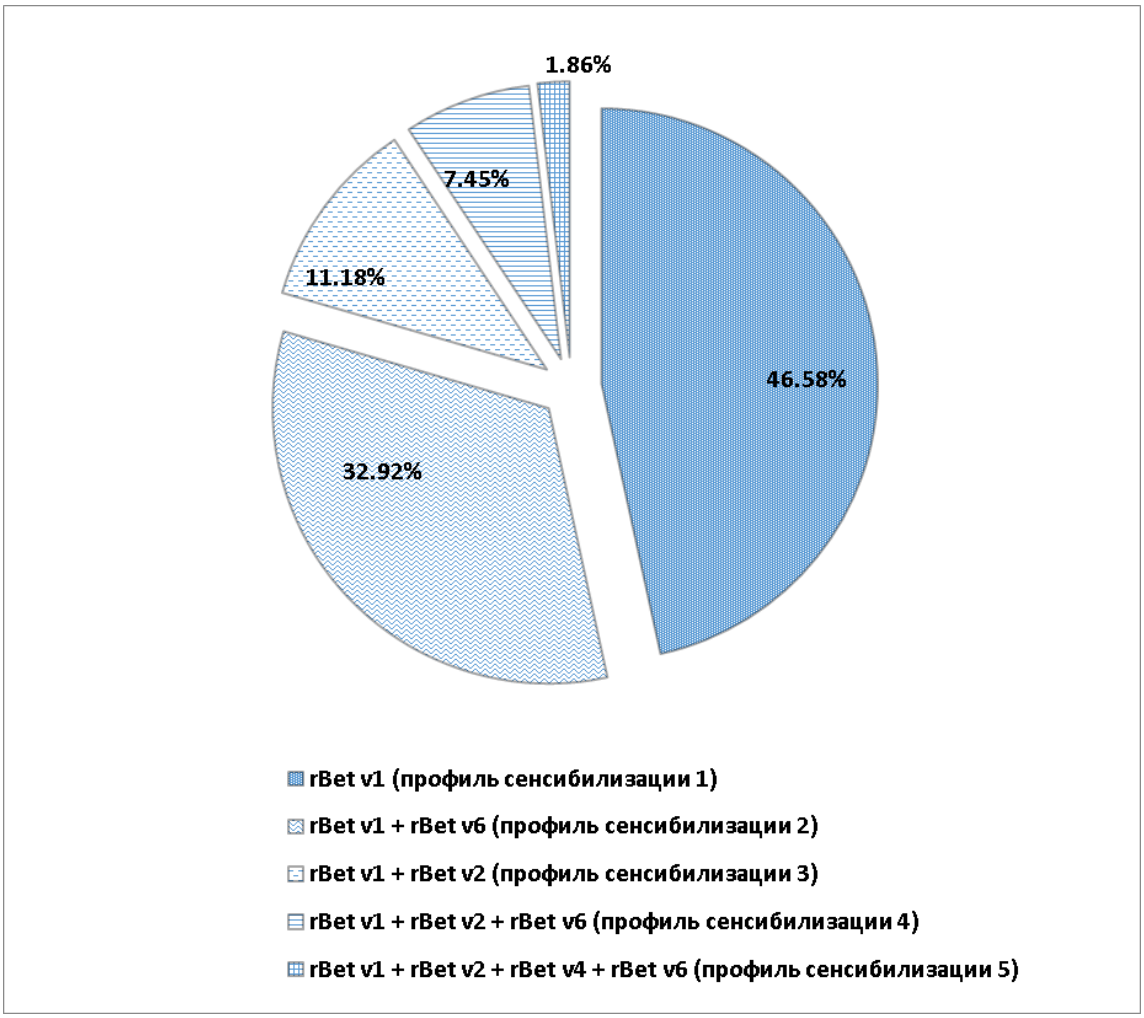


Рисунок 6. Профили сенсибилизации пациентов с поллинозом, обусловленным повышенной чувствительностью к аллергену пыльцы березы

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СЛИТ СТАНДАРТИЗИРОВАННЫМ ЭКСТРАКТОМ АЛЛЕРГЕНА ПЫЛЬЦЫ БЕРЕЗЫ И ВОДНО-СОЛЕВЫМ РАСТВОРОМ ЭКСТРАТОВ АЛЛЕРГЕНОВ ПЫЛЬЦЫ ДЕРЕВЬЕВ СЕМЕЙСТВА БЕРЕЗОВЫЕ У ДЕТЕЙ С ПОЛЛИНОЗОМ И ПЕРЕКРЕСНОЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

Оценка эффективности СЛИТ в отношении симптомов поллиноза и перекрестной ПА проводилась после каждого курса терапии, с учетом профилей сенсибилизации к аллергокомпонентам пыльцы березы, отдельно у пациентов группы 1 (дети получали СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы) и группы 2 (дети получали СЛИТ водно – солевым раствором экстрактов аллергенов деревьев семейства березовые. Эффективность СЛИТ после двух курсов в целом по группе составила 90,68% в отношении симптомов поллиноза и 54,04% в отношении перекрестной пищевой аллергии, однако имелись различия в зависимости от применяемого препарата.

4.1. Оценка эффективности СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы в отношении симптомов поллиноза и перекрестной ПА у пациентов группы 1 (n = 125)

При оценке эффективности СЛИТ в отношении симптомов поллиноза у пациентов 1 группы (n = 125), проводимого в соответствии с рекомендациями Европейской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов (EAACI) с использованием оценочной шкалы, включающей показатели: TSS – средний балл выраженности симптомов, MS – средний балл потребности в лекарственных препаратах и CSMS – комбинированная клинико-фармакологическая оценка было отмечено уменьшение выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов и уменьшение потребности в фармакотерапии.

Разница оценочных показателей до АСЛИТ и по окончании двух курсов терапии составила: TSS (-1,02) балла; MS (-0,58) баллов; CSMS (-1,60) баллов $p<0,01$. Данные представлены на рисунке 7.

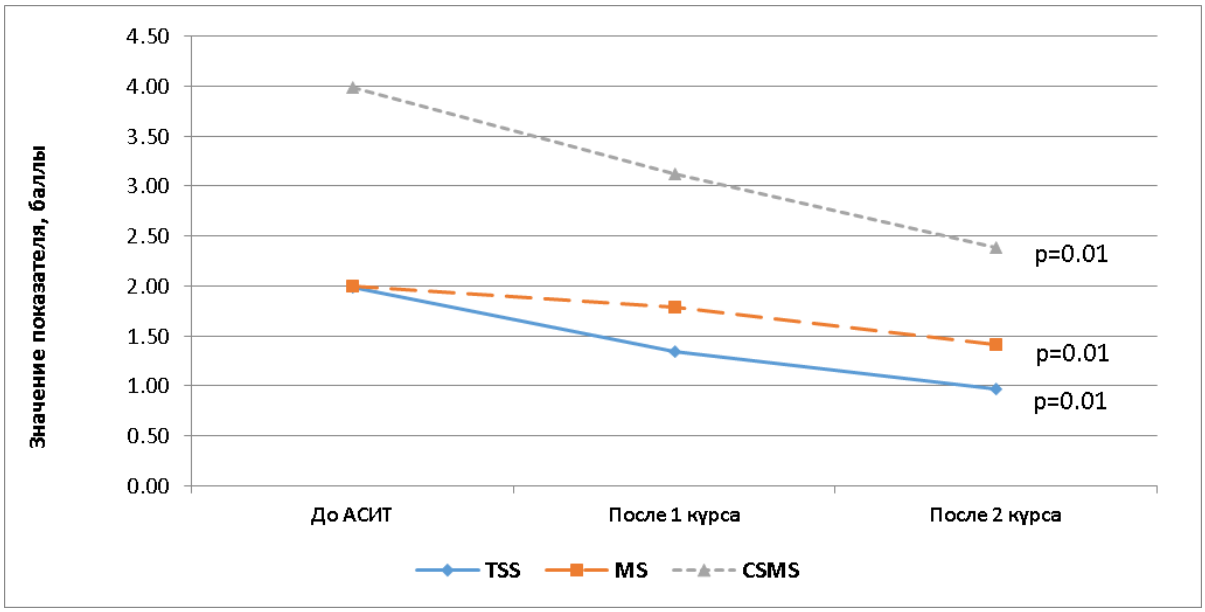


Рисунок 7. Оценка эффективности СЛИТ по определению среднего балла выраженности симптомов риноконъюнктивального синдрома и потребности в фармакотерапии у детей 1 группы (n = 125) с использованием шкалы EAACI [109]

При анализе эффективности СЛИТ у пациентов 1 группы по профилям сенсибилизации, с использованием оценочной шкалы рекомендованной Европейской Ассоциацией Аллергологов и Клинических Иммунологов, наиболее наглядным явилось значение комбинированной клинико-фармакотерапевтической оценки - CSMS. Динамику показателя CSMS отслеживали по разнице полученных баллов до АСИТ и по окончании двух курсов терапии у пациентов с каждым из 5 профилей сенсибилизации. Наибольшая разница CSMS была получена у пациентов с 1 профилем сенсибилизации - с моносенсибилизацией к главному аллергокомпоненту пыльцы березы rBet v1, и составила (-1,87) баллов. С увеличением в профиле sIgE к минорным компонентам березы разница показателя CSMS уменьшалась, составив (-1,77) баллов у пациентов с 2 профилем сенсибилизации; (-0,82) с 3; (-0,53) с 4 профилем сенсибилизации. У детей с 5 профилем сенсибилизации, имеющих sIgE ко всем аллергокомпонентам березы (rBet v1, rBet v2, rBet v4, rBet v6) динамики показателя CSMS получено не было -

(0,00) баллов. Полученные данные можно считать статистически значимыми, p>0,01 (рис. 8).

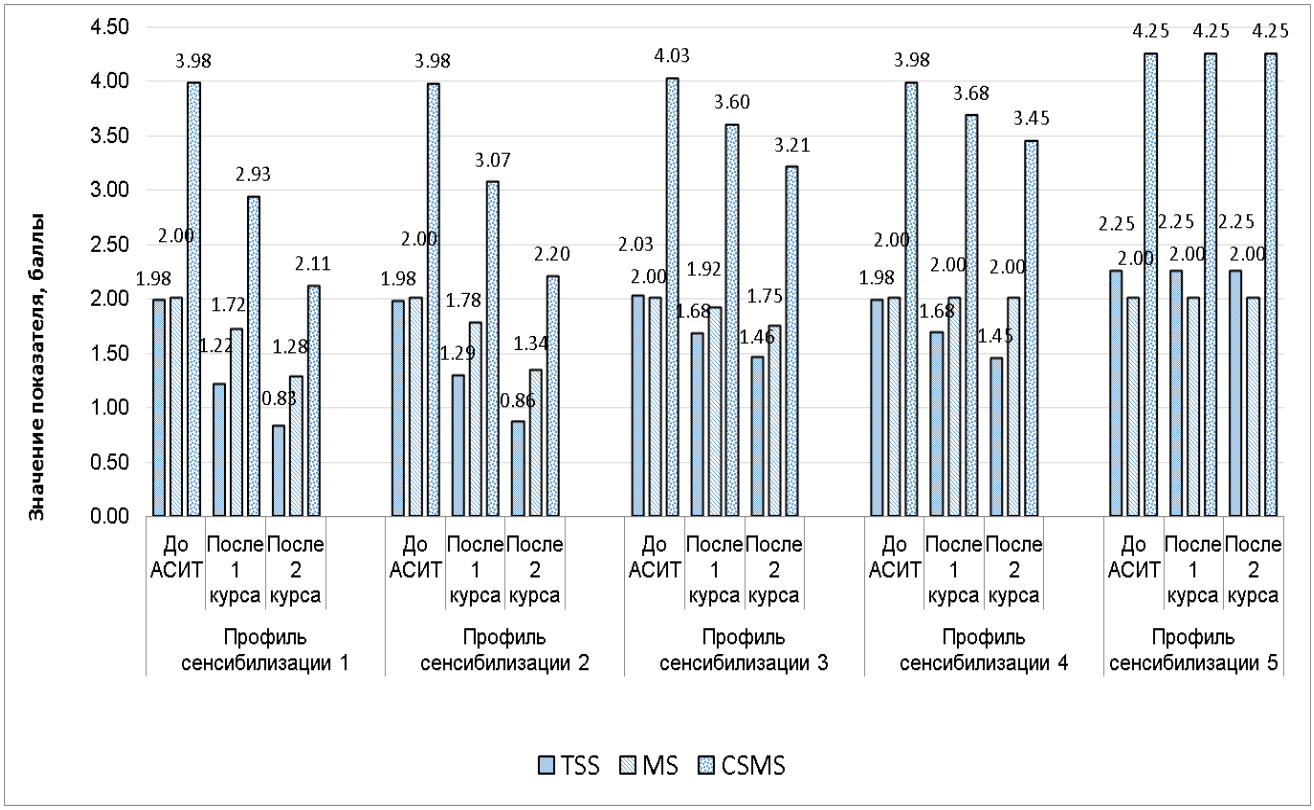


Рисунок 8. Оценка эффективности СЛИТ в зависимости от профиля сенсибилизации у детей 1 группы (n = 125) с использованием шкалы EAACI [109]

Также с целью получения полноценных данных по эффективности СЛИТ в отношении клинических симптомов поллиноза была использована модифицированная схема А.Д. Адо. Проведение предсезонно-сезонной сублингвальной иммунотерапии стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы пациентам 1 группы (n=125) позволило достичь положительного результата у 108 больных (86,40%), после первого курса лечения. При этом у 63 пациентов (50,40%) была получена высокая эффективность (3 и 4 балла по схеме А.Д. Адо). После проведения второго курса терапии эффективность СЛИТ возросла, положительный эффект был достигнут у 114 пациентов (91,20%), высокая эффективность была отмечена у 91 ребенка (72,80%) (рис. 9,10).



Рисунок 9. Число пациентов с положительным эффектом СЛИТ (не менее 2 баллов по схеме А.Д. Адо) стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы в отношении симптомов поллиноза в зависимости от профиля сенсибилизации

Наибольший процент высокой эффективности (3-4 балла по схеме А.Д. Адо) после первого и второго курсов СЛИТ (60,00% и 81,67% соответственно) был получен у пациентов с 1 профилем сенсибилизации - с моносенсибилизацией к rBet v1, наименьший (20,00% и 50,00% соответственно) у детей с профилем сенсибилизации 4 (rBet v1, rBet v2 и rBet v6). Данные представлены на рисунке 10.

Корреляционный анализ эффективности иммунотерапии стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы в отношении симптомов поллиноза показал, что эффективность СЛИТ у пациентов с моносенсибилизацией к rBet v1 статистически значимо выше, чем у детей с наличием в профиле sIgE к минорным компонентам пыльцы березы ($p<0,05$). Эффективность СЛИТ у пациентов, имеющих в профиле sIgE к rBet v2, была статистически значимо ниже, чем у детей с моносенсибилизацией к rBet v1 ($p<0,01$). Изучение эффективности иммунотерапии у пациентов с наличием в

профиле sIgE к rBet v6 не выявило статистически значимой разницы результатов, по сравнению с пациентами с моносенсибилизацией к rBet v1.

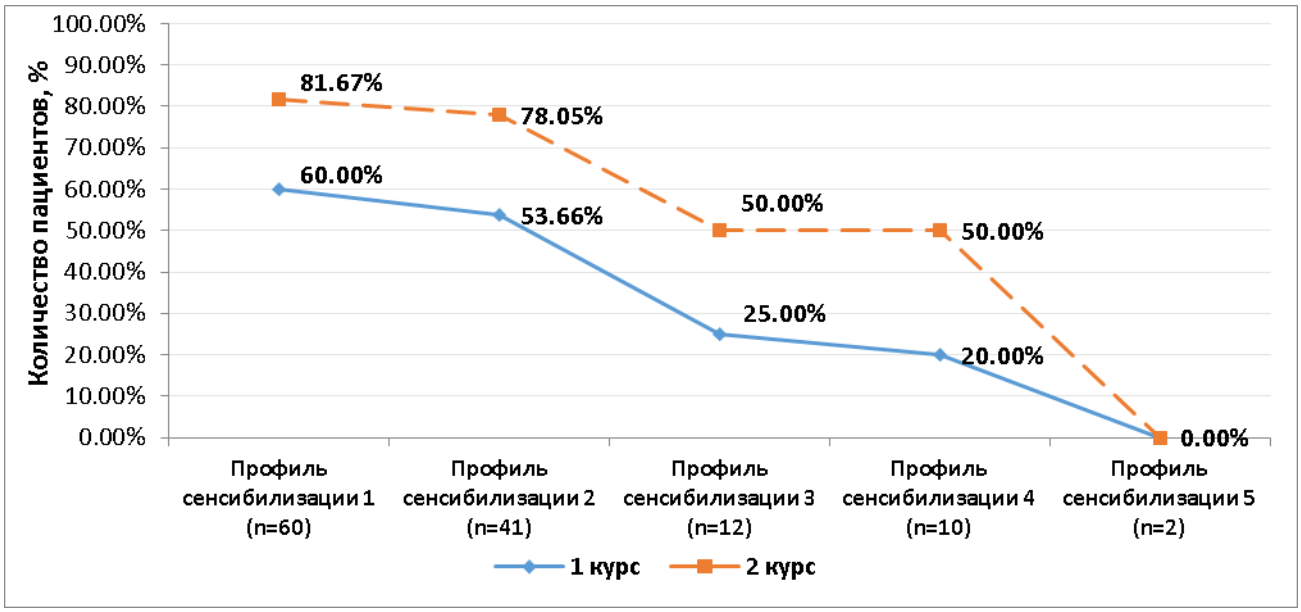


Рисунок 10. Процент пациентов с высокой эффективностью СЛИТ (3-4 балла по схеме А.Д. Адо) стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы в отношении симптомов поллиноза в зависимости от профиля сенсибилизации

Более детальный анализ эффективности СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы в отношении симптомов поллиноза выявил зависимость эффекта иммунотерапии от поддерживающей дозировки и кратности приема препарата. Для проведения анализа поддерживающая доза препарата с учетом эквивалента условно была разделена на максимальную (4 нажатия новым дозатором, 7-8 нажатий старым), высокую (3 нажатия новым дозатором, 5-6 нажатий старым), среднюю (2 нажатия новым дозатором, 3-4 нажатия старым) и низкую (1 нажатие новым дозатором, 1-2 нажатия старым). Было выявлено, что все пациенты (n=91), показавшие высокую эффективность АСИТ (3-4 балла по схеме А.Д. Адо) после двух курсов иммунотерапии проводили лечение в максимальных (90,00%) или высоких дозировках (8,88%), ежедневно (65,93%) или через день (34,06%) (рис.11).

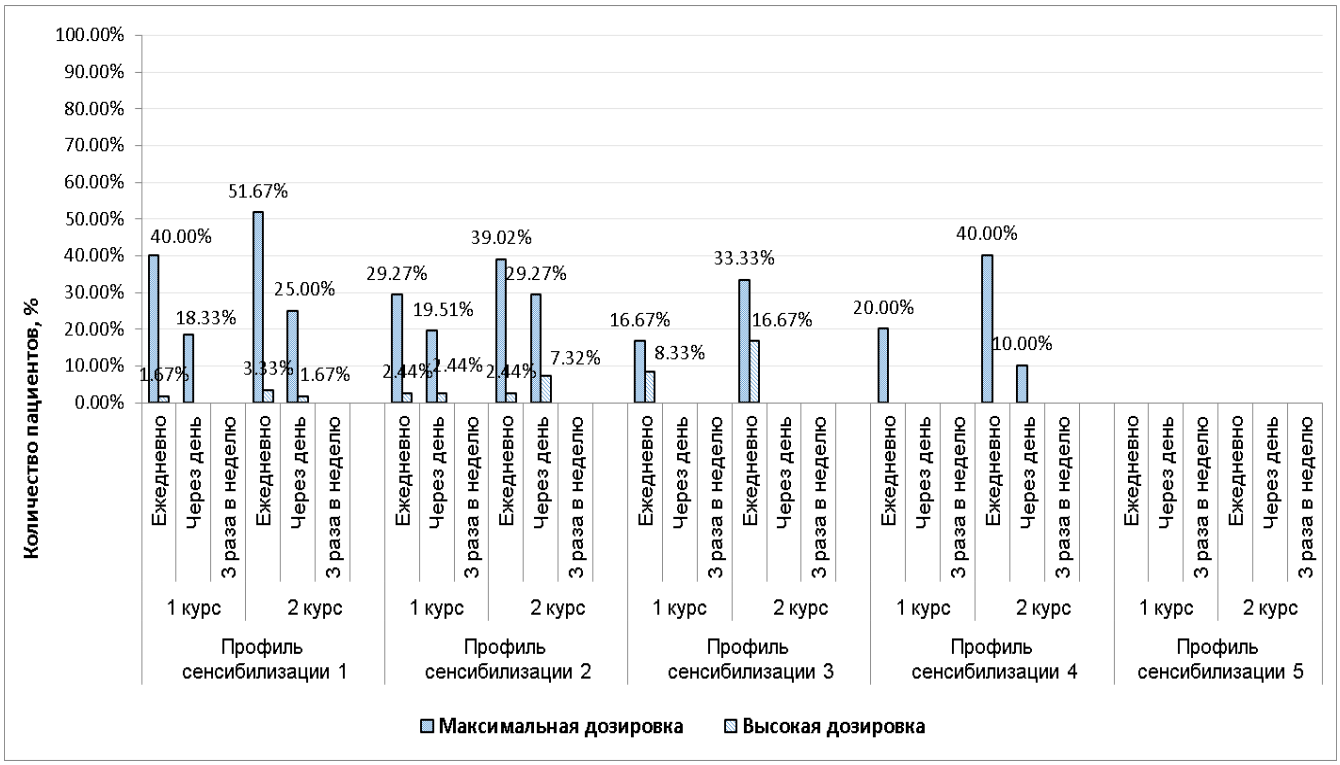


Рисунок 11. Процент детей с высокой эффективностью СЛИТ (3-4 балла по схеме А.Д. Адо) стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы в отношении симптомов поллиноза при различных профилях сенсибилизации в зависимости от дозировки и кратности приема препарата

При оценке эффективности СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы в отношении проявлений перекрестной ПА уменьшение выраженности клинических симптомов наблюдалось у 64 пациентов (51,20%) после первого курса лечения, 2 пациента (1,60%) сформировали толерантность к ранее непереносимым продуктам. После проведения второго курса иммунотерапии эффективность возросла, положительный результат был получен у 82 пациентов (65,60%), из них 22 ребенка (17,6%) сформировали толерантность к ранее непереносимым продуктам (рис. 12).

Наибольший процент эффективности в отношении симптомов перекрестной ПА после первого и второго курсов СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы (66,66% и 76,66% соответственно) наблюдался в подгруппе детей с профилем сенсибилизации 1, наименьший (20,00% и 30,00% соответственно) в подгруппе с профилем сенсибилизации 4. У детей с профилем сенсибилизации 5, эффекта от иммунотерапии отмечено не было (рис.13).

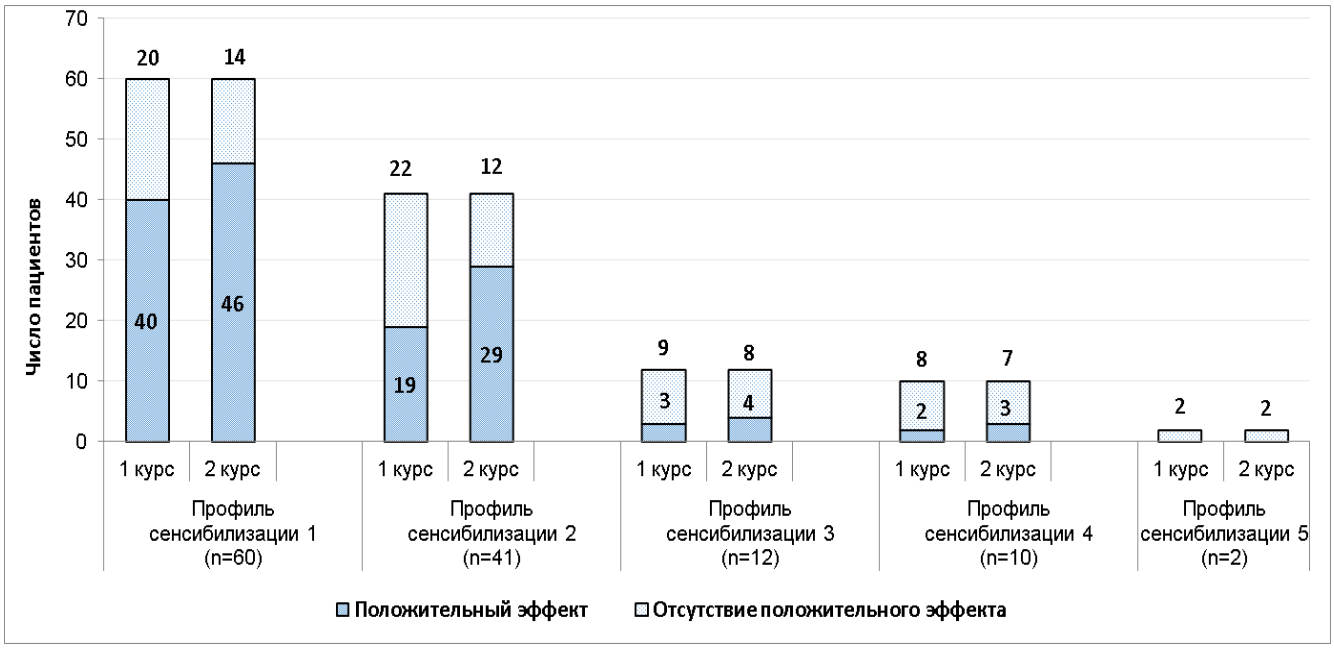


Рисунок 12. Число пациентов с положительным эффектом СЛИТ* стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы в отношении симптомов перекрестной ПА в зависимости от профиля сенсибилизации

Положительный эффект СЛИТ* - уменьшение выраженности проявлений перекрестной ПА или формирование толерантности к ранее непереносимому продукту.

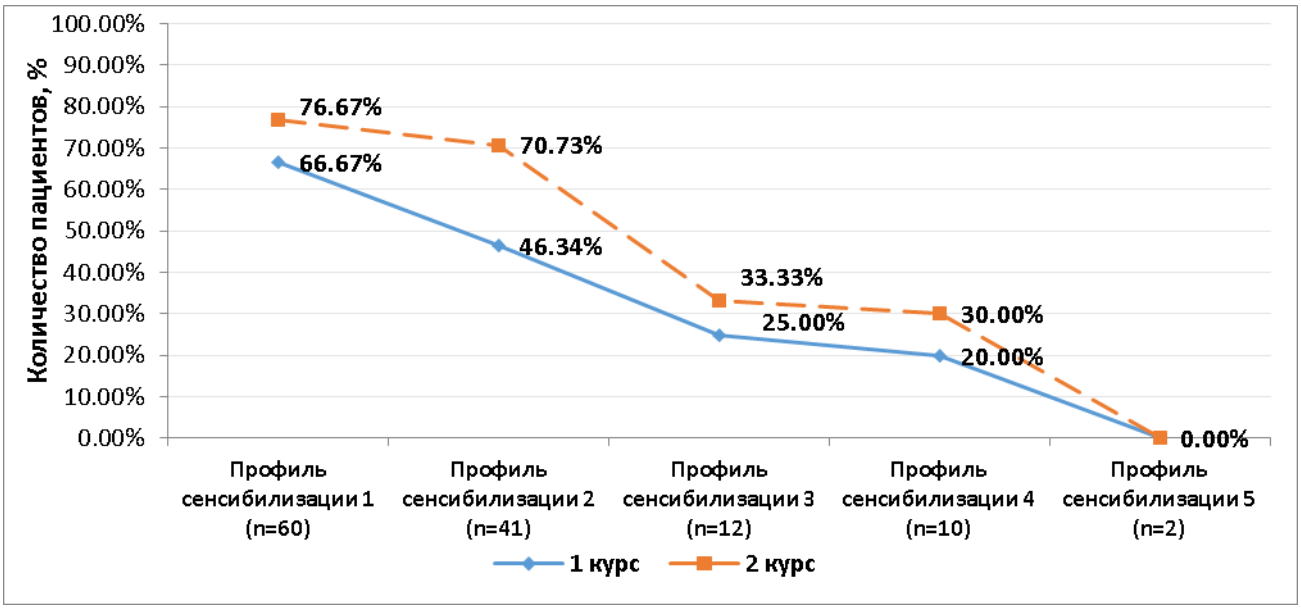


Рисунок 13. Процент пациентов с эффективностью СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы в отношении симптомов перекрестной ПА в зависимости от профиля сенсибилизации

Подробный анализ эффективности СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы в отношении проявлений перекрестной ПА после двух курсов иммунотерапии у пациентов с профилями сенсибилизации 1-4 (n=82) показал, что уменьшение выраженности симптомов или формирование толерантности к ранее непереносимым продуктам было отмечено только у детей проводивших лечение в максимально переносимых (92,68%) или высоких дозировках (7,31%), в пределах рекомендованных в инструкции, с кратностью приема препарата ежедневно (64,63%) или через день (35,36%) (рис.14).

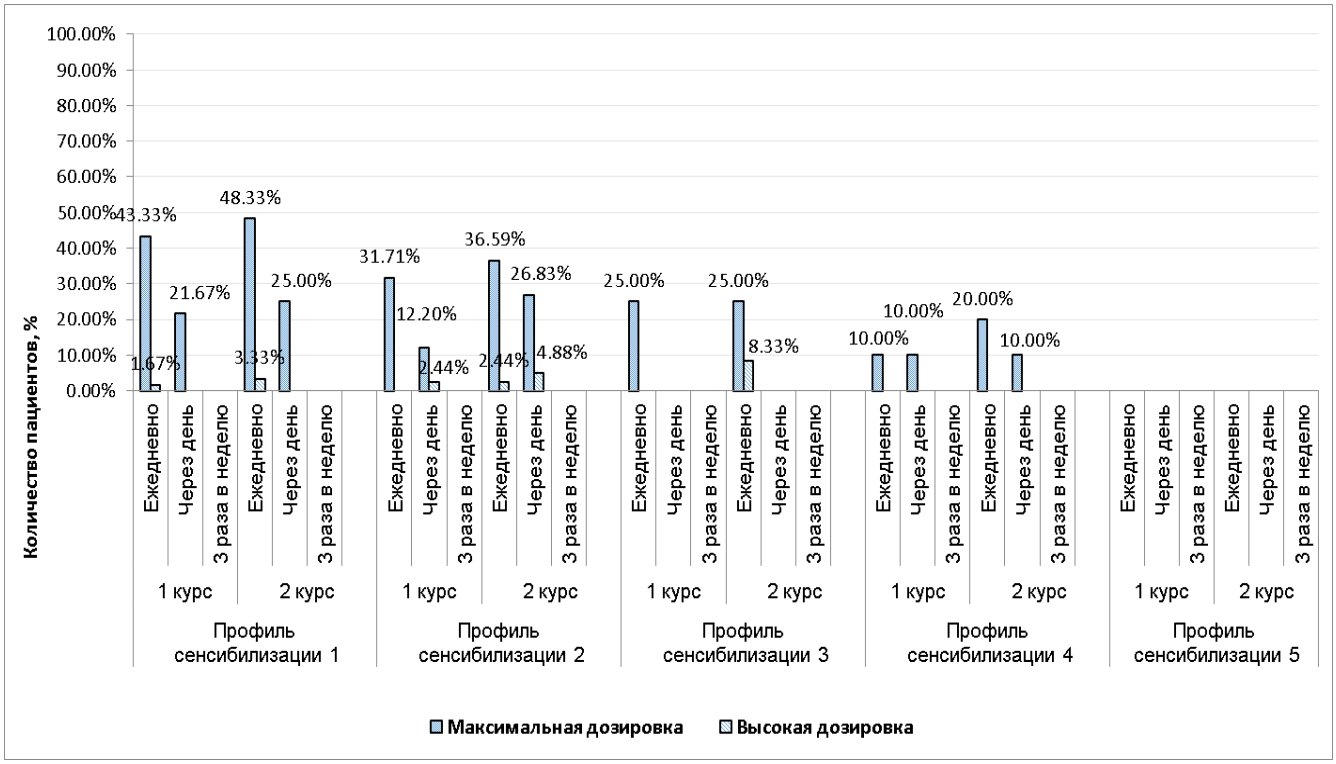


Рисунок 14. Процент пациентов с положительным эффектом СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы в отношении симптомов перекрестной ПА при различных профилях сенсибилизации в зависимости от дозировки и кратности приема препарата

Полученные данные свидетельствуют о том, что СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы снижает выраженность, как клинических симптомов поллиноза, так и перекрестной ПА.

Наиболее высокая эффективность СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы у детей с поллинозом, в том числе и в отношении проявлений перекрестной ПА отмечена (p <0,01):

- при наличии моносенсибилизации к главному аллергену пыльцы березы rBet v1;

- при проведении иммунотерапии в максимальных или высоких дозировках, в пределах, рекомендованных в инструкции, с кратностью приема препарата ежедневно или через день;

- после двух курсов СЛИТ.

Наличие в профиле пациента sIgE к минорным аллергенам rBet v2 и rBet v4 ассоциировано с низкой эффективностью СЛИТ как в отношении симптомов поллиноза, так и перекрестной ПА. Сенсибилизация к минорному компоненту rBet v6 не влияет на клиническую эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии.

4.2. Оценка эффективности СЛИТ водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые в отношении симптомов поллиноза и перекрестной ПА у пациентов группы 2 (n = 36)

Оценка эффективности СЛИТ в отношении симптомов поллиноза у пациентов 2 группы (n = 36), проводимая с использованием оценочной шкалы EAACI так же, как и у пациентов 1 группы, выявила уменьшение выраженности симптомов риноконъюнктивального синдрома и уменьшение потребности в фармакотерапии. Разница оценочных показателей до СЛИТ и по окончании двух курсов терапии у детей 2 группы составила: TSS (-0,88) балла; MS (-0,28) баллов; CSMS (-1,16) баллов p<0,01. Данные представлены на рисунке 15.

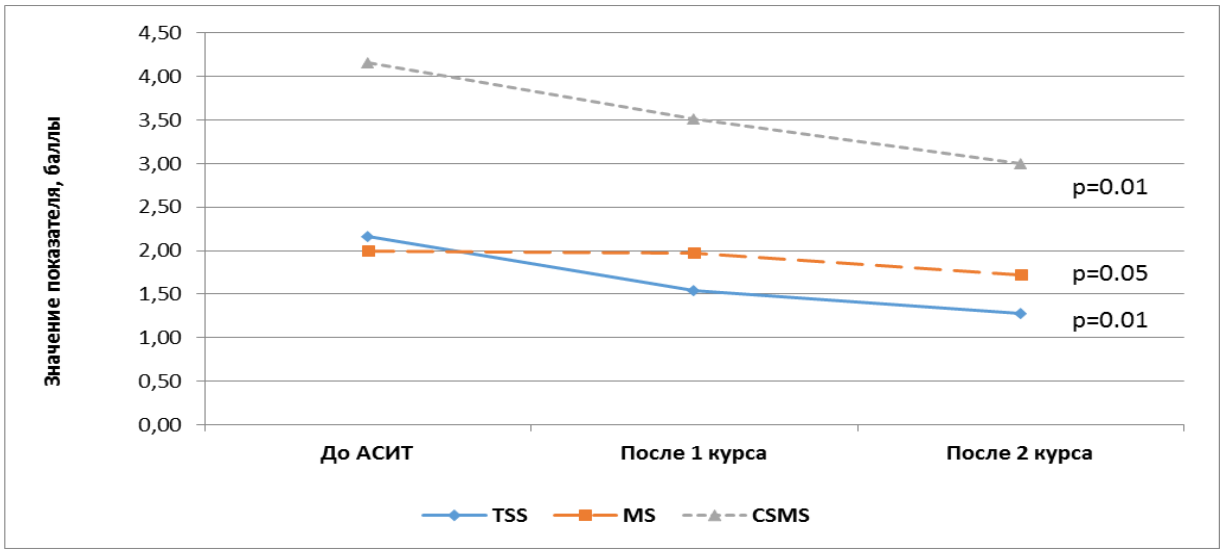


Рисунок 15. Оценка эффективности СЛИТ по определению среднего балла выраженности симптомов риноконъюнктивального синдрома и потребности в фармакотерапии у детей 2 группы (n = 36) с использованием шкалы EAACI [109]

При анализе эффективности СЛИТ у пациентов 2 группы по профилям сенсибилизации, с использованием оценочной шкалы рекомендованной Европейской Ассоциацией Аллергологов и Клинических Иммунологов, лучшая динамика показателя CSMS была отмечена у детей с профилем сенсибилизации 1 (-1,33) балла. С увеличением в профиле sIgE к минорным компонентам березы наблюдалось уменьшение эффективности (2 профиль сенсибилизации (-1,31) балл; 3 профиль сенсибилизации (-0,83) балла; 4 профиль сенсибилизации (-0,58) баллов). У пациентов с 5 профилем сенсибилизации динамики показателя CSMS получено не было - (0,00) баллов. Полученные данные можно считать статистически значимыми, p>0,01. Данные представлены на рисунке 16.

При оценке эффективности предсезонной СЛИТ у пациентов 2 группы с помощью модифицированной схемы А.Д. Адо после первого курса лечения положительный результат в отношении симптомов поллиноза был получен у 30 детей (83%,00), при этом у 16 человек (44,44%) была отмечена высокая эффективность (3 и 4 балла по схеме А.Д. Адо).

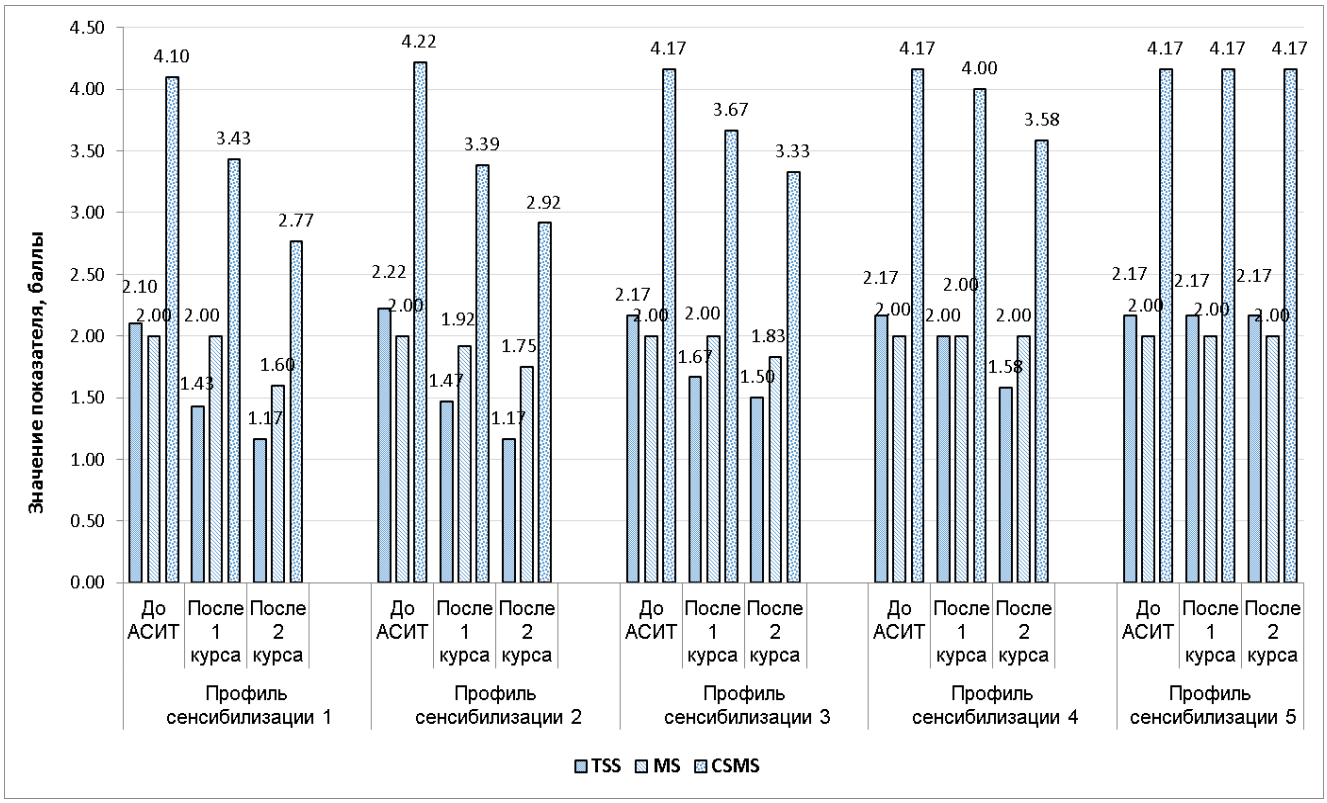


Рисунок 16. Оценка эффективности СЛИТ по профилям сенсибилизации у детей 2 группы (n = 36) с использованием шкалы EAACI [109]

После второго курса иммунотерапии положительный эффект был получен у 32 пациентов (88,00%), высокая эффективность была отмечена у 21человека (53,33%) (рис 17).

При анализе эффективности СЛИТ водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые у пациентов с различными профилями сенсибилизации после первого и второго курсов лечения, наибольший процент высокой эффективности (3 и 4 балла по схеме А.Д. Адо) был отмечен у детей с профилем сенсибилизации 1 (53,33% и 66,67% соответственно), наименьший с профилем сенсибилизации 3 (33,33% и 50,00% соответственно), а также с профилем сенсибилизации 4 после второго курса лечения. У детей с профилем сенсибилизации 5, эффекта от иммунотерапии получено не было (рис.18).

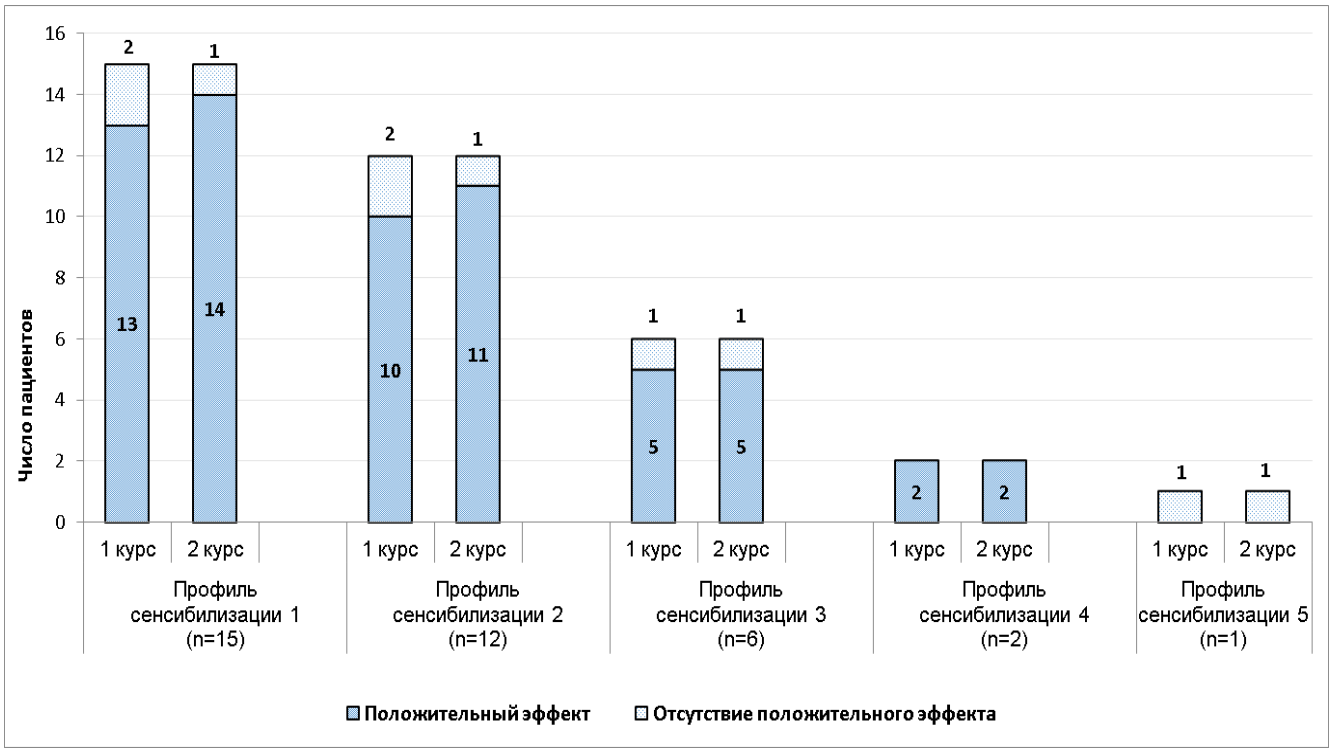


Рисунок 17. Число пациентов с положительным эффектом СЛИТ (не менее 2 баллов по схеме А.Д. Адо) водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые в отношении симптомов поллиноза в зависимости от профиля сенсибилизации

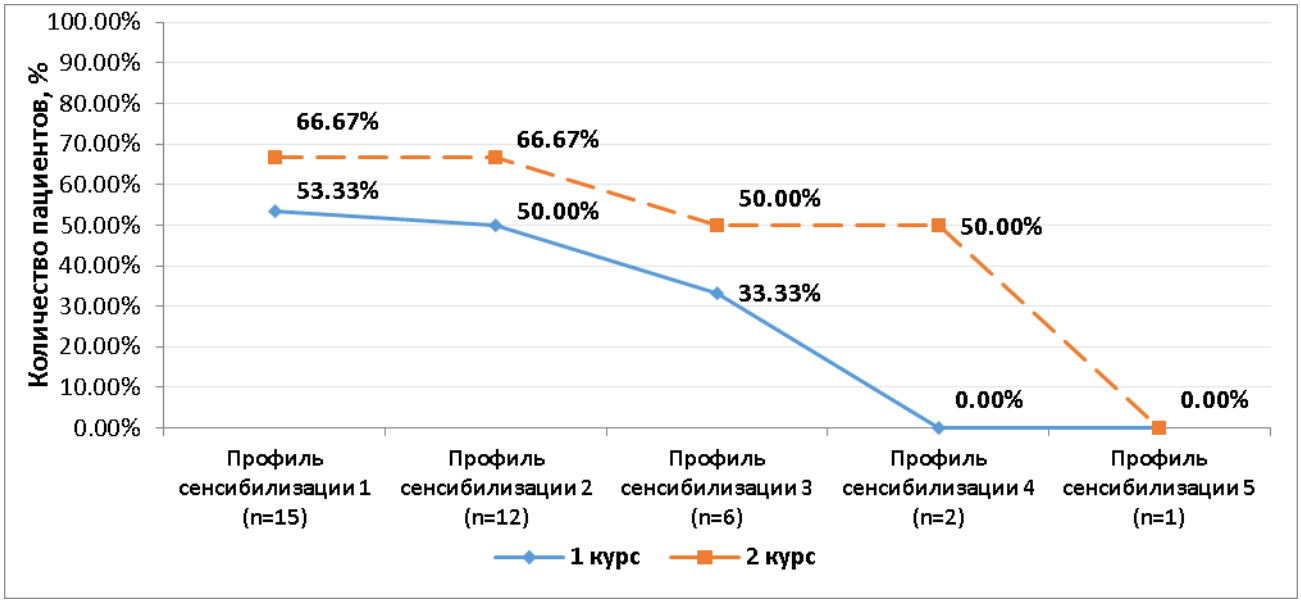


Рисунок 18. Процент пациентов с высокой эффективностью СЛИТ (3-4 балла по схеме А.Д. Адо) водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые в отношении симптомов поллиноза в зависимости от профиля сенсибилизации

При оценке эффективности СЛИТ водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые в отношении проявлений перекрестной ПА, уменьшение выраженности клинических симптомов после первого курса лечения отмечено не было. После проведения второго курса иммунотерапии эффект был получен у 5 пациентов (13,8%). Ни одному пациенту из 2 группы на фоне проведения иммунотерапии не удалось сформировать толерантность к ранее непереносимым продуктам (рис. 19).

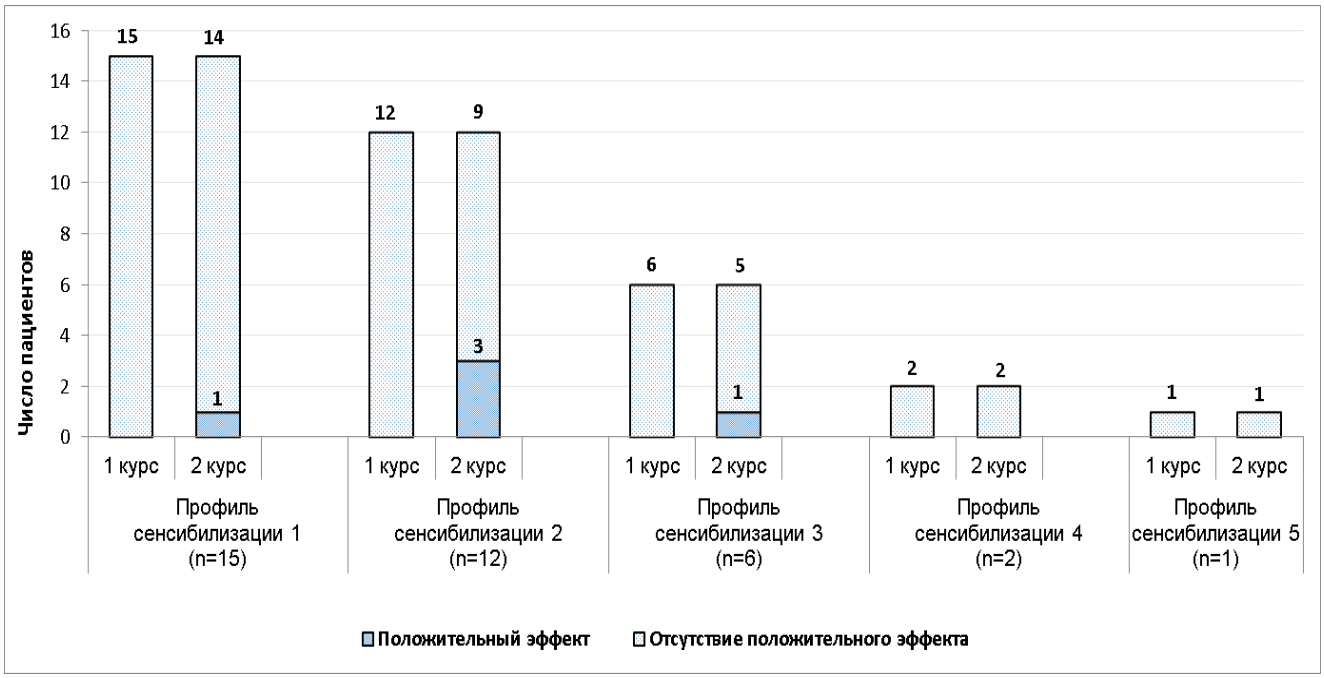


Рисунок 19. Число пациентов с положительным эффектом СЛИТ* водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые в отношении симптомов перекрестной ПА в зависимости от профиля сенсибилизации

Положительный эффект СЛИТ* - уменьшение выраженности проявлений перекрестной ПА или формирование толерантности к ранее непереносимому продукту.

4.3. Сравнительный анализ клинической эффективности СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы и водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые у детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией

Сравнительный анализ клинической эффективности СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы и водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые проводился после двух курсов лечения с учетом профилей сенсибилизации.

При сравнительной оценке клинической эффективности АСИТ в отношении симптомов поллиноза учитывались пациенты с высокой эффективностью иммунотерапии (3 и 4 балла по схеме А.Д. Адо).

Среди пациентов с моносенсибилизацией к главному аллергокомпоненту пыльцы березы (rBet v1) наибольший процент детей с высокой эффективностью СЛИТ был отмечен в группе 1 (81,67% случаев), в группе 2 высокая эффективность была зарегистрирована у 66, 67%. Среди детей обеих групп с профилем сенсибилизации 2 (rBet v1, rBet v6) наибольший процент высокой эффективности также наблюдался у пациентов группы 1 (78,05% случаев), в группе 2 высокая эффективность была зарегистрирована у 66, 67%. У детей с профилями сенсибилизации 3 (rBet v1, rBet v2) и 4 (rBet v1, rBet v2, rBet v6) разницы в процентном соотношении пациентов с высокой эффективностью получено не было, высокая эффективность была зарегистрирована в 50,00% случаев в каждой из групп. У детей с профилем сенсибилизации 5 (rBet v1, rBet v2, rBet v4, rBet v6) эффект от иммунотерапии отсутствовал в обеих группах (рис. 20).

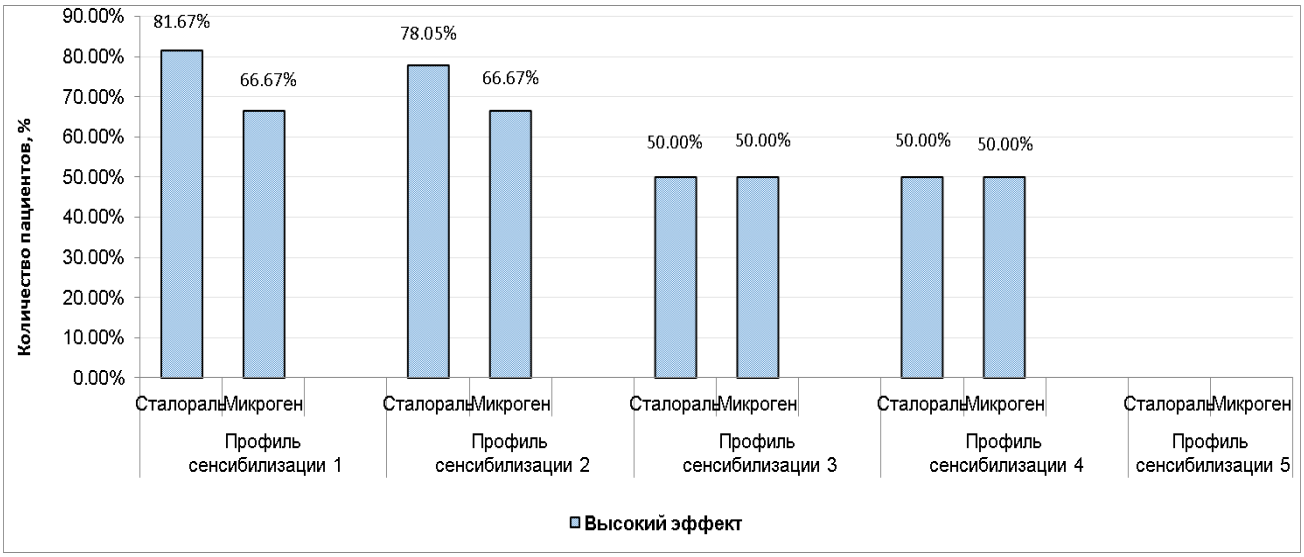


Рисунок 20. Сравнительный анализ высокой эффективности СЛИТ (3-4 балла по схеме А.Д. Адо) стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы и водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые в отношении симптомов поллиноза в зависимости от профиля сенсибилизации

При сравнительной оценке клинической эффективности СЛИТ в отношении симптомов перекрестной пищевой аллергии среди пациентов с моносенсибилизацией к главному аллергокомпоненту пыльцы березы (rBet v1) наибольший процент эффективности наблюдался у детей группы 1 (76,67% случаев), в группе 2 эффективность была достигнута у 6,67%. Среди детей с профилями сенсибилизации 2 (rBet v1, rBet v6) и 3 (rBet v1, rBet v2) наибольший процент эффективности также был отмечен у пациентов группы 1 (70,73% и 33,33% случаев соответственно), в группе 2 эффективность была зарегистрирована у 66, 25% и 16, 67%. При анализе эффективности СЛИТ у детей с профилем сенсибилизации 4 (rBet v1, rBet v2, rBet v6) уменьшение выраженности клинических симптомов перекрестной пищевой аллергии было отмечено только у пациентов 1 группы (30,00% случаев). У детей с профилем сенсибилизации 5 (rBet v1, rBet v2, rBet v4, rBet v6), ни в одной из групп, эффекта от иммунотерапии отмечено не было (рис. 21).

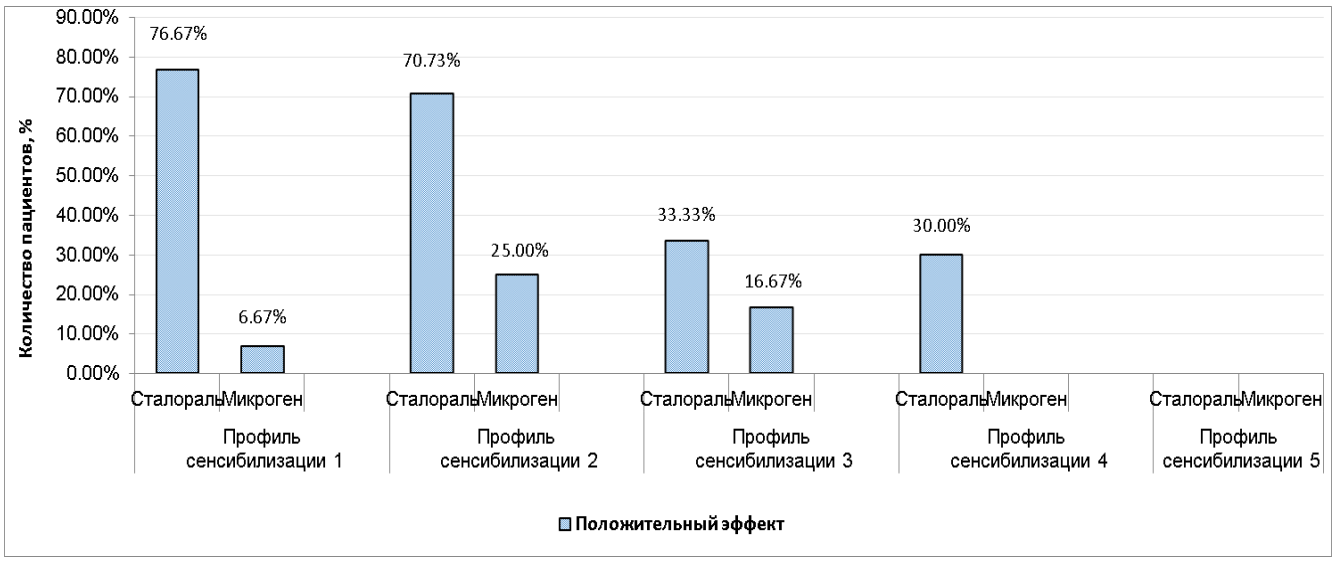


Рисунок 21. Сравнительный анализ эффективности СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы и водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые в отношении перекрестной пищевой аллергии в зависимости от профиля сенсибилизации

В результате проведения двух курсов СЛИТ 17,6% пациентов 1 группы сформировали толерантность к ранее непереносимым продуктам, ни у одного ребенка из 2 группы подобного эффекта отмечено не было.

Корреляционный анализ эффективности СЛИТ и уровня общего IgE при поллинозе и перекрестной пищевой аллергии у детей

При проведении анализа эффективности СЛИТ в зависимости от исходного уровня общего IgE не было выявлено убедительной корреляционной взаимосвязи ($r = - 0,02$, $p < 0,05$).

Таким образом, полученные данные показали, что СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы эффективна как в отношении симптомов поллиноза, так и в отношении проявлений перекрестной ПА. Проведение иммунотерапии водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые снижает выраженность клинических

симптомов поллиноза, однако обладает низкой эффективностью в отношении проявлений перекрестной ПА.

Наличие у пациента сенсибилизации к минорным аллергенам rBet v2 и rBet v4 сочетается с низкой эффективностью СЛИТ.

Более высокая эффективность СЛИТ отмечена у пациентов с умеренно повышенным исходным уровнем общего IgE.

Примененные в ходе исследования шкалы для оценки эффективности СЛИТ EAACI и традиционная шкала А.Д. Адо дали аналогичные результаты. Преимуществами шкалы рекомендованной Европейской Ассоциацией Аллергологов и Клинических Иммунологов (EAACI) является возможность проведения детальной оценки симптомов аллергического риноконьюнктивита и потребности в фармакотерапии до и по окончанию аллергенспецифической иммунотерапии. Однако шкала А.Д. Адо более простая для практического применения и в тоже время позволяет выделить группу с высокой эффективностью и выявить предикторы эффективности СЛИТ.

4.4. Оценка безопасности СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы и водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые у детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией

Оценка безопасности СЛИТ проводилась у пациентов 1 и 2 групп с учетом наличия или отсутствия sIgE к минорным компонентам аллергена пыльцы березы.

Из 125 пациентов группы 1, проводивших СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы у 17 детей (13,60%) было отмечено развитие легких местных реакций в виде зуда подъязычной области (12,80%) и першения в горле (4,00%). У большинства детей реакции носили легкий характер и не требовали приема дополнительных препаратов. У 4 человек (3,20%) наблюдались реакции в виде заложенности носа, ринореи, зуда век и покраснения конъюнктивы глаз. Данные симптомы были купированы назначением антигистаминных препаратов. Системных реакций не отмечалось.

Статистически значимой разницы в частоте развития нежелательных реакций во время проведения СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы у детей с моносенсибилизацией к мажорному компоненту (rBet v1) аллергена пыльцы березы и детей, имеющих в профиле сочетание sIgE к rBet v1 и к одному или более минорным аллергенам отмечено не было (p=0.80) (рис. 22).

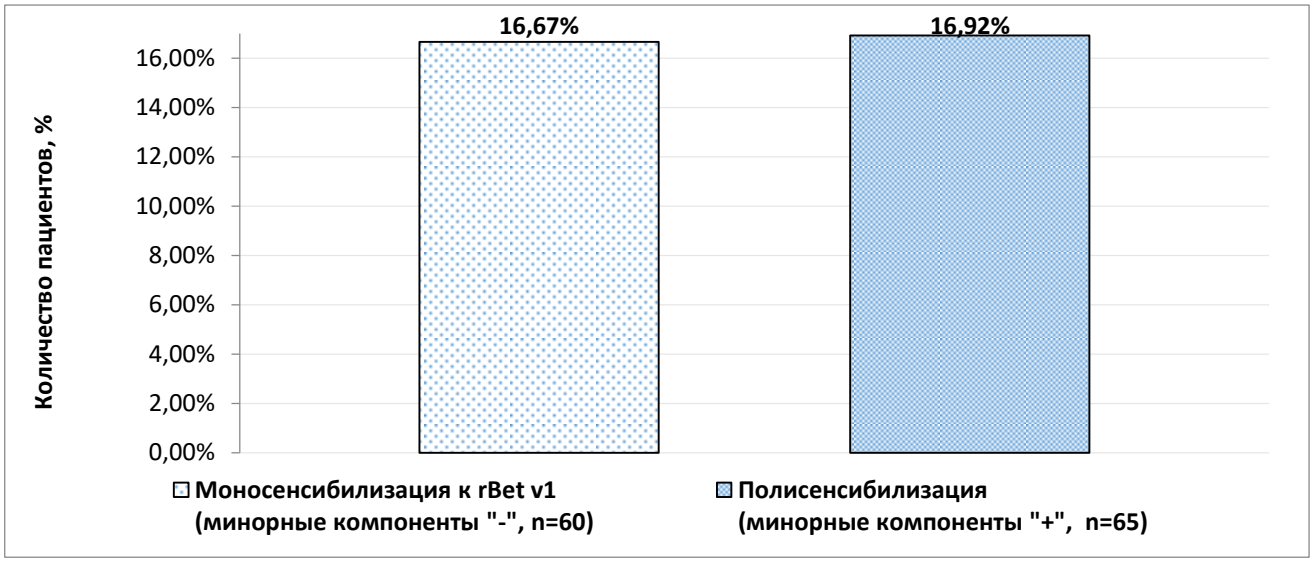


Рисунок 22. Частота нежелательных реакций на проведение СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы у детей с наличием и без sIgE к минорным компонентам аллергена пыльцы березы.

В группе пациентов, проводивших СЛИТ водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые развитие легких местных реакций было отмечено у 8 человек из 36 (22,22%). Наиболее часто отмечали: зуд подъязычной области (16,66%), реже першение в горле (5,55%).

Статистически значимой разницы в частоте развития аллергических реакций при АСИТ водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев (береза, лещина, ольха) «Микроген» у пациентов, имеющих в профиле sIgE только к rBet v1, и детей с сенсибилизацией и к минорным аллергенам (rBet v2, rBet v4, rBet v6) получено не было (p=0.40) (рис 23).

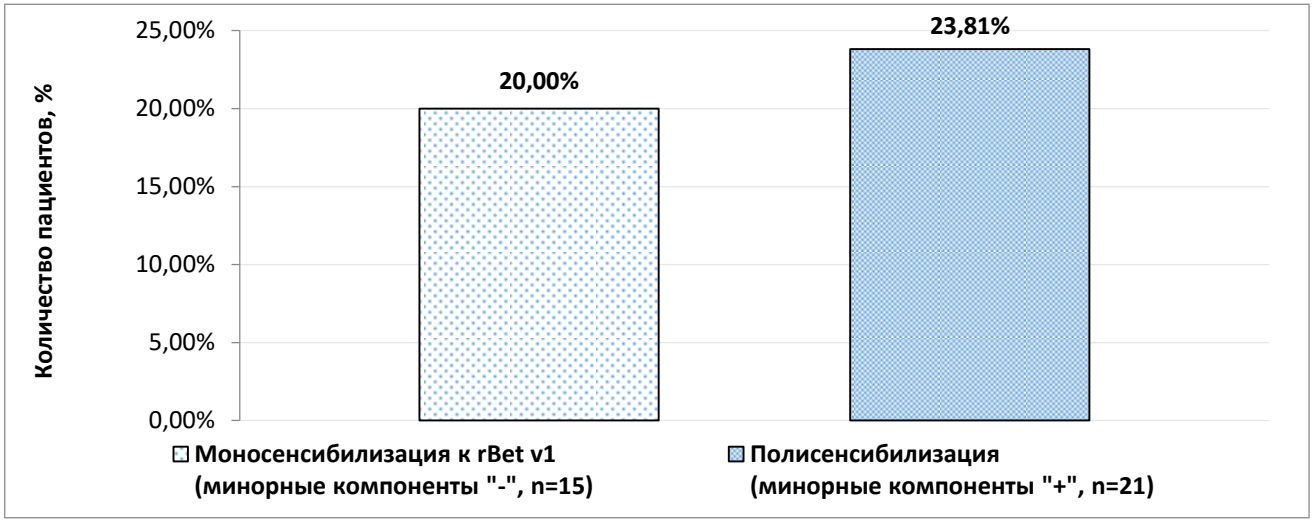


Рисунок 23. Частота нежелательных реакций на проведение СЛИТ водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые у детей с наличием и без sIgE к минорным компонентам аллергена пыльцы березы

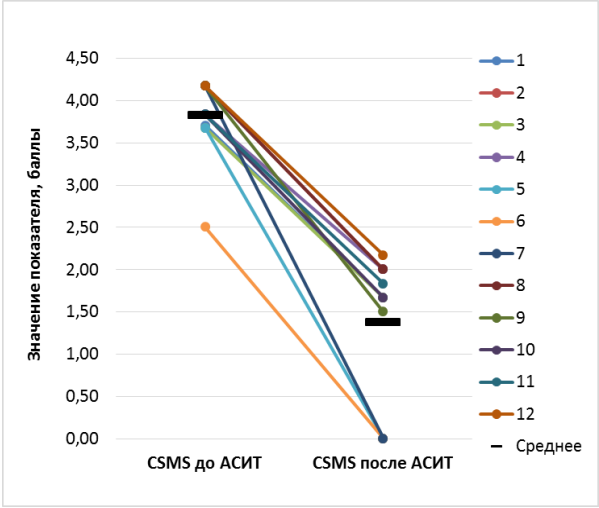
Таким образом полученные данные оценки безопасности СЛИТ у пациентов обеих групп не выявили различий.

ГЛАВА 5 МОНИТОРИНГ ИММУННОГО ОТВЕТА НА ПРОВЕДЕНИЕ СЛИТ У ДЕТЕЙ С ПОЛЛИНОЗОМ И ПЕРЕКРЕСТНОЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ ОБУСЛОВЛЕННЫМИ ПОВЫШЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ПЫЛЬЦЕ БЕРЕЗЫ

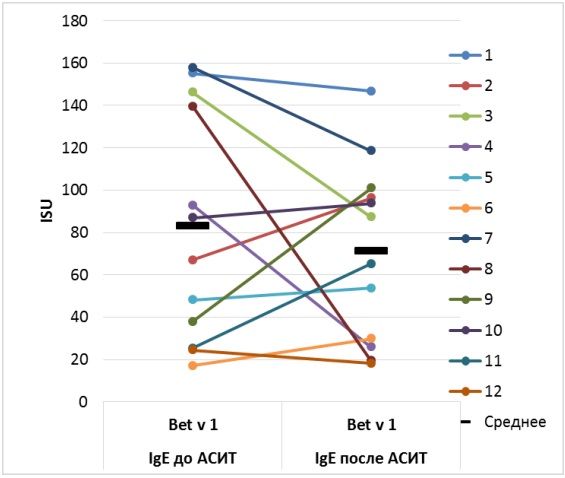
Для изучения иммунного ответа на проведение СЛИТ было обследовано 30 детей: 19 мальчиков (63,33 %) и 11 девочек (36,67 %) в возрасте от 5 до 12 лет с симптомами сезонного АРК, с или без БА и проявлениями перекрестной ПА к продуктам растительного происхождения, обусловленными повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы березы. Лабораторная диагностика включала определение концентраций специфических IgE и IgG антител к главному аллергокомпоненту пыльцы березы rBet v1 методом непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP 250 (Швеция). Тестирование сывороток проводилось дважды (при обращении и после двух лет наблюдения). Дети группы 1(а) (n=12) получали терапию стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы. Дети группы 2(а) (n=36) - водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые. Группу сравнения составили 8 детей, получавшие только симптоматическую терапию в период цветения причинно-значимых растений.

При анализе эффективности СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы у всех детей группы 1(а) было получено клиническое улучшение течения поллиноза и перекрестной ПА, а также снижение потребности в фармакотерапии. У 9 пациентов (75,00 %) наблюдалось уменьшение выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов; у 3 (25,00 %) - проявления поллиноза полностью отсутствовали. Уменьшение выраженности симптомов перекрестной ПА было отмечено у 10 детей (83,33 %), 2 пациента (16,67 %) сформировали толерантность к ранее непереносимым продуктам.

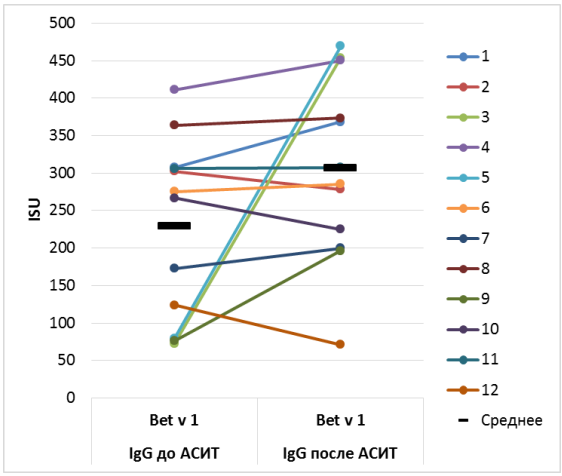
Динамика клинических и иммунологических показателей эффективности СЛИТ у детей группы 1(а) представлена на рисунке 24.



а.



б.

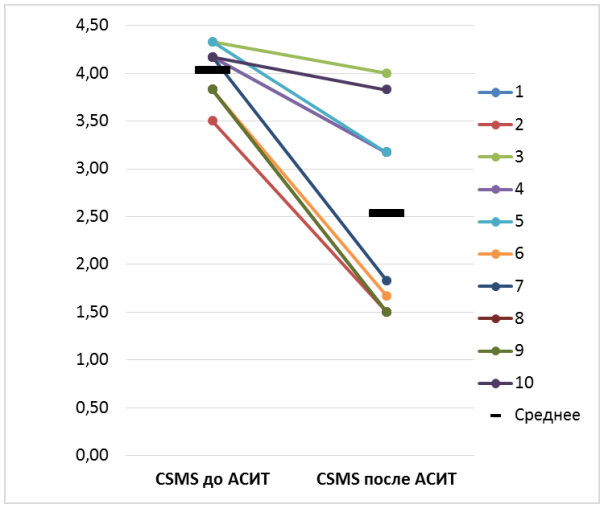


в.

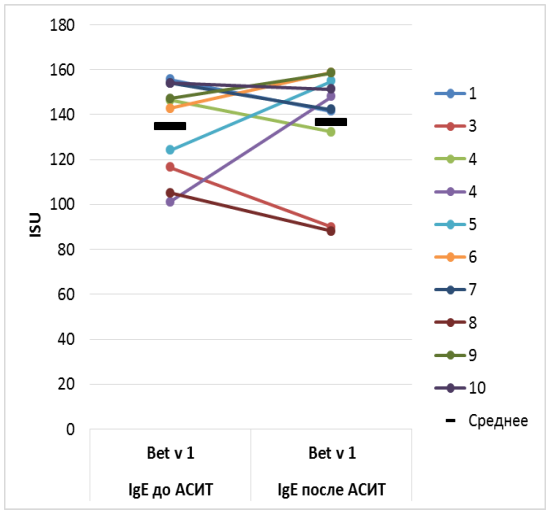
Рисунок 24. Динамика клинико-иммунологических показателей эффективности СЛИТ ((а) – комбинированная клинико-фармакологическая оценка (CSMS) согласно шкале EAACI [109]; динамика уровней sIgE (б) и sIgG (в) антител к аллергену rBet v1) у детей группы 1(а) (n = 12).

Проведение анализа эффективности СЛИТ водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые у пациентов группы 2(а) выявило снижение выраженности симптомов РКС у 10 детей (100%), уменьшение потребности в фармакотерапии было отмечено только у 5 детей (50,00 %). Ни одному пациенту из группы 2 на фоне проведения иммунотерапии не удалось сформировать толерантность к ранее непереносимым продуктам.

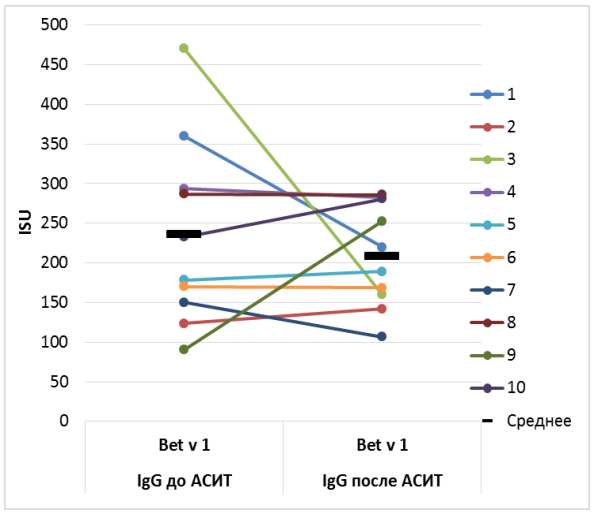
Динамика клинико-иммунологических показателей эффективности СЛИТ у детей группы 2(а) представлена на рисунке 25.



а.



б.



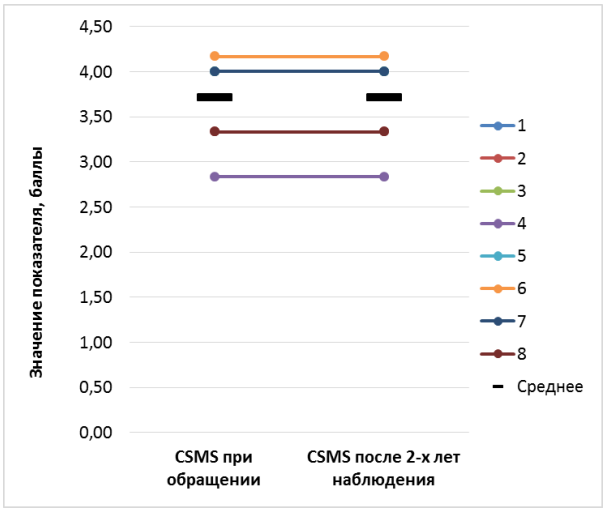
в.

Рисунок 25. Динамика клинико-иммунологических показателей эффективности СЛИТ ((а) – комбинированная клинико-фармакологическая оценка (CSMS) согласно шкале EAACI [109]; динамика уровней sIgE (б) и sIgG (в) антител к аллергену rBet v1) у детей группы 2(а) (n = 10).

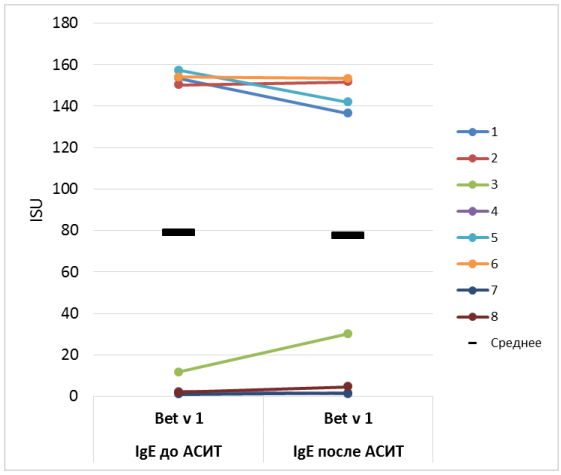
При оценке клинических симптомов поллиноза и перекрестной ПА у детей группы сравнения, находящихся только на симптоматической терапии в период цветения причинно-значимых растений положительной динамики получено не

было. У всех пациентов сохранялись симптомы РКС, проявления перекрестной ПА и потребность в фармакотерапии.

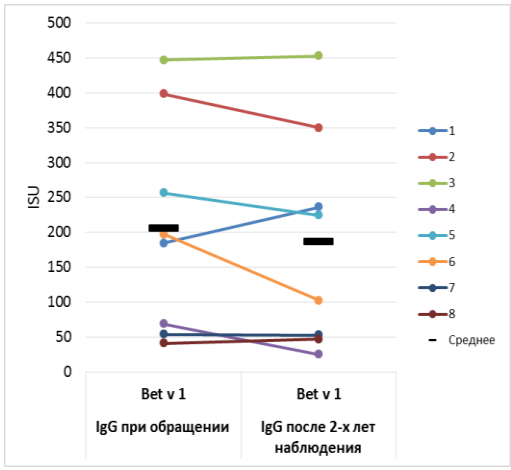
Клинико-иммунологические показатели пациентов группы сравнения при обращении и после 2-х лет наблюдения представлены на рисунке 26.



а.



б.



в.

Рисунок 26. Клинико-иммунологические показатели при обращении и после 2-х лет наблюдения ((а) – комбинированная клинико-фармакологическая оценка (CSMS) согласно шкале EAACI [109]; динамика уровней sIgE (б) и sIgG (в) антител к аллергену rBet v1) у детей группы сравнения (n = 8)

Несмотря на наличие клинических эффектов СЛИТ у пациентов 1(а) и 2(а) групп и отсутствия улучшения течения поллиноза у пациентов группы сравнения, анализ уровней sIgE и sIgG к главному аллергокомпоненту пыльцы березы (rBet

v1) в динамике не выявил статистически значимых различий у детей проводивших иммунотерапию и получавших только симптоматическое лечение в период цветения причинно-значимых растений ($p > 0.05$).

Полученные результаты демонстрируют отсутствие значимой корреляции уровней sIgE и sIgG антител с клиническим эффектом СЛИТ и потребностью в фармакотерапии.

Таким образом, при анализе эффективности СЛИТ у пациентов групп 1(а) и 2(а) был получен положительный эффект в виде уменьшения клинических симптомов сезонного АРК, перекрестной ПА и потребности в фармакотерапии. Однако мониторинг иммунного ответа на проведение СЛИТ в этих группах не обнаружил значимых изменений уровней sIgE и значимой индукции уровней sIgG к главному аллергокопоненту пыльцы березы (rBet v1) по сравнению с пациентами группы сравнения, получавшими только симптоматическую терапию. Количественный уровень антител sIgG к компоненту rBet v1 после двух курсов СЛИТ у пациентов группы 1(а) превышал таковой уровень у пациентов группы 2. На основании полученной разницы уровней блокирующих антител IgG у пациентов групп 1(а) и 2(а), а также отсутствия эффекта СЛИТ в отношении проявлений перекрестной ПА у пациентов группы 2(а) можно предположить, что концентрация аллергенного белка rBet v1 в водно-солевом растворе экстракта аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые ниже, чем в стандартизированном экстракте аллергена пыльцы березы.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример №1

Родители девочки Л., 2005 г.р., 12.01.2015г. обратились в отделение стационарозамещающих технологий ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Жалобы: на выраженную заложенность и слизистое отделяемое из носа, зуд век и покраснение конъюнктивы глаз в весенний период (апрель-май); выраженный зуд в ротовой полости при употреблении яблок, косточковых фруктов, моркови не зависимо от сезона цветения; круглогодичную заложенность носа.

Анамнез жизни. Ребенок от 1 беременности, протекавшей без особенностей, 1 физиологических родов в срок. При рождении масса тела 3400 гр., длина тела 52 см. По шкале APGAR 8/9 баллов. До 12 месяцев находилась на грудном вскармливании. Вакцинация проведена в соответствии с национальным календарем профилактических прививок. Проба Манту с 2 ТЕ ППДЛ от 2014г. – отрицательная.

Наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена: у отца бронхиальная астма.

Домашние условия удовлетворительные: ковров и животных нет, квартира сухая, постельные принадлежности синтетические.

Гипоаллергенную диету соблюдала частично: из питания были исключены только яблоки, косточковые фрукты и морковь.

Анамнез заболевания. В раннем возрасте отмечались высыпания на коже щёк, купировались к 1 году на фоне соблюдения мамой общей гипоаллергенной диеты. С 4 лет в весенний период (март-май) стали беспокоить заложенность и слизистое отделяемое из носа, зуд век и покраснение конъюнктивы глаз. С 9 лет появился зуд в ротовой полости при употреблении яблок, косточковых фруктов,

моркови. Наблюдалась педиатром по месту жительства, проводилось лечение: флутиказона фуроат интраназально; антигистаминные препараты. На фоне терапии отмечалось незначительное уменьшение симптомов.

Объективный статус. Общее состояние удовлетворительное. Температура тела 36,5 С. Активная, аппетит сохранен. Слизистые оболочки чистые. Кожные покровы умеренно влажные, чистые от сыпи. Зев розовый, миндалины без наложений. Подкожная клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Лимфатические узлы без системного увеличения. Костная система без видимых деформаций. Мышечный тонус удовлетворительный, область суставов визуально не изменена. При проведении риноскопии: слизистые оболочки носовых ходов бледные, цианотичносерые. ЧДД 18 в минуту. SpO2 99%. Перкуторный звук ясный легочный. Аускультативно дыхание везикулярное, равномерно проводится во все отделы легких, хрипы не выслушиваются. ЧСС 78 ударов в минуту. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, безболезненный. Печень не выступает из-под правой реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Дизурии нет. Стул регулярный, оформленный.

Результаты проведенного обследования.

Показатели клинического анализа крови и общего анализа мочи (12.01.2015г.) в пределах возрастных значений.

Кожное тестирование (12.01.2015г.) – резко положительная сенсибилизация (++++) к аллергенам пыльцы березы, ольхи, орешника лещины, дуба; умеренная сенсибилизация (++) к аллергенам клещей домашней пыли и библиотечной пыли.

Тест на специфические аллергены ImmunoCAP (12.01.2015г.)

Тест	Результат	Ед. измерения	Должные значения	Уровень и класс сенсибилизации
Береза	14,9	kUA/l	0 - 0,34	Умеренно высокий (III)
Яблоко	2,51	kUA/l	0 - 0,34	Средний (II)
Груша	2,04	kUA/l	0 - 0,34	Средний (II)
Вишня	1,52	kUA/l	0 - 0,34	Средний (II)
Персик	4,52	kUA/l	0 - 0,34	Умеренно высокий (III)
Морковь	0,68	kUA/l	0 - 0,34	Низкий (I)

Тест на компоненты аллергенов ImmunoCAP (12.01.2015г.)

Компоненты пыльцы березы	Результат	Ед. измерения	Должные значения	Уровень и класс сенсибилизации
Bet v1	13,7	kUA/l	0 - 0,34	Умеренно высокий (III)
Bet v2	0,00	kUA/l	0 - 0,34	Недетектируемый
Bet v4	0,00	kUA/l	0 - 0,34	Недетектируемый
Bet v6	0,02	kUA/l	0 - 0,34	Недетектируемый

На основании жалоб, данных анамнеза и результатов проведенного клинико-лабораторного обследования был поставлен диагноз: Поллиноз:

риноконъюнктивальный синдром, среднетяжелое течение, период ремиссии. Пищевая аллергия (оральный аллергический синдром). Аллергический персистирующий ринит.

В клинике были даны рекомендации по соблюдение элиминационного режима и гипоаллергенной диеты и начат курс аллергенспецифической иммунотерапии стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы сублингвальным способом введения, по схеме, указанной в инструкции к препарату. Поддерживающий курс составил 8 нажатий, ежедневно (дозатором старого образца).

После 1 курса СЛИТ, весной отмечались минимальные проявления риноконъюнктивального синдрома. Появилась частичная переносимость зеленых сортов яблок в осенне-зимний период (девочка съедала половину или одно целое яблоко в день, при этом лишь изредка ощущала чувство слабого зуда в ротовой полости). При употреблении косточковых фруктов и моркови зуд в ротовой полости сохранялся, однако, со слов пациента и родителей пациента, выраженность его значительно уменьшилась (рис. 27). В лечении: антигистаминные препараты эпизодически.

После проведения 2 курса СЛИТ, весной проявления ринита и конъюнктивита отсутствовали. Появилась толерантность к зеленым сортам яблок в осенне-зимний период (употребление одного или двух яблок в день не сопровождалось появлением неприятных ощущений в ротовой полости). При употреблении косточковых фруктов и моркови, прошедших термическую обработку, симптомы орального аллергического синдрома отсутствовали. Употребление термически необработанных косточковых фруктов и моркови вызывало лишь слабый зуд в ротовой полости (рис. 27).

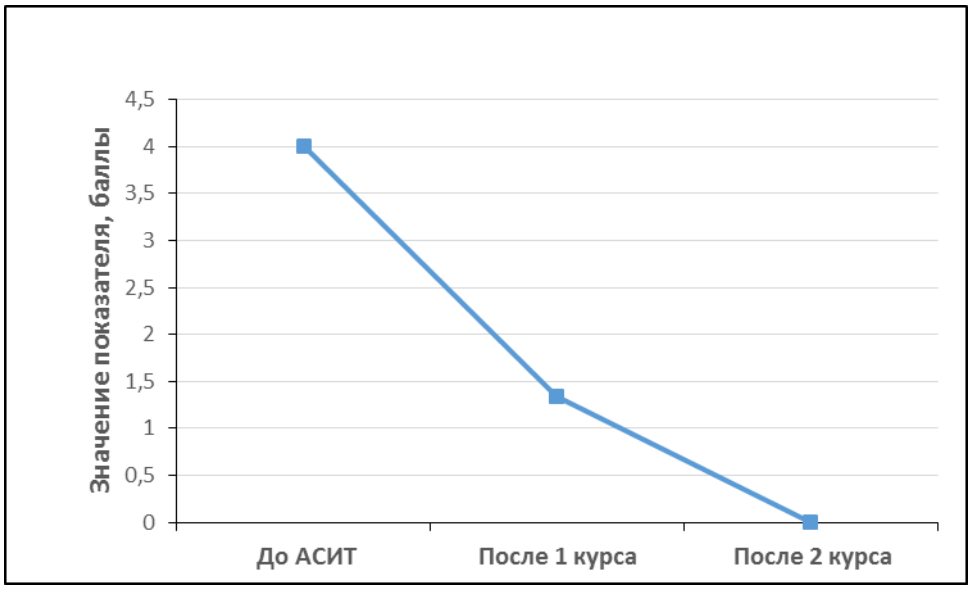


Рисунок 27. Динамика показателя комбинированной клинико-фармакологической оценки (CSMS) согласно шкале, рекомендованной EAACI [109] на фоне СЛИТ

При оценке лабораторных показателей после двух курсов СЛИТ отмечено уменьшение концентрации в сыворотке крови sIgE антител к rBet v1, однако обращает внимание отсутствие выраженной динамики к данному аллергокомпоненту уровней sIgG (рис. 28,29).

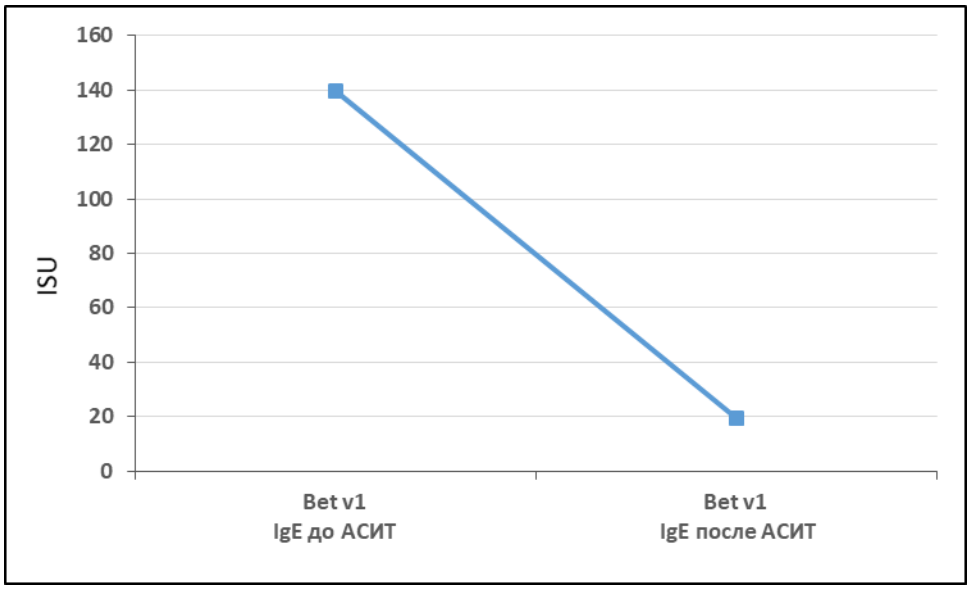


Рисунок 28. Динамика уровней sIgE антител к аллергену rBet v1

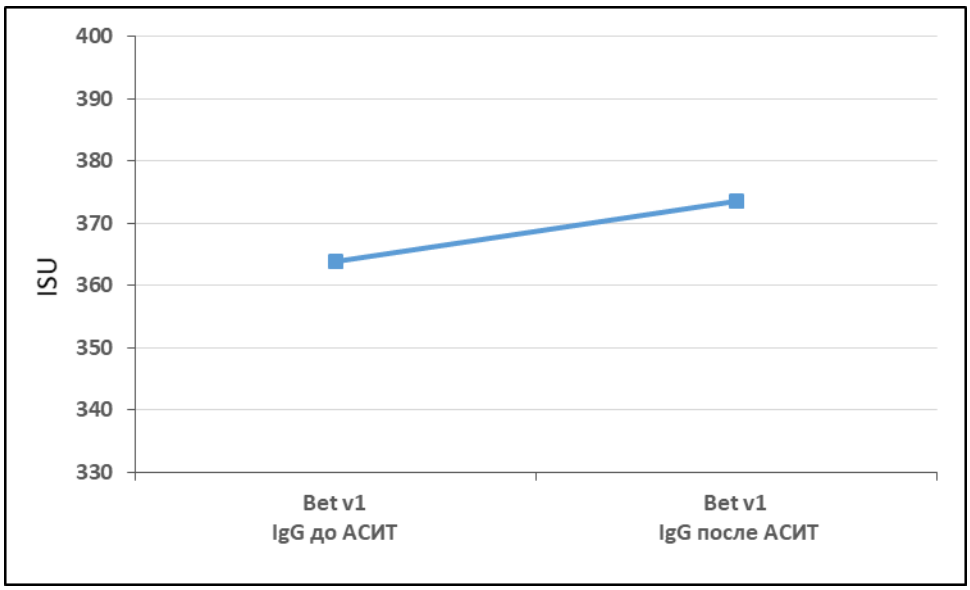


Рисунок 29. Динамика уровней sIgG антител к аллергену rBet v1

Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы в отношении симптомов поллиноза и перекрёстной пищевой аллергии при наличии моносенсибилизации к главному аллергокомпоненту пыльцы березы rBet v1 и высокодозном (в пределах, рекомендованных в инструкции) ежедневном применении.

Клинический пример №2

Девочка М., 2011 г.р., 14.01.2016г. была госпитализирована в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для проведения обследования, постановки диагноза и подбора терапии.

Жалобы: на заложенность носа, ринорею, отечность и зуд век, слезотечение, покраснение конъюнктивы глаз в весенний период (конец марта-май); зуд и жжение в ротовой полости при употреблении яблок, косточковых фруктов, моркови, орехов.

Анамнез жизни. Ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне гестационного сахарного диабета, 1 оперативных родов в срок. При рождении

масса тела 3200 гр., длина тела 51см. По шкале APGAR 7/8 баллов. С рождения на искусственном вскармливании адаптированной молочной смесью. Вакцинация проведена по индивидуальной схеме. Проба Манту с 2 ТЕ ППДЛ от 2015г. – отрицательная.

Наследственность по аллергическим заболеваниям – не отягощена.

Домашние условия – живут в частном доме, расположенном в лесопарковой зоне; животных, ковров и следов плесени нет.

Гипоаллергенную диету – соблюдала частично: из питания исключались растительные продукты, к которым была отмечена повышенная чувствительность.

Анамнез заболевания. Ранний период протекал без особенностей. С 2 лет стали беспокоить зуд и жжение в ротовой полости при употреблении орехов, персиков, моркови. К 2,5 годам появилась повышенная чувствительность к яблокам и косточковым фруктам. Данные симптомы отмечались в течение года, не зависимо от периода цветения.

С 3 лет в весенний период (март - май) стала беспокоить заложенность носа, ринорея. Проводилась симптоматическая терапия, деконгестантами, туалет носа. На фоне лечения симптомы сохранялись. С 4 лет в этот же период присоединились отечность и зуд век, слезотечение, покраснение конъюнктивы глаз. Девочка наблюдалась педиатром по месту жительства, проводилась терапия антигистаминными средствами, в глаза и нос применялись препараты кромоглициевой кислоты – с неполным положительным эффектом.

Объективный статус. Общее состояние удовлетворительное. Температура тела 36,4 С. Активная, аппетит сохранен. Слизистые оболочки чистые. Кожные покровы умеренно влажные, чистые от патологической сыпи. Зев розовый, миндалины рыхлые, без наложений. Подкожная клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Лимфатические узлы без системного увеличения. Костно-мышечная система без особенностей. При проведении риноскопии:

слизистые оболочки носовых ходов розовые. ЧДД 24 в минуту. SpO2 99%. Перкуторный звук ясный легочный. Аускультативно дыхание везикулярное, равномерно проводится во все отделы легких, хрипы не выслушиваются. ЧСС 95 ударов в минуту. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, безболезненный. Печень не выступает из-под правой реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Дизурии нет. Стул регулярный, оформленный.

Результаты проведенного обследования.

Показатели клинического анализа крови и общего анализа мочи (14.01.2015г.) в пределах возрастных значений.

Кожное тестирование (14.01.2016г.) – резко положительная сенсибилизация (++++) к аллергенам пыльцы березы, ольхи; (+++) выраженная сенсибилизация к аллергенам орешника лещины, тимофеевки.

Тест на специфические аллергены ImmunoCAP (14.01.2016г.)

Тест	**Результат**	**Ед. измерения**	**Должные значения**	**Уровень и класс сенсибилизации**
Береза	55,2	kUA/l	0 - 0,34	Очень высокий (V)
Яблоко	3,11	kUA/l	0 - 0,34	Умеренно высокий (III)
Груша	2,64	kUA/l	0 - 0,34	Средний (II)
Вишня	3,55	kUA/l	0 - 0,34	Умеренно высокий (III)
Персик	7,59	kUA/l	0 - 0,34	Умеренно высокий (III)
Морковь	3,42	kUA/l	0 - 0,34	Средний (II)

Тест на компоненты аллергенов ImmunoCAP (14.01.2016г.)

Компоненты пыльцы березы	**Результат**	**Ед. измерения**	**Должные значения**	**Уровень и класс сенсибилизации**
Bet v1	48,1	kUA/l	0 - 0,34	Высокий (IV)
Bet v2	1,52	kUA/l	0 - 0,34	Средний (II)
Bet v4	1,58	kUA/l	0 - 0,34	Средний (II)
Bet v6	1,58	kUA/l	0 - 0,34	Средний (II)

На основании жалоб, данных анамнеза и результатов проведенного клинико-лабораторного обследования был поставлен диагноз: Поллиноз: риноконъюнктивальный синдром, среднетяжелое течение, период ремиссии. Пищевая аллергия (оральный аллергический синдром).

Родителям пациентки были даны рекомендации: соблюдение элиминационного режима, соблюдение гипоаллергенной диеты, проведение аллергенспецифической иммунотерапии стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы сублингвальным способом введения по схеме, указанной в инструкции.

Во время набора дозы, после 7 нажатий препарата (дозатором старого образца) в концентрации 300 ИР у девочки появилась выраженная местная реакция в ротовой полости в виде зуда и жжения, купировалась приемом антигистаминного препарата. В виду возникновения аллергической реакции на максимальной дозе, поддерживающий курс составил 6 нажатий, ежедневно.

После 1 курса СЛИТ, весной вновь отмечались выраженные проявления риноконъюнктивального синдрома. Эффекта в отношении перекрёстной пищевой аллергии также получено не было. В лечении антигистаминные препараты,

интраназальные глюкокортикостероиды. В этот же год, впервые, легкие симптомы ринита и конъюнктивита беспокоили в летний период, проводилась симптоматическая терапия.

При проведении второго курса СЛИТ, во время набора дозы нежелательных явлений отмечено не было. Поддерживающий курс составил 4 нажатия (дозатором нового образца), ежедневно. Переносимость терапии была удовлетворительной. Однако весной вновь беспокоили симптомы ринита и конъюнктивита. Сохранялись аллергические реакции на продукты растительного происхождения. В летний период было отмечено усиление выраженности симптомов поллиноза. Пациентка получала симптоматическую терапию в полном объеме.

После завершения исследования наблюдение за девочкой было продолжено.

Тест на компоненты аллергенов ImmunoCAP (17.01.2018г.)

Компоненты пыльцы березы	**Результат**	**Ед. измерения**	**Должные значения**	**Уровень и класс сенсибилизации**
Bet v1	44,15	kUA/l	0 - 0,34	Высокий (IV)
Bet v2	1,46	kUA/l	0 - 0,34	Средний (II)
Bet v4	1,57	kUA/l	0 - 0,34	Средний (II)
Bet v6	1,49	kUA/l	0 - 0,34	Средний (II)
Phl p1	3,22	kUA/l	0 - 0,34	Средний (II)
Phl p5	0,47	kUA/l	0 - 0,34	Низкий (I)

Девочке был назначен третий курс СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы. Поддерживающий курс составил 4 нажатия (дозатором нового образца, ежедневно).

Учитывая наличие клинических проявлений (заложенность носа, ринорея, зуд век, слезотечение и покраснение конъюнктивы глаз) в летний период; результаты аллергообследования (наличие сенсибилизации к мажорным аллергенам тимофеевки (Phl p1 – II класс, Phl p5 – I класс)) в феврале был начат первый курс СЛИТ аллергеном пыльцы трав. Поддерживающая терапия проводилась в соответствии с инструкцией - по 1 таблетке, ежедневно. Нежелательных реакций во время и после приема препарата не было.

Весной отмечались минимальные проявления ринита и конъюнктивита. В лечении – антигистаминные препараты эпизодически. Летом состояние оставалось стабильным, фармакотерапия не проводилась. Динамика показателя комбинированной клинико-фармакологической оценки (CSMS) согласно шкале рекомендованной EAACI [109] на фоне СЛИТ представлена на рисунке 30.

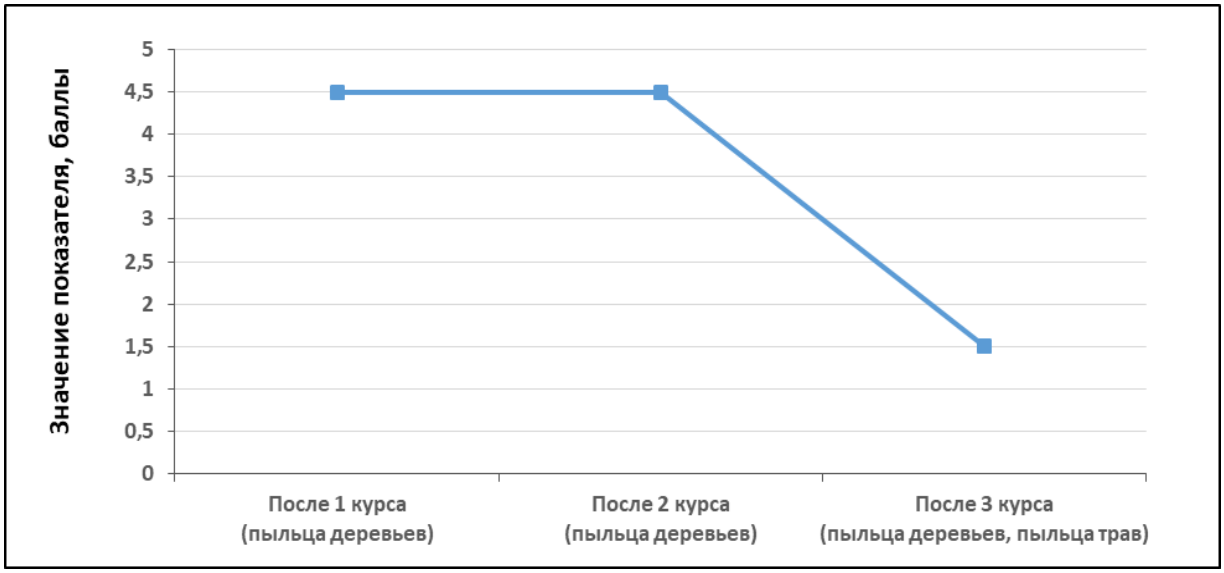


Рисунок 30. Динамика показателя комбинированной клинико-фармакологической оценки (CSMS) согласно шкале, рекомендованной EAACI [109] на фоне СЛИТ

Со слов мамы, девочка стала лучше переносить зеленые сорта яблок вне сезона цветения. Пациентка через день съедала на завтрак несколько долек сырого яблока, при этом зуд и жжение в ротовой полости не возникали.

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует зависимость эффекта СЛИТ от профиля сенсибилизации к молекулярным аллергокомпонентам пыльцы березы у детей с поллинозом и перекрестной ПА, а именно низкой ее эффективности стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы у пациентов, имеющих sIgE помимо главного rBet v1 и к минорным компонентам rBet v2 и rBet v4.

Положительный эффект СЛИТ полученный, у данного пациента, после добавления к стандартизированному экстракту аллергена пыльцы березы аллергена пыльцы трав подтверждает предположение N Mothes с соавт. о том, что rBet v2 и rBet v4 - активно перекрёстно-реагирующие аллергены, являющиеся маркерами синдромов, включающих перекрёстные реакции с неродственными растениями и растительными продуктами [96].

Выявление sIgE к rBet v2 и rBet v4 у пациентов с аллергией к пыльце деревьев семейства березовые может служить показанием для изменения схемы АСИТ. Данный аспект делает необходимым проведение дополнительных исследований для накопления знаний и повышения эффективности противоаллергической терапии.

Клинический пример №3

В настоящем клиническом случае представлена история болезни ребенка, который не вошел в исследование в связи с несоответствием критериям включения, однако наблюдение представляет большой клинический интерес.

Мальчик Г., 2007 г.р., наблюдался в отделении стационарозамещающих технологий ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в ноябре 2015г.

Жалобы: на заложенность носа, отеки век, слезотечение и покраснение конъюнктивы глаз в весенний период (апрель - май); избирательный аппетит и зуд

в ротовой полости при употреблении яблок и груш; сухость и зуд кожных покровов в течение года.

Анамнез жизни. Ребенок от 2 беременности, протекавшей без особенностей, 2 физиологических родов в срок. При рождении масса тела 3800 гр., длина тела 52см. По шкале APGAR 8/9 баллов. На грудном вскармливании находился до 3 месяцев, далее на смешанном, в качестве докорма получал адаптированную молочную смесь. Вакцинация проведена в соответствии с национальным календарем профилактических прививок. Проба Манту с 2 ТЕ ППДЛ от 2016г. – отрицательная.

Наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена: у матери инсектная аллергия.

Дома имеется кот.

Гипоаллергенную диету соблюдал.

Анамнез заболевания. С 6 месяцев до 4 лет распространенные эритематозные очаги на коже, сопровождающиеся зудом, а также рецидивирующие эпизоды уртикарных высыпаний при введении продуктов прикорма. Проводилось лечение: общая гипоаллергенная диета, антигистаминные препараты, эмоленты. С 8 лет, весной (апрель-май), стали беспокоить заложенность носа, отеки век, слезотечение и покраснение конъюнктивы глаз, а также появился зуд в ротовой полости при употреблении яблок и груш. Мальчик наблюдался по месту жительства аллергологом, получал симптоматическую терапию с неполным эффектом.

При физикальном осмотре общее состояние удовлетворительное. Температура тела в пределах нормальных значений. Обращала внимание выраженная сухость кожных покровов, сопровождающаяся зудом. Зев розовый, миндалины рыхлые, без наложений. Дыхание через нос незначительно затруднено. При риноскопии: слизистые оболочки носовых ходов бледные, цианотичносерые, незначительно отечные. ЧСС 85 ударов в минуту. ЧДД 18 в

минуту. SpO2 98%. При дальнейшем осмотре отклонений со стороны дыхательной, середечно-сосудистой и пищеварительной систем выявлено не было.

Данные клинического анализа крови и общего анализа мочи (05.11.2015г.). в пределах нормальных значений.

При проведении кожного тестирования (05.11.2015г.) была выявлена умеренная сенсибилизация (++) к аллергену пыльцы березы, слабая сенсибилизация (+) к аллергенам орешника лещины, ясеня, дуба, ржи.

Однако результаты иммунологического анализа крови не показали наличие сенсибилизации ни к аллергенам пыльцы деревьев, ни к пищевым аллергенам, обладающим перекрестной реактивностью.

Тест на специфические аллергены ImmunoCAP (05.11.2015г.)

Тест	**Результат**	**Ед. измерения**	**Должные значения**	**Уровень и класс сенсибилизации**
Береза	0,02	kUA/l	0 - 0,34	Недетектируемый
Яблоко	0,01	kUA/l	0 - 0,34	Недетектируемый
Груша	0,00	kUA/l	0 - 0,34	Недетектируемый
Вишня	0,00	kUA/l	0 - 0,34	Недетектируемый
Персик	0,01	kUA/l	0 - 0,34	Недетектируемый
Морковь	0,02	kUA/l	0 - 0,34	Недетектируемый

При проведении молекулярной аллергодиагностики специфических IgE к рекомбинантным аллергокомпонентам пыльцы березы также обнаружено не было.

Тест на компоненты аллергенов ImmunoCAP (05.11.2015г.)

Компоненты пыльцы березы	Результат	Ед. измерения	Должные значения	Уровень и класс сенсибилизации
Bet v1	0,02	kUA/l	0 - 0,34	Недетектируемый
Bet v2	0,00	kUA/l	0 - 0,34	Недетектируемый
Bet v4	0,00	kUA/l	0 - 0,34	Недетектируемый
Bet v6	0,01	kUA/l	0 - 0,34	Недетектируемый

В клинике было принято решение о проведении расширенного аллергообследования к смеси деревьев, трав, бытовым, эпидермальным, грибковым и наиболее значимым пищевым аллергенам. Однако ни к одному из искомых аллергенов сенсибилизации выявлено не было.

Тест на специфические аллергены ImmunoCAP (05.11.2015г.)

Тест	Результат	Ед. измерения	Должные значения	Уровень и класс сенсибилизации
Смесь аллергенов пыльцы деревьев	0,03	kUA/l	0 - 0,34	Недетектируемый
Смесь аллергенов злаковых трав	0,00	kUA/l	0 - 0,34	Недетектируемый
Смесь аллергенов сорных трав	0,01	kUA/l	0 - 0,34	Недетектируемый

Смесь домашней пыли	0,00	kUA/l	0 - 0,34	Недетектируемый
Смесь эпидермальных аллергенов	0,00	kUA/l	0 - 0,34	Недетектируемый
Смесь грибковых аллергенов	0,02	kUA/l	0 – 0,34	Недетектируемый
Смесь пищевых аллергенов*	0,08	kUA/l	0 – 0,34	Недетектируемый

*белок коровьего молока, яичный белок, клейковина, пшеница

Несмотря на отрицательные результаты аллергообследования, клинически (учитывая жалобы и данные анамнеза) мальчику был поставлен диагноз: Поллиноз: риноконъюнктивальный синдром, среднетяжелое течение, период ремиссии. Пищевая аллергия (оральный аллергический синдром). Атопический дерматит, распространенная форма, подострое течение.

Были даны рекомендации по лечению: соблюдение элиминационного режима, гипоаллергенной диеты (исключение высокоаллергенных продуктов и перекрестных пищевых аллергенов), смена климата или симптоматическая терапия симптомов поллиноза в период цветения причинно-значимых растений, эмоленты.

Поскольку при аллергообследовании сенсибилизации к специфическим аллергенам выявлено не было, проведение СЛИТ данному ребенку не показано в виду чего он не был включен в исследование.

Высокая частота ложноположительных и/или ложноотрицательных реакций при проведении кожных проб зачастую обусловлена качественным составом используемых экстрактов аллергенов, их стандартизацией, возрастом и сопутствующими заболеваниями пациента [8].

Данный клинический случай подтверждает значимость применения в аллергодиагностики современных аналитических тест систем, реализующихся на

базе высокочувствительных и высокоспецифичных анализаторов ImmunoCap, для верификации причинно-значимых аллергенов и решения вопроса о назначении патогенетической аллергенспецифической иммунотерапии пациентам с поллинозом.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день аллергические болезни занимают 4-е место в мире среди основных хронических заболеваний и являются одной из ведущих патологий детского возраста [37]. Особого внимания в структуре аллергических болезней заслуживают поллинозы, распространенность которых достигает 15-25% среди детского населения планеты [142]. Согласно определению, поллиноз (от лат. pollen – пыльца) - это аллергическое заболевание, характеризующееся острыми воспалительными изменениями в слизистых оболочках дыхательных путей, глаз, кожи и пищеварительной системы, возникающих в ответ на воздействие пыльцевых аллергенов [1, 26].

По данным Европейской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии (Position paper of the EAACI, 2015) у 40-60% больных поллинозом отмечаются признаки перекрестной ПА, выражающиеся широким спектром симптомов от орального аллергического синдрома до тяжелой анафилаксии [140].

В виду ранней манифестации, многообразия проявлений, высокой распространенности, а также склонности к тяжелому течению поллинозов и перекрестной пищевой аллергии существует необходимость изучения и внедрения в практику новых методов диагностики для повышения эффективности терапии этой категории больных. Новые возможности клиницистам может предоставить использование молекулярной аллергодиагностики (МА) или диагностики на основе компонентов аллергенов, CRD [53]. Применение МА у пациентов с поллинозом позволяет отличить истинную сенсибилизацию от перекрестной реактивности, оценить риски развития острых системных или местных аллергических реакций [89].

Использование МА при поллинозе и перекрестной ПА дает возможность определить причинно-значимые аллергены с целью подбора аллергенспецифической иммунотерапии и прогноза ее эффективности, а также осуществить мониторинг и контроль результатов проводимого лечения.

Целью нашего исследования было определить клинико-иммунологические предикторы эффективности сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в отношении симптомов поллиноза и перекрестной пищевой аллергии у детей с различными профилями сенсибилизации к аллергену пыльцы березы.

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:

1. Выявить клинические особенности поллиноза и перекрестной пищевой аллергии у детей с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев семейства березовые.
2. Определить частоту сенсибилизации к отдельным компонентам аллергена пыльцы березы у детей, проживающих в средней полосе России, имеющих проявления поллиноза и перекрестной пищевой аллергии, обусловленные гиперчувствительностью к аллергенам пыльцы березы.
3. Дать сравнительную клинико-иммунологическую оценку эффективности сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в отношении симптомов поллиноза и перекрестной пищевой аллергии у пациентов, проводивших лечение стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы и водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые.
4. Провести анализ клинической эффективности сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в отношении симптомов поллиноза и перекрестной пищевой аллергии у пациентов с различными профилями сенсибилизации и оценить значимость для эффективности иммунотерапии наличия специфических IgE - антител к мажорному и минорным аллергокомпонентам пыльцы березы.
5. Оценить роль молекулярной аллергодиагностики при планировании сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии у детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией и разработать клинико-диагностические критерии для прогноза эффективности иммунотерапии у данных пациентов.

Для выполнения поставленных задач была разработана индивидуальная информационно-регистрационная карта (ИРК), включающая следующие разделы: персональные данные, сведения о заболевании, наследственность и сопутствующая аллергическая патология, результаты исследований, объем лекарственной терапии, визиты, сведения о любых нежелательных явлениях на фоне иммунотерапии (раздел заполнялся после проведения СЛИТ).

Начальный этап исследования включал оценку общих характеристик вошедших в исследование пациентов (анализ клинических симптомов поллиноза и перекрестной ПА, сопутствующей аллергической патологии, наследственности по аллергическим заболеваниям), а также оценку сенсибилизации и распределения причинно-значимых аллергенов.

В основную группу был включен 161 ребенок: 54 девочки (33,54%) и 107 мальчиков (66,46%) в возрасте от 5 до 17 лет, наблюдавшихся в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации с января 2015 г. по июнь 2017 г. для проведения СЛИТ. Из них 108 (67,08%) составили дети младшего школьного возраста (5-10 лет) и 53 (32,92%) подростки (11-17 лет). Дети 1 группы (n=125) получали терапию стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы. Дети 2 группы (n=36) - водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые.

Группу сравнения составили 8 детей родители которых по тем или иным причинам отказались от проведения СЛИТ. Данные пациенты не были включены в основное исследование, однако получали симптоматическую терапию и оставались под наблюдением. В дальнейшем они вошли в исследование в качестве группы сравнения для оценки влияния СЛИТ на иммунные показатели.

У всех пациентов отмечались ежегодные обострения симптомов поллиноза в апреле-мае и перекрестной ПА на один или несколько продуктов растительного происхождения (яблоко, груша, косточковые фрукты, морковь и т.д.) и имелась потребность в симптоматической терапии в сезон цветения причинно-значимых растений, продолжительность болезни составляла не менее 2 лет.

У 130 детей (80,75%) основной группы начальные симптомы поллиноза были отмечены в возрастном периоде 3 - 7 лет, у 31 пациента (19,25%) первые клинических проявления развились в возрасте 11-12 лет. У преобладающей части детей (51,54%) симптомы поллиноза, помимо АР и АК, были представлены сезонной БА (49,06%), АтД (1,86%), сезонной БА и АтД (0,62%). Среди детей, имеющих проявления сезонной БА (46 (42,59%) - дети младшего школьного возраста и 34 (64,15%) - подростки) у 57 (71,25%) первые симптомы появились на 3-4 году болезни. Изучение клинического течения болезни, выявило, что тяжелая степень сезонного АР встречалась чаще у детей младшего школьного возраста, чем у подростков (37,03% и 13,20% соответственно), напротив, легкое течение чаще было зарегистрировано у пациентов старшей возрастной группы, нежели, чем у детей до 11 лет и составило 11,32% и 6,48% соответственно.

Анализ анамнестических данных выявил, что у 96 (59,63%) детей первые аллергические реакции на продукты растительного происхождения (яблоко, персик, морковь, картофель и др.) были выявлены до 1 года и клинически проявлялись высыпаниями на коже. На момент включения в исследование перекрестная ПА у большинства пациентов (52.80%) носила сезонный характер. Наиболее часто встречающимся проявлением перекрестной ПА был ОАС (78,88%). Анализ распределения причинно-значимых пищевых аллергенов, исходя из жалоб и данных анамнеза, показал, что на первом месте по распространенности было яблоко (82,61%), на втором персик (36,02%).

Все пациенты основной группы имели сопутствующие аллергические заболевания: у 139 детей (86,34%) был выявлен круглогодичный аллергический ринит; у 40 (24,84%) бронхиальная астма; у 26 (16,15%) атопический дерматит; у 2 (1,24%) лекарственная аллергия. Анализ наследственного анамнеза обнаружил у 127 детей (78,88%) отягощенную наследственность по аллергическим заболеваниям.

При оценке сенсибилизации и распределения причинно-значимых аллергенов по данным кожного тестирования и иммунологического анализа крови у всех

пациентов (100% случаев), было выявлено наличие повышенной чувствительности к аллергенам пыльцы деревьев семейства березовые и определены sIgE к аллергену пыльцы березы. Анализ уровней специфических IgE к перекрестным пищевым аллергенам показал, что наиболее часто сенсибилизация отмечалась к аллергенам персика (77,64%), вторым по значимости было яблоко (72,05%). При этом, встречаемость специфических IgE к персику преобладала у пациентов старше 11 лет - 50 (94,33%), детеи младшего школьного возраста чаще имели сенсибилизацию к яблоку - 87 (80,56%). Таким образом, было выявлено отсутствие полной корреляции между клинической непереносимостью и лабораторными данными о сенсибилизации к причинно-значимым аллергенам.

Анализ частоты сенсибилизации к отдельным компонентам аллергена пыльцы березы у детей с проявлениями поллиноза и перекрестной ПА, проживающих в средней полосе России, выявил наличие sIgE к мажорному компоненту rBet v 1 у всех вошедших в исследование пациентов (100% случаев), имеющих сенсибилизацию к аллергену пыльцы березы, подтвержденную данными иммунологического обследования. Среди минорных аллергокомпонентов быльцы березы наименьшая встречаемость специфических IgE была определена к компоненту rBet v 4 (1,86%).

На основании полученных результатов молекулярной аллергодиагностики, для проведения подробного анализа было выделено 5 профилей сенсибилизации. Моносенсибилизация к главному аллергокомпоненту пыльцы березы rBet v1 встречалась у 75 пациентов (46,58%). У 86 детей (53,4%) профили сочетали наличие sIgE к главному rBet v1 и к одному, двум, или трем минорным компонентам пыльцы березы (44,09%, 7,45% и 1,86% соответственно).

В соответствии с существующими международными критериями (GINA 2014–2018 гг.), а также клиническими рекомендациями Союза педиатров России, наличие у пациентов, перечисленных выше параметров, послужило основанием для назначения аллергенспецифической иммунотерапии.

Следующий этап исследования включал проведение анализа клинической эффективности сублингвальной СЛИТ в отношении симптомов поллиноза и перекрестной ПА у пациентов с различными профилями сенсибилизации, а также оценку значимости для эффективности СЛИТ наличия sIgE - антител к мажорному и минорным аллергокомпонентам пыльцы березы.

Оценка эффективности СЛИТ в отношении симптомов поллиноза и перекрестной ПА проводилась с учетом профилей сенсибилизации к аллергокомпонентам пыльцы березы, отдельно у пациентов группы 1 (дети получали СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы) и группы 2 (дети получали СЛИТ водно – солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые.

После проведения СЛИТ у детей обеих групп было отмечено уменьшение ежедневных симптомов АРК в сезон цветения деревьев и, как следствие, уменьшение потребности в лекарственных препаратах.

Разница оценочных показателей шкалы EAACI до СЛИТ и по окончании двух курсов терапии у пациентов группы 1 составила: TSS (-1,02) балла; MS (-0,58) баллов; CSMS (-1,60) баллов $p<0,01$. При проведении оценки эффективности АСИТ в отношении симптомов поллиноза с помощью модифицированной схемы А.Д. Адо положительный эффект после двух курсов иммунотерапии был получен у 114 детей (91,20%), высокая эффективность (3-4 балла) была отмечена у 91 ребенка (72,80%).

Разница оценочных показателей шкалы EAACI до СЛИТ и по окончании двух курсов лечения у пациентов группы 2 составила: TSS (-0,88) балла; MS (-0,28) баллов; CSMS (-1,16) баллов $p<0,01$. Проведение оценки эффективности СЛИТ в отношении симптомов поллиноза с помощью модифицированной схемы А.Д. Адо выявило положительный эффект после двух курсов иммунотерапии у 32 пациентов (88,00%), высокая эффективность была отмечена у 21 ребенка (53,33%).

У пациентов группы 1 положительный эффект СЛИТ был достигнут и в

отношении проявлений перекрестной ПА. По окончании двух курсов иммунотерапии положительный результат был получен у 82 пациентов (65,60%), из них 22 ребенка (17,6%) сформировали толерантность к ранее непереносимым продуктам.

Во второй группе, после проведения двух курсов иммунотерапии, эффект в отношении симптомов перекрестной ПА был получен у 5 детей (13,8%). Ни одному пациенту из группы 2 на фоне проведения иммунотерапии не удалось сформировать толерантность к ранее непереносимым продуктам.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы эффективна как в отношении симптомов поллиноза, так и в отношении проявлений перекрестной ПА. Проведение иммунотерапии водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые снижает выраженность клинических проявлений поллиноза, однако обладает низкой эффективностью в отношении симптомов перекрестной ПА.

Дальнейший анализ эффективности СЛИТ выявил зависимость эффекта от профиля сенсибилизации, как в отношении симптомов поллиноза, так и в отношении проявлений перекрестной ПА.

Наибольшая разница показателя комбинированной клинико-фармакотерапевтической оценки (CSMS) шкалы EAACI до СЛИТ по окончании двух курсов терапии в группе 1 и 2 была получена у пациентов с 1 профилем сенсибилизации, имеющих sIgE только к главному аллергокомпоненту пыльцы березы rBet v 1, и составила ((-1,87) и (-1,33) баллов соответственно). С увеличением в профиле sIgE к минорным компонентам березы разница показателя CSMS уменьшалась, составив ((-1,77) и (-1,31) баллов) у пациентов с 2 профилем сенсибилизации; ((-0,82) и (-0,83)) с 3; ((-0,53) и (-0,58)) с 4 профилем сенсибилизации. У детей с 5 профилем сенсибилизации (rBet v1, rBet v2, rBet v4, rBet v6) ни в одной из групп динамики показателя CSMS получено не было - (0,00) баллов. Полученные данные согласуются с результатами исследования М.В. Сновской [29].

При оценке эффективности иммунотерапии в отношении симптомов поллиноза с помощью применения схемы А.Д. Адо у пациентов 1 и 2 групп наибольший процент высокой эффективности (3-4 балла) по окончании двух курсов СЛИТ ((81,67%) и (66,67%) соответственно) также был получен у пациентов с 1 профилем сенсибилизации (rBet v1), наименьший ((50,00%) и 50,00%)) у детей с профилем сенсибилизации 4 (rBet v1, rBet v2 и rBet v6).

Таким образом, эффективность СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы и водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые в отношении симптомов поллиноза у пациентов с моносенсибилизацией к rBet v1 статистически значимо выше, чем у детей с наличием в профиле sIgE к минорным компонентам пыльцы березы ($p<0,05$). Эффективность СЛИТ у пациентов, имеющих в профиле sIgE к rBet v2, была статистически значимо ниже, чем у детей с моносенсибилизацией к rBet v1 ($p<0,01$). У пациентов с наличием в профиле sIgE к rBet v6 статистически значимой разницы результатов, по сравнению с пациентами с моносенсибилизацией к rBet v1 получено не было.

При оценке эффективности двух курсов иммунотерапии в отношении симптомов перекрестной ПА у пациентов группы 1 наибольший процент эффективности (76,66%) также был отмечен у детей с профилем сенсибилизации 1, наименьший (30,00%) с профилем сенсибилизации 4. У детей с профилем сенсибилизации 5, эффекта от иммунотерапии получено не было.

Таким образом, наличие в профиле пациента sIgE к минорным аллергенам пыльцы березы rBet v2 и rBet v4 ассоциировано с низкой эффективностью СЛИТ, как в отношении симптомов поллиноза, так и перекрестной ПА.

Учитывая хорошие показатели эффективности СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы был проведен детальный анализ, выявивший зависимость эффекта иммунотерапии от поддерживающей дозировки и кратности приема препарата.

Наиболее высокая эффективность после 2-х курсов иммунотерапии стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы у детей с поллинозом, в том числе и в отношении проявлений перекрестной ПА была отмечена ($p <0,01$):

- при наличии моносенсибилизации к главному аллергену пыльцы березы rBet v1;

- при проведении СЛИТ в максимальных или высоких дозировках, в пределах, рекомендованных в инструкции, с кратностью приема препарата ежедневно или через день.

При проведении анализа эффективности СЛИТ в зависимости от исходного уровня общего IgE не было выявлено существования убедительной корреляционной взаимосвязи ($r = -0,02$, $p < 0,05$).

Примененные в ходе исследования шкалы для оценки эффективности СЛИТ EAACI и традиционная шкала А.Д. Адо дали аналогичные результаты. Преимуществами шкалы рекомендованной Европейской Ассоциацией Аллергологов и Клинических Иммунологов (EAACI) является возможность проведения детальной оценки симптомов аллергического риноконьюнктивита и потребности в фармакотерапии, как до, так и по окончанию аллергенспецифической иммунотерапии. Однако шкала А.Д. Адо позволяет выделить группу с высокой эффективностью и выявить предикторы эффективности СЛИТ.

Наше исследование не подтвердило опасения относительно повышения частоты побочных реакций при аллергенспецифической иммунотерапии у пациентов, имеющих в профиле sIgE к минорным аллергенам пыльцы березы. Опубликованные в постмаркетинговых отчетах случаи анафилаксии, возникшие после применения сублингвальных аллергенных экстрактов, были обусловлены нарушениями клинических протоколов проведения АСИТ (бесконтрольное введение препаратов вне медицинских учреждений, превышение рекомендованных в инструкции дозировок и т.д.). Наличие в профиле сенсибилизации к минорным аллергенам пыльцы березы не ухудшало переносимость иммунотерапии у пациентов обеих групп.

Проведенный нами сравнительный анализ иммунного ответа у пациентов, получавших СЛИТ, и находящихся в период цветения только на

симптоматической терапии, не обнаружил значимых различий в изменении уровней sIgE и индукции уровней sIgG к главному аллергокопоненту пыльцы березы rBet v1. Полученные нами результаты продемонстрировали отсутствие корреляции уровней иммунологических показателей с клиническим эффектом СЛИТ и потребностью в фармакотерапии.

Причинами по которым количественное соотношение уровней выработки блокирующих антител IgG может не полностью отображать клинический эффект АСИТ могут быть [133]:

- активация аллерген-специфических Т-клеток не-IgE-реактивными аллергенными пептидами;
- использование экстрактов аллергенов из природных источников с вариабельной концентрацией причинно-значимых аллергенных молекул;
- конкурентное взаимодействие антител изотипов IgE и IgG за ограниченное количество сайтов связывания на молекуле аллергена.

Из этого следует, что рекомендации по использованию изменения уровней sIgE и sIgG к rBet v1 в качестве маркера эффективности АСИТ требуют изучения и подтверждения в дальнейших исследованиях.

Мониторинг иммунного ответа на проведение СЛИТ выявил разницу уровней блокирующих антител sIgG к rBet v1 у пациентов, проводивших СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы и водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые. Количественный уровень антител sIgG к компоненту rBet v1 после двух курсов СЛИТ у пациентов, проводивших иммунотерапию стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы, превышал таковой уровень у детей, получавших СЛИТ водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые. Учитывая полученную разницу в уровнях блокирующих антител, а также отсутствие значимого клинического эффекта СЛИТ в отношении проявлений перекрестной ПА у пациентов, получавших

водно-солевой экстракт аллергенов пыльцы деревьев можно предположить, что концентрация аллергенного белка rBet v1 в данном препарате ниже или варьирует, по сравнению с его концентрацией в стандартизированном экстракте аллергена пыльцы березы [59].

Таким образом, проведенное нами исследование наглядно продемонстрировало необходимость применения МА при обследовании пациентов с поллинозом и перекрестной ПА, обусловленными повышенной чувствительностью к пыльце березы, на этапе планирования СЛИТ для осуществления дифференцированного подхода к назначению терапии и прогноза ее эффективности. В связи с этим МА следует рекомендовать включить в перечень обязательных диагностических услуг пациентов с данной нозологией.

ВЫВОДЫ

1. Клинические проявления поллиноза, обусловленного гиперчувствительностью к пыльце деревьев семейства березовые, характеризуются ранним дебютом – в возрасте 3-7 лет у 80,75% пациентов. При этом у 59,63% детей проявления аллергии к продуктам растительного происхождения возникают до 1 года, предшествуя симптомам поллиноза. У 49,69 % пациентов развивается сезонная бронхиальная астма, у 71,25% из них первые проявления возникают на 3-4 году болезни.

2. Перекрестная пищевая аллергия в 52,80% случаев носит сезонный характер и у 78,88% проявляется оральным аллергическим синдромом. У детей младшего школьного возраста наиболее часто встречается перекрестная аллергическая реакция на яблоко (80,56%), у подростков на персик (94,33%).

3. У детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией, обусловленными гиперчувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев семейства березовые, проживающих в средней полосе России, сенсибилизация к главному компоненту пыльцы березы rBet v1 встречается в 100% случаев. Наличие sIgE к минорным аллергенам rBet v6, rBet v2 и rBet v4 - определяется у 42,85%, 21,73% и 1,86% пациентов соответственно. Моносенсибилизация к rBet v1 в обследованной группе детей отмечена у 46,58% пациентов. У 53,4% детей выявлено сочетание sIgE к rBet v1 и к одному (44,09%,), двум (7,45%) или трем (1,86%) минорным аллергенам.

4. Эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии после двух курсов составила 90,68% в отношении симптомов поллиноза и 54,04% в отношении перекрестной пищевой аллергии. Процент высокой эффективности статистически значимо выше при использовании стандартизированного экстракта аллергена пыльцы березы по сравнению с водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые – 72,80% и 58,33% соответственно ($p<0,05$), что подтверждается более активной выработкой sIgG к rBet v1 у этих пациентов.

5. Сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия стандартизированым экстрактом аллергена пыльцы березы снижает выраженность клинических симптомов как поллиноза, так и перекрестной пищевой аллергии (p=0,0001), в отличие от иммунотерапии водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые, которая эффективна только в отношении симптомов поллиноза (p=0,0002).

6. Наиболее высокая эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии как в отношении симптомов поллиноза, так и перекрестной пищевой аллергии отмечена у детей с моносенсибилизацией к главному аллергену пыльцы березы rBet v1, получавших лечение стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы в максимальных или высоких дозировках, в пределах, рекомендованных в инструкции, с кратностью приема препарата ежедневно или через день (p=0,0001).

7. Сенсибилизация к минорным компонентам пыльцы березы rBet v2 и rBet v4 сопряжена с низким эффектом иммунотерапии экстрактами аллергенов пыльцы деревьев (p=0,0002). Сенсибилизация к минорному компоненту rBet v6 статистически значимо не влияет на клиническую эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии. Наличие sIgE к минорным компонентам пыльцы березы rBet v2, rBet v4 и rBet v6 не увеличивает число нежелательных реакций.

8. Включение молекулярной аллергодиагностики в план обследования детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией на этапе планирования сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии позволяет осуществлять дифференциальный подход к назначению терапии и прогнозировать ее эффективность.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью установления причинно-значимых аллергенов, подбора аллергенспецифической иммунотерапии и прогноза ее эффективности у детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией, обусловленными гиперчувствительностью к пыльце березы в перечень обязательных диагностических услуг рекомендуется включить определение специфических IgE к мажорному (rBet v1) и минорным (rBet v2, rBet v4) компонентам аллергена пыльцы березы.

2. Для достижения максимального терапевтического эффекта, предсезонно-сезонную иммунотерапию пациентам с поллинозом и перекрестными реакциями на продукты растительного происхождения рекомендуется проводить стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы, сублингвальным способом введения, в максимальной дозировке (4 нажатия), при условии ее переносимости, с кратностью приема ежедневно.

3. Применение представленных ниже прогностических таблиц эффективности двух курсов сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы поможет оптимизировать проведение иммунотерапии и повысит качество оказания медицинской помощи детям с весенним поллинозом и перекрестной пищевой аллергией при различных профилях сенсибилизации (таб.11).

Таблица 11.

Прогноз эффективности 2 курсов СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы у детей с весенним поллинозом и перекрестной ПА при различных профилях сенсибилизации

а) Профиль сенсибилизации 1 (rBet v1)

Доза препарата	**Максимальная** (4 нажатия)			**Высокая** (3 нажатия)		
Кратность приема	Ежедневно	Через день	3 и менее раз в неделю	Ежедневно	Через день	3 и менее раз в неделю
Высокая эффективность АСИТ в отношении симптомов поллиноза* (3 - 4 балла по схеме А.Д. Адо)**	51,67%	25,00%	0,00%	3,33%	1,67%	0,00%
Эффективность АСИТ в отношении симптомов перекрестной ПА	48,33%	25,00%	0,00%	3,33%	0,00%	0,00%

б) Профиль сенсибилизации 2 (rBet v1 + rBet v6)

Доза препарата	**Максимальная** (4 нажатия)			**Высокая** (3 нажатия)		
Кратность приема	Ежедневно	Через день	3 и менее раз в неделю	Ежедневно	Через день	3 и менее раз в неделю
Высокая эффективность АСИТ в отношении симптомов поллиноза* (3 - 4 балла по схеме А.Д. Адо)**	39,02%	29,27%	0,00%	2,44%	7,32%	0,00%
Эффективность АСИТ в отношении симптомов перекрестной ПА	36,59%	26,83%	0,00%	2,44%	4,88%	0,00%

в) Профиль сенсибилизации 3 (rBet v1 + rBet v2)

Доза препарата	**Максимальная** (4 нажатия)			**Высокая** (3 нажатия)		
Кратность приема	Ежедневно	Через день	3 и менее раз в неделю	Ежедневно	Через день	3 и менее раз в неделю
Высокая эффективность АСИТ в отношении симптомов поллиноза* (3 - 4 балла по схеме А.Д. Адо)**	33,33%	0,00%	0,00%	16,67%	0,00%	0,00%
Эффективность АСИТ в отношении симптомов перекрестной ПА	25,00%	0,00%	0,00%	8,33%	0,00%	0,00%

г) Профиль сенсибилизации 4 (rBet v1 + rBet v2+ rBet v6)

Доза препарата	**Максимальная** (4 нажатия)			**Высокая** (3 нажатия)		
Кратность приема	Ежедневно	Через день	3 и менее раз в неделю	Ежедневно	Через день	3 и менее раз в неделю
Высокая эффективность АСИТ в отношении симптомов поллиноза* (3 - 4 балла по схеме А.Д. Адо)**	40,00%	10,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Эффективность АСИТ в отношении симптомов перекрестной ПА	20,00%	10,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

д) Профиль сенсибилизации 5 (rBet v1 + rBet v2+ rBet v4+ rBet v6)

Доза препарата	**Максимальная** (4 нажатия)			**Высокая** (3 нажатия)		
Кратность приема	Ежедневно	Через день	3 и менее раз в неделю	Ежедневно	Через день	3 и менее раз в неделю
Высокая эффективность АСИТ в отношении симптомов поллиноза* (3 - 4 балла по схеме А.Д. Адо)**	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Эффективность АСИТ в отношении симптомов перекрестной ПА	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

**** Доза препарата Сталораль «Аллерген пыльцы березы»:**

максимальная (4 нажатия)

высокая (3 нажатия)

***** Схема А.Д. Адо для оценки клинической эффективности АСИТ при поллинозе:**

3 балла - легкие проявления, купирующиеся назначением симптоматической терапии

4 балла - отсутствие симптомов и потребности в медикаментозной терапии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адо А.Д. Общая аллергология: руководство для врачей, 2-е изд. М.: Медицина; 1978; 464 с.
2. Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н., Гамова И.В. и др. Пыльцевая аллергия в Саратовской области. Российский аллергологический журнал. 2010; (1): 17-25.
3. Балаболкин И.И. Актуальные проблемы аллергологии детского возраста на современном этапе. Педиатрия. 2012; 91(3): 69-75.
4. Балаболкин И.И. Аллергенспецифическая иммунотерапия детей с аллергическими заболеваниями: современные подходы к ее проведению и клиническая эффективность. Педиатрия. 2012; 91(2): 81-88.
5. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей: современные аспекты патогенеза и подходы к терапии и профилактике. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013; (3): 36-46.
6. Балаболкин И.И., Беляева Е.В., Ксензова Л.Д. и др. Клинико-патогенетические особенности поллинозов у подростков и эффективность аллергенспецифической иммунотерапии. Педиатрия. 2015; 94(4); 18-24.
7. Балаболкин И.И., Ксензова Л.Д., Беляева Е.В. Поллинозы у детей и подростков. Педиатрическая фармакология. 2007; 4(2): 66-70.
8. Балаболкин И.И., Мачарадзе Д.Ш. Кожные пробы показания и противопоказания. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12(3): 31-37.
9. Балаболкин И.И., Соснина О.Б., Ксензова Л.Д. и др. Влияние аллергенспецифической иммунотерапии на течение сочетанных проявлений поллинозов и пищевой аллергии у детей и подростков. Педиатрия. 2010; 89(4): 28-31.
10. Баранов А.А., Балаболкин И.И. Детская аллергология. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2006; 687с.

11. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Научная школа детской аллергологии НИИ педиатрии АМН СССР – НЦЗД РАМН. Педиатрия. 2012; 91(3): 82-89.
12. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э. и др. Болезни детского возраста от А до Я. М.: ПедиатрЪ; 2013; 159с.
13. Баранов А.А., Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология. М.: ПедиатрЪ; 2018; 512с.
14. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Профилактика аллергии у детей. Педиатрическая фармакология. 2014; 11(3): 61-65.
15. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А. и др. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей с ринитом и риноконъюнктивитом – стандартизация подходов к оценке эффективности. Педиатрическая фармакология. 2015; 12(2): 173-179.
16. Горячкина Л.А., Терехова Е.П. Поллиноз: современный взгляд на актуальную проблему. Фарматека. 2013; (S1): 49-56.
17. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус Принт; 1998; 252 с.
18. Гущин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. М.: Фармарус Принт Медиа; 2010; 227с.
19. Клинические рекомендации. Аллергический ринит у детей. Союз педиатров России. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ar.pdf.
20. Клинические рекомендации. Пищевая аллергия. Союз педиатров России. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_pa2018.pdf.
21. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011; 640 с.
22. Литовская А.О., Феденко Е.С., Елисютина О.Г. Перекрестная пищевая аллергия к PR-10-белкам-гомологам Bet v1 у больных,

сенсибилизированных к пыльце березы. Российский аллергологический журнал. 2018; 15(6): 18-25.

23. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей: от теории к практике. М.: Союз педиатров России; 2011; 668с.
24. Ненашева Н.М. Современные подходы к диагностике и лечению аллергического ринита: учебное пособие М.: 2010; 31с.
25. Пыльца club. Режим доступа: https://pollen.club/pylcevoj-monitoring/calendar/ (дата последнего обращения июнь май 2017г.)
26. Семенова И.В., Выхристенко Л.Р. Комплексная оценка клинической эффективности аллергенспецифической иммунотерапии при пыльцевой аллергии. Вестник ВГМУ. 2014;13(1): 91-97.
27. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. Белая книга WAO по аллергии 2011-2012: резюме. М.: Медицина-Здоровье; 2011; 12с.
28. Служба аэропалинологического мониторинга биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. Режим доступа: http://www.bio.msu.ru/news/view.php?ID=1126 (дата последнего обращения июнь 2017г.)
29. Сновская М.А. Иммунные маркеры эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у детей с перекрестной аллергией: дис. … канд. мед. наук: 14.03.09; 14.03.10. М.; 2015; 179с.
30. Сновская М.А., Ананьина А.А., Кожевникова О.В. и др. Профили сенсибилизации к аллергенам пыльцы березы у детей с поллинозом, проживающих в средней полосе России. Педиатрическая фармакология. 2015; 12(2): 219.
31. Торшхоева Р.М., Намазова-Баранова Л.С., Мурадова О.И. и др. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей с поллинозом. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13(1): 155-161.
32. Хаитов Р.М. Клиническая аллергология. М.: Медпресс-информ; 2002; 624с.
33. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. М.: Фармус Принт Медиа; 2014; 123 с.

34. Чучалин А.Г. Пульмонология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013; 957с.
35. Aalberse J.A., Aalberse R.C. A lesson from component-resolved testing: we need better extracts. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014; 2(5): 635-636.
36. Ait-Khaled N., Pearce N., Anderson H.R. et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. Allergy. 2009; 64(1): 123–148.
37. Akdis C., Agache I. Global atlas of allergy. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2014. 388pp.
38. Amlot P.L., Kemeny D.M., Zachary C. et al. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. Clin Allergy. 1987; 17(1): 33-42.
39. Asarnoj A., Nilsson C., Lidholm J. et al. Peanut component Ara h 8 sensitization and tolerance to peanut. J Allergy Clin. Immunol. 2012; 130(2): 468-472.
40. Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. Clin. Exp. Allergy. 1998; 28(11): 1368-1373.
41. Asero R. Is there a role for birch pollen immunotherapy on concomitant food allergy? Curr Treat Options Allergy. 2015; 2: 83.
42. Balboni I., Limb C., Tenenbaum J.D., Utz P.J. Evaluation of microarray surfaces and arraying parameters for autoantibody profiling. Proteomics. 2008; 8(17): 3443-3449.
43. Bauer C.S., Rank M.A. Comparative efficacy and safety of subcutaneous versus sublingual immunotherapy. J. Allergy Clin. Immunol. 2014; 134(3): 765-765.
44. Bergman K., Wolf H., Schnitker J. Effect of pollen-specific sublingual immunotherapy on oral allergy syndrome. World Allergy Organization Journal. 2008; 1(5): 79-84.
45. Biedermann T., Winther L., Till S.J. et al. Birch pollen allergy in Europe. Allergy. 2019; 74(7): 1237-1248.

46. Blackley Ch.H. Experimental researches on the causes and nature of catarrhus aestivus (hay-fever or hay-asthma). London, Baillere, Tindall and Cox; 1874; 240 pp.
47. Bolhaar S.T., Tiemessen M.M., Zuidmeer L. et al. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind challenges. Clin. Exp. Allergy. 2004; 34(5): 761-769.
48. Bostock J. Case of periodical affection of the eyes and chest. Med. Chir. Trans. 1819; 10(Pt 1): 161-165.
49. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). Allergy. 2008; 63(Suppl. 86): 8-160.
50. Breiteneder H. Protein families: implications for allergen nomenclature, standardisation and specific immunotherapy. Arb Paul Ehrlich Inst Bundesinstitut Impfstoffe Biomed Arzneim Langen Hess. 2009; 96: 249-54.
51. Breiteneder H., Mills C. Structural bioinformatics approaches to understand cross-reactivity. Mol Nutr Food Res. 2006; 50(7): 628-32.
52. Calderon M.A., Cox L., Casale T.B. et al. Multiple-allergen and singl-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 129(4): 929-934.
53. Canonica G.W., Ansotegui I.J., Pawankar R. et al. A WAO - ARIA - GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. World Allergy Organ J. 2013; 6(1): 17.
54. Canonica G.W., Bachert C., Hellings P. et al. Allergen Immunotherapy (AIT): a prototype of Precision Medicine. World Allergy Organ J. 2015; 8(1): 31.
55. Casale T.B., Stokes J.R. Immunotherapy: what lies beyond. J. Allergy Clin. Immunol. 2014; 133(3): 612-619.
56. Casset A., Mari A., Purohit A. et al. Varying allergen composition and content affects in vivo allergenic activity of commercial Dermatophagoides pteronissinus extracts. Int. Arch. Allergy Immunol. 2012; 159(3): 253-262.

57. Caubet J.C., Nowak-Wegrzyn A., Moshier E. et al. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. Allergy Clin. Immunol. 2013; 131(1): 222-224.
58. Chinthrajah R.S., Hernandez J.D., Boyd S.D., Galli SJ, Nadeau KC. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. J. Allergy Clin. Immunol. 2016; 137(4): 984-997.
59. Curin M., Khaitov M., Karaulov A. et al. Next-Generation of Allergen-Specific Immunotherapies: molecular approaches. Curr. Allergy Asthma Rep. 2018; 8(7): 39.
60. Des Roches A., Paradis L., Knani J. et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. Allergy.1996; 51(6): 430-433.
61. Durham S.R., Walker S.M., Varga E.M. et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. N. Engl. J. Med. 1999; 341(7): 468-75.
62. Ebisawa M., Shibata R., Sato S. et al. Clinical utility of IgE antibodies to ω-5 gliadin in the diagnosis of wheat allergy: a pediatric multicenter challenge study. Int. Arch. Allergy Immunol. 2012; 158(1): 71-76.
63. Fall B.I., Niessner R. Detection of known allergen-specific IgE antibodies by immunological methods. Methods Mol. Biol. 2009; 509: 107–122.
64. Freeman J., Oxon M.D. Further observations on the treatment of hay-fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. The Lancet. 1911; 178(4594): 814-817.
65. Gabrera-Freitag P., Goikoetxea M.J., Beorlegui C. et al. Can component-based microarray replace fluorescent enzimoimmunoassay in the diagnosis of grass and cypress pollen allergy? Clinical & Experimental Allergy. 2011; 41(10): 1440-1446.
66. Gabrera-Freitag P., Goikoetxea M.J., Camboa P.M. et al. A study of the variability of the in vitro component-based microarray ISAC CDR 103 technique. J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2011; 21(5): 414-415.

67. Gadisseur R., Chapelle J.P., Cavalier E. A new tool in the field of in-vitro diagnosis of allergy: preliminary results in the comparison of ImmunoCAP 250 with the ImmunoCAP ISAC. Clin Chem Lab Med. 2011; 49(2): 277-280.

68. Garib V., Rigler E., Gastager F. et al. Determination of IgE and IgG reactivity to more than 170 allergen molecules in paper-dried blood spots. J. Allergy Clin. Immunol. 2019; 143(1): 437-440.

69. Gassner M., Gehrig R., Schmid-Grendelmeier P. Hay Fever as a Christmas Gift. N Engl J Med. 2013; 368(4): 393-394.

70. ginasthma.org [Internet]. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, revised 2018 [cited 2018 May 19]. Available from: www.ginasthma.org.

71. Glaumann S., Nopp A., Johansson S.G. et al. Basophil allergen threshold sensitivity, CD-sens, IgE-sensitization and DBPCFC in peanutsensitized children. Allergy. 2012; 67(2): 242-247.

72. Hamilton R.G. Proficiency survey-based evaluation of clinical total and allergen-specific IgE assay performance. Arch Path Lab Med. 2010; 134(7): 975-982.

73. Hamilton R.G., Matsson P.N., Hovanec-Burns D.L. et al. Analytical performance characteristics, quality assurance and clinical utility of immunological assays for human ige antibodies of defined allergen specificities. (CLSI-ILA20-A3). Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015; 135(2): AB8.

74. Herrmann D., Henzgen M., Franck E. et aI. Effect of hyposensitization for tree pollinosis on associated apple allergy. J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 1995; 5(5): 259-267.

75. Hiller R., Laffer S., Harwanegg C., Huber M. et al. Microarrayed allergen molecules: diagnostic gatekeepers for allergy treatment. FASEB J. 2002; 16(3): 414-416.

76. Holzhauser T., Wackermann O., Ballmer-Weber B.K. et al. Soybean (Glycine max) allergy in Europe: Gly m 5 (beta-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are

potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy. J Allergy Clin. Immunol. 2009; 123(2): 452-458.

77. Huss-Marp J., Gutermuth J., Schäffner I. et al. Comparison of molecular and extract-based allergy diagnostics with multiplex and singleplex analysis. Allergo J Int. 2015; 24(2): 46-53.

78. Incorvaia C., Ridolo E., Mauro M. et aI. Allergen immunotherapy for birch-apple syndrome: what do we know? Immunotherapy. 2017; 9(15): 1271-1278.

79. Jakob T., Forstenlechner P., Matricardi P. et al. Molecular allergy diagnostics using multiplex assays: methodological and practical considerations for use in research and clinical routine: Part 21 of the Series Molecular Allergology. Allergo J Int. 2015; 24(8): 320–332.

80. King T.P., Hoffman D., Løwenstein H. et al. Allergen nomenclature. Allergy. 1995; 50(9): 765-774.

81. Konradsen J.R., Fujisawa T., van Hage M. et al. Allergy to furry animals: new insights, diagnostic approaches, and challenges. J. Allergy Clin. Immunol. 2015; 135(3): 616-625.

82. Kosma P., Sjölander S., Landgren E. et al. Severe reactions after the intake of soy drink in birch pollen-allergic children sensitized to Gly m 4. Acta Paediatr. 2011; 100(2): 305-6.

83. Lizaso M.T., Garcia B.E., Tabar A.I. et al. Comparison of conventional and component-resolved diagnostics by two different methods (AdviaCentaur/Microarray-ISAC) in pollen allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011; 107(1): 35–41.

84. Lopata A.L., Lehrer S.B. New insights into seafood allergy. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2009; 9(3): 270-277.

85. Luo C., Guo Y., Li Z. et al. Lipid emulsion enhances fish allergen parvalbumin's resistance to in vitro digestion and IgG/IgE binding capacity. Food Chem. 2020; 302: 125333.

86. Marogna M., Spadolini I., Massolo A. et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. J. Allergy Clin. Immunol. 2010; 126(5): 969-975.
87. Martínez-Aranguren R., Lizaso M.T., Goikoetxea M.J. et al. Is the determination of specific IgE against components using ISAC 112 a reproducible technique? PLoS One. 2014; 9(2): e88394.
88. Masthoff L.J., Mattsson L., Zuidmeer-Jongejan L. et al. Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. J Allergy Clin. Immunol. 2013; 132(2): 393–399
89. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann HJ. et al. EAACI molecular allergology user's guide. 2016; 27(Suppl 23):1-250.
90. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J. et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. Pediatric Allergy and Immunology. 2016; 27(Suppl. 23): 1-250.
91. Mauro M. Russello M. Incorvaia C. et al. Birch-apple syndrome treated with birch pollen immunotherapy. Int. Arch. Allergy Immunol. 2011; 156(4): 416-422.
92. Melioli G., Bonifazi F., Bonini S. et al. The ImmunoCAP ISAC molecular allergology approach in adult multi-sensitized Italian patients with respiratory symptoms. Clin Biochem. 2011; 44(12): 1005-1011.
93. Melioli G., Compalati E., Bonini S. et al. The added value of allergen microarray technique to the management of poly-sensitized allergic patients. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012; 12(4): 434-439.
94. Modrzynski M., Zawisza E., Rapjeiko P. et aI. Specific-pollen immunotherapy in the treatment of oral allergy syndrome in patients with tree pollen hypersensitivity. Przegl. Lek. 2002; 59(12): 1007-1010.
95. Möller C. Effect of pollen immunotherapy on food hypersensitivity in children with birch pollinosis. Ann Allergy.1989; 62(4): 343-345.
96. Mothes N., Valenta R. Biology of tree pollen allergens. Curr. Allergy Asthma Rep. 2004; 4(5): 384-390

97. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy. 2014; 69(8): 1008–1025.
98. Niederberger V., Eckl-Dorna J., Pauli G. Recombinant allergen-based provocation testing. Methods. 2014; 66(1): 96–105.
99. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. The Lancet. 1911;177 (4580):1572-1573.
100. Nordlund B., Konradsen J.R. et al. IgE antibodies to animal-derived lipocalin, kallikrein and secretoglobin are markers of bronchial inflammation in severe childhood asthma. Allergy. 2012; 67(5): 661-669.
101. Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S. et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2014; 69(8): 992-1007.
102. Ortolani C., Ispano M., Pastorello E. et al. The oral allergy syndrome. Ann Allergy. 1988; 61(6): 47-52.
103. Pajno G.B., Fernandez-Rivas M., Arasi S. et aI. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. Allergy. 2018; 73(4): 799-815.
104. Pascal M., Grishina G., Yang A.C. et al. Molecular diagnosis of shrimp allergy: efficiency of several allergens to predict clinical reactivity. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2015; 3(4): 521-529.
105. Pascal M., Muñoz-Cano R., Reina Z. et al. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. Clin. Exp. Allergy. 2012; 42(10): 1529-39.
106. Patriarca G., Nucera E., Schiavino D. et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. Aliment. Pharmacol. Ther. 2003; 17(3): 459-465.
107. Petersen T.H., Mortz C.G., Bindslev-Jensen C. et al. Cow's milk allergic children-Can component-resolved diagnostics predict duration and severity? Pediatric Allergy and Immunology.2018; 29(2): 194-199.

108. Petrosino M.I., Scaparrotta A., Marcovecchio M.L. et al. Usefulness of molecular diagnosis in egg allergic children. Arch. Med. Sci. 2018; 14(1): 132–137.
109. Pfaar O., Demoly P., Gerth R. et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. Allergy. 2014; 69(7): 854-867.
110. Platts-Mills T.A., Schuyler A.J., Tripathi A. et al. Anaphylaxis to the carbohydrate side chain alpha-gal. Immunol Allergy Clin North Am. 2015; 35(2): 247-260.
111. Price A., Ramachandran S., Smith G.P. et al. Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome). Dermatitis. 2015; 26(2): 78-88.
112. Radauer C., Bublin M., Wagner S. et al. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. J Allergy Clin Immunol. 2008; 121(4): 847-852.
113. Radauer C., Nandy A., Ferreira F. et al. Update of the WHO/IUIS Allergen Nomenclature Database based on analysis of allergen sequences. Allergy. 2014; 69(4): 413-419.
114. Restani P., Beretta B., Fiocchi A. et al. Cross-reactivity between mammalian proteins. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002; 89(6 Suppl 1): 11-15.
115. Ring J. Allergy in practice. Springer. Berlin Heidelberg New York. 2005; 296 pp.
116. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M. et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. 2013; 68(9): 1102-1116.
117. Romano A., Scala E., Rumi G. et al. Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. Clin. Exp. Allergy. 2012; 42: 1643-1653.
118. Sampson H.A., Aceves S., Bock S.A. et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. J Allergy Clin. Immunol. 2014; 134(5): 1016-1025.
119. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. Clinical and Experimental Allergy. 2010; 40(10):1442–1460.

120. Scheurer S., Wangorsch A., Nerkamp J. et al. Cross-reactivity within the profilin panallergen family investigated by comparision of recombinant profilins from pear (Pyr c 4), cherry (Pru av 4) and celery (Api g 4) with birch pollen profilin Bet v 2. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 2001; 756(1-2): 315-325.

121. Schoemaker A.A., Sprikkelman A.B., Grimshaw K.E. et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – EuroPrevall birth cohort. Allergy. 2015; 70(8): 963-972.

122. Scurlock A.M. Oral and Sublingual Immunotherapy for Treatment of IgE-Mediated Food Allergy. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2018; 55(2): 139-152.

123. Senna G., Demain J.G. Update on the understanding, diagnosis and tailored management of anaphylaxis: making progress. Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology. 2014; 14(4): 307-308.

124. Simons F.E., Ebisawa M., Sanchez-Borges M.3. et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. World Allergy Organ J. 2015; 8(1): 32.

125. Treudler R., Franke A., Schmiedeknecht A. et al. BASALIT trial: double-blind placebo-controlled allergen immunotherapy with rBet v 1-FV in birch-related soya allergy. Allergy. 2017; 72(8): 1243-1253.

126. Tripodi S., Frediani T., Lucarelli S. et al. Molecular profiles of IgE to Phleum pratense in children with grass pollen allergy: implications for specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129(3): 834-839.

127. Tsumagari S., Mori S., Ishizu H. et aI. Evaluation of the effectiveness of subcutaneous immunotherapy using birch pollen extract for pollen-food allergy syndrome. Arerugi. 2018; 67(3): 211-218.

128. Tuft L., Blumstein G.I. Studies in food allergy. II. Sensitization to fresh fruits: clinical and experimental observations. Journal of Allergy. 1942;13(6):574-582.

129. Valenta R., Duchêne M., Pettenburger K. et al. Identification of profilin as a novel pollen allergen; IgE autoreactivity in sensitized individuals. Science. 1991; 253(5019): 557-560.

130. Valenta R., Duchene M., Vrtala S. et al. Recombinant allergens for immunoblot diagnosis of tree-pollen allergy. J Allergy Clin Immunol. 1991; 88(6): 889-894.
131. Valenta R., Ferreira F., Focke-Tejkl M. et al. From allergen genes to allergy vaccines. Annu Rev Immunol. 2010; 28(1): 211-241.
132. Valenta R., Karaulov A., Niederberger V. et al. Allergen extracts for In vivo diagnosis and treatment of allergy: is there a future? J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2018; 6 (6):1845-1855.e2.
133. Valenta R., Karaulov A., Niederberger V. et al. Molecular Aspects of Allergens and Allergy. Adv. Immunol. 2018; 138: 195-256.
134. Valenta R., Kraft D. Recombinant allergen molecules: tools to study effector cell activation. Immunol Rev. 2001; 179: 119-127.
135. Valenta R., Twaroch T., Swoboda I. Component-resolved diagnosis to optimize allergen-specific mmunotherapy in the Mediterranean area. Journal of investigational allergology and clinical immunology. 2007; 17(Suppl 1): 36-40.
136. Valenta R., Vrtala S., Ebner C. et al. Diagnosis of grass pollen allergy with recombinant timothy grass (Phleum pratense) pollen allergens. Int Arch Allergy Immunol. 1992; 97(4): 287-294.
137. van Ree R., Voitenko V., van Leeuwen W.A. et al. Profilin is a cross-reactive allergen in pollen and vegetable foods. Int Arch Allergy Immunol. 1992; 98(2): 97-104.
138. Vieths S., Scheurer S., Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2002; 964(1): 47–68.
139. Von Moos S., Johansen P., Tay F. et al. Comparing safety of abrasion and tape-stripping as skin preparation in allergen-specific epicutaneoous immunotherapy. J. Allergy Clin. Immunol. 2014; 134(4): 965-967.
140. Werfel T., Asero R., Ballmer-Weber B.K. et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. Allergy. 2015; 70(9): 1079–1090.

141. Witteman A.M., Akkerdaas J.H., van Leeuwen J. et al. Identification of a cross-reactive allergen (presumably tropomyosin) in shrimp, mite and insects. Int Arch Allergy Immunol. 1994; 105(1): 56-61.
142. Worm M., Jappe U., Kleine-Tebbe J. et al. Food allergies resulting from immunological cross-reactivity with inhalant allergens. Allergo J Int. 2014; 23(1): 1-16.
143. Wyman M. Autumnal Catarrh (Hay Fever). New York, Hurd and Houghton; 1872; 219 pp.
144. Yu H.L., Cao M.J., Cai Q.F. et al. Effects of different processing methods on digestibility of Scylla paramamosain allergen (tropomyosin). Food Chem. Toxicol. 2011; 49(4): 791-798.
145. Zahradnik E., Raulf M. Animal allergens and their presence in the environment. Front Immunol. 2014; 5: 76.