

Т.С. Лепешкова, О.П. Ковтун,
Е.К. Бельтюков, В.В. Наумова, С.А. Царькова,
В.В. Базарный, Л.Г. Полушина



Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Современные возможности прогнозирования системных проявлений пищевой аллергии по результатам проспективного когортного исследования

Обоснование. В детском возрасте пищевая аллергия (ПА) — частая проблема. Пищевая анафилаксия (ПАН) может представлять угрозу для жизни. В связи с этим является обоснованным исследование клинико-anamnestических данных и факторов, способных влиять на формирование ПАН, для разработки математических моделей прогноза острых эпизодов ПА, включая ПАН. **Цель исследования** — установить клинико-патогенетические факторы, способствующие формированию системных проявлений ПА у детей и разработать математический способ прогноза тяжелых системных реакций на пищу. **Методы.** В проспективное когортное открытое исследование было включено 76 детей ($5,12 \pm 3,74$ года), страдающих персистирующей ПА с эпизодами ПАН в анамнезе. Группа сравнения — 134 ребенка ($7,18 \pm 2,52$ года), имевших atopическое заболевание, локальные проявления ПА, но без системных реакций на пищевые продукты. У пациентов были изучены анамнез болезни и жизни, наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний, выполнены общеклинические иммунологические исследования (в сыворотке крови и ротовой полости), в том числе компонентная аллергодиагностика. **Результаты.** По результатам анализа клинико-anamnestических данных у 210 детей было рассчитано отношение шансов (ОШ) формирования системных проявлений ПА, где рисками явились: кесарево сечение (ОШ 1,8; 95%-й ДИ [1,02; 3,01]; $p < 0,05$), немедленные аллергические реакции на пищу (ОШ 3,3; 95%-й ДИ [1,47; 7,39]; $p < 0,05$), анемия матери во время беременности (ОШ 3,5; 95%-й ДИ [1,83; 6,57]; $p < 0,05$), аллергические заболевания у сибсов (ОШ 4,8; 95%-й ДИ [2,04; 11,18]; $p < 0,05$), наличие atopического дерматита (ОШ 3,7; 95%-й ДИ [1,77; 7,68]; $p < 0,05$), аллергия к белкам коровьего молока (ОШ 7,8; 95%-й ДИ [4,31; 14,24]; $p < 0,05$), клиническая необходимость введения аминокислотных смесей (ОШ 100,8; 95%-й ДИ [13,37; 760,67]; $p < 0,05$). Найден математический способ прогноза ПАН при решающем правиле $Y \geq 0,35$, с эффективностью прогноза до 90% при применении линейного уравнения регрессии: $Y = 0,0518 + 0,2983 \times A_1 + 0,2390 \times A_2 + 0,4793 \times A_3 - 0,0037 \times A_4 + 0,0002 \times A_5$, где A_1 — продукт первых проявлений — белки коровьего молока (0 или 1); A_2 — быстрое начало реакции (0 или 1); A_3 — потребность в назначении аминокислотной смеси (0 или 1); A_4 — возраст бронхиальной обструкции, в том числе свистящего дыхания (в месяцах); A_5 — эозинофилы (кл/мкл). **Заключение.** Симптомы atopического дерматита и немедленной ПА к белкам коровьего молока, требующие введения аминокислотной смеси у ребенка, в семье которого есть сибсы с аллергическими заболеваниями, а беременность матери протекала на фоне анемии и завершилась оперативным родоразрешением, следует рассматривать как настораживающие факторы в плане прогноза появления у пациента в дальнейшем симптомов ПАН. Предложенный математический способ прогноза ПАН позволяет с высокой эффективностью определять вероятность формирования тяжелых аллергических реакций на продукты питания у детей.

Ключевые слова: пищевая аллергия, пищевая анафилаксия, дети, острые симптомы пищевой аллергии, системные реакции

Для цитирования: Лепешкова Т.С., Ковтун О.П., Бельтюков Е.К., Наумова В.В., Царькова С.А., Базарный В.В., Полушина Л.Г. Современные возможности прогнозирования системных проявлений пищевой аллергии по результатам проспективного когортного исследования. Вестник РАМН. 2023;78(5):455–466. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12970>

Обоснование

Пищевая аллергия (ПА) в настоящее время является актуальной медико-социальной проблемой во всем мире [1]. Она имеет высокую этиологическую и клиническую значимость в инициации, персистировании и прогрессировании хронических аллергических заболеваний, таких как atopический дерматит [2] и atopическая бронхиальная астма [3], и нередко становится причиной острых локальных реакций, а в некоторых случаях и тяжелых системных проявлений на продукты питания у детей и взрослых [4, 5]. Поскольку в основе немедленных аллергических проявлений лежит IgE-опосредованный механизм [1], именно он является причиной острых проявлений ПА, таких как оральный аллергический синдром, аллергическая крапивница, аллергический ангиодем, пищевая анафилаксия (ПАН) [6].

Анафилаксия — это системная реакция гиперчувствительности, характеризующаяся быстрым развитием по-

тенсиально угрожающих жизни изменений гемодинамики и/или нарушений со стороны дыхательной системы [1, 7]. Диагноз анафилаксии устанавливается на основании клинических симптомов и обстоятельств, при которых возникла реакция (употребление пищевого продукта) [1, 7]. Наличие гипотензии при ПАН не обязательно, а отражает крайне тяжелую степень анафилаксии — анафилактический шок [1, 7].

Анафилаксия на продукты питания чаще регистрируется у детей и лиц молодого возраста [1, 5, 8]. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о неуклонном росте числа реакций на пищевые продукты и утяжелении клинических проявлений ПА [1, 4, 5, 8]. IgE-опосредованные аллергические реакции описаны в отношении более 170 пищевых аллергенов, а более 130 аллергенных молекул доступно для диагностики IgE-опосредованной аллергии [9]. Известно, что в детской практике наиболее часто ПАН развивается на белки коровьего молока, куриное яйцо, рыбу, а во взрослом

возрасте — на арахис, морепродукты, орехи, семена [1, 4, 5]. С открытием молекул аллергенов улучшилось понимание, как пищевые продукты вызывают сенсibilизацию тучных клеток и запускают аллергическое воспаление, а также появились знания о том, какие патологические механизмы, участвующие в этом процессе, будут зависеть от структурных, биологических и экологических характеристик самих аллергенных молекул [1, 9]. Сенсibilизация пациента с ПА к истинным пищевым аллергенам, относящимся к животным протеинам (казеинам, овомукоиду, тропомиозинам, парвальбуминам), или белкам хранения и белкам — переносчикам липидов (lipid transfer protein, LTP) орехов и фруктов дает основание опасаться тяжелых реакций на пищу у конкретного пациента [9].

При ПАН проведение проспективных работ невозможно [4, 5, 8], и поэтому ретроспективные исследования следует рассматривать как единственную реальную возможность заподозрить, выявить и изучить причинно-значимые пищевые аллергены — триггеры анафилаксии [1, 4, 5, 8, 9]. Для изучения распространенности и характера ПАН в ряде стран мира были инициированы исследования в отделениях неотложной терапии, профильных клиниках и многоцентровых учреждениях, проведено несколько популяционных исследований, обобщены данные и проведен метаанализ исследований [1, 4, 5, 8]. Изучение свойств и характеристик пищевых продуктов как аллергенов, а также триггеров и факторов, способствующих формированию ПАН у детей, вызвано необходимостью разработки профилактических мероприятий, направленных на снижение числа острых и жизнеугрожающих эпизодов ПА у пациентов [1, 4, 5, 8]. Известно, что подобных работ в нашей стране не проводилось [7].

Принимая во внимание, что острые системные реакции при ПА являются серьезным испытанием для ребенка и его семьи, значимо снижают качество жизни больного, препятствуя его интеграции в общество, а также становятся социально-экономическим бременем для системы здравоохранения [10, 11], было инициировано данное исследование.

Цель исследования — установить клиничко-патогенетические факторы, способствующие формированию системных проявлений пищевой аллергии у детей, и разработать математический способ прогноза тяжелых системных реакций на пищу.

Методы

Дизайн исследования

В проспективное когортное открытое исследование было включено 76 детей (45 мальчиков и 31 девочка) от 6 мес до 16 лет ($Me [Q_1; Q_3], (M \pm Sd)$: медиана возраста — 5,0 [3,0; 6,0], средний возраст — $5,12 \pm 3,74$ года), страдающих персистирующей ПА и имевших в анамнезе эпизоды ПАН. Группой сравнения для них стали 134 ребенка (75 мальчиков и 59 девочек) в возрасте от 5 до 16 лет (медиана возраста — 7,0 [5,0; 9,0], средний возраст — $7,18 \pm 2,52$ года), имевших атопические заболевания, локальные проявления ПА (оральный аллергический синдром), но без системных проявлений ПА в анамнезе. По полу и возрасту статистических различий в группах установлено не было. С целью выявления факторов риска системных проявлений ПА были проведены углубленный анализ первичной документации «История развития ребенка» (форма 112/у), анкетирование и интервьюиро-

T.S. Lepeshkova, O.P. Kovtun, E.K. Beltyukov, V.V. Naumova, S.A. Tsarkova,
V.V. Bazarny, L.G. Polushina

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Modern Possibilities for Predicting Systemic Manifestations of Food Allergy Based on the Results of a Prospective Cohort Study

Background. Food allergies (FA) are a common problem in childhood. Food anaphylaxis (FAN) can be life threatening. In this regard, it is reasonable to study clinical and anamnestic data and factors that can influence FAN formation in order to develop mathematical models of prognosis aimed at reducing acute episodes of FA, including FAN. **Aims** — to establish clinical and pathogenetic factors contributing to the formation of systemic manifestations of FA in children and to develop a mathematical method for predicting severe systemic reactions to food.

Methods. A prospective cohort open study included 76 children (5.12 ± 3.74 years) suffering from persistent FA with a history of FAN episodes. The comparison group included 134 children (7.18 ± 2.52 years old) who had atopic diseases, local manifestations of FA, but without systemic reactions to food. Illness and life history, presence and severity of concomitant diseases were studied, general clinical and immunological studies were performed (in blood serum and oral cavity). **Results.** Based on the data in 210 children, the odds ratio (OR) of systemic FA formation was calculated, where the risks were: caesarean section (OR 1.8; 95% CI [1.02; 3.01]; $p < 0.05$), immediate allergic reactions to food (OR 3.3; 95% CI [1.47; 7.39]; $p < 0.05$), maternal anemia during pregnancy (OR 3.5; 95% CI [1.83; 6.57]; $p < 0.05$), allergic diseases in siblings (OR 4.8; 95% CI [2.04; 11.18]; $p < 0.05$), presence of atopic dermatitis (AD) (OR 3.7; 95% CI [1.77; 7.68]; $p < 0.05$), allergy to cow's milk proteins (CMP) (OR 7.8; 95% CI [4.31; 14.24]; $p < 0.05$), clinical need for introduction of amino acid formulae (OR 100.8; 95% CI [13.37; 760.67]; $p < 0.05$). A mathematical method was found for predicting FAN with a decision rule $Y \geq 0.35$, with a forecast efficiency of up to 90% when using a linear regression equation: $Y = 0.0518 + 0.2983 \times A_1 + 0.2390 \times A_2 + 0.4793 \times A_3 - 0.0037 \times A_4 + 0.0002 \times A_5$, where A_1 is CMP as the first allergic product (0 or 1), A_2 is rapid onset of reaction (0 or 1), A_3 is amino acid formulae use (0 or 1), A_4 is age of wheezing (in months), A_5 is eosinophils (cells/ μ l). **Conclusions.** Symptoms of AD and severe FA to CMP, requiring amino acid formulae introduction, should be considered as alarming anamnestic data for predicting possible FAN episodes, if the child has immediate type of FA, the mother's pregnancy proceeded against the background of anemia, delivery was carried out operatively way and there are already children with atopic diseases in the family. The proposed mathematical method for predicting FAN makes it possible to determine probability of severe allergic reactions to food in children with an efficiency of up to 90%.

Keywords: food allergy, food anaphylaxis, children, acute symptoms of food allergy, systemic reactions

For citation: Lepeshkova TS, Kovtun OP, Beltyukov EK, Naumova VV, Tsarkova SA, Bazarny VV, Polushina LG. Modern Possibilities for Predicting Systemic Manifestations of Food Allergy Based on the Results of a Prospective Cohort Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(5):455–466. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12970>

вание родителей. Всем детям проведены клинический осмотр, забор крови на общеклинические обследования, аллергологическое исследование *in vitro* и/или *in vivo* с учетом показаний и противопоказаний для подтверждения IgE-опосредованного механизма ПА. Методом случайной выборки у части детей в обеих группах выполнены иммунологические исследования в ротовой жидкости и крови. Клинические диагнозы детям выставляли в соответствии с действующими клиническими рекомендациями: «Анафилактический шок» (2020 г.), «Атопический дерматит» (2021 г.), «Крапивница» (2023 г.), «Бронхиальная астма» (2021 г.), «Бронхит» (2021 г.) и др. Детей, у которых в соответствии с клиническими рекомендациями диагноз «бронхиальная астма» J45 был неправомочен, вели на основании клинических рекомендаций «Бронхит» (J20, J40). Диагноз J39.3 выставлялся детям, имеющим склонность к сухому кашлю без эпизодов и признаков бронхообструктивного синдрома. Пациенты находились под врачебным наблюдением в течение всего периода исследования.

Критерии соответствия

В группы исследования вошли дети, которые соответствовали **критериям включения**: дети от 6 мес до 17 лет 11 мес 29 дней с острыми клиническими проявлениями ПА (локальные или системные) в анамнезе, с подтвержденной атопией, имеющие добровольное информированное согласие законного представителя на участие в исследовании и обработку персональных данных. Диагноз анафилаксии устанавливался ретроспективно на основании клинических симптомов и обстоятельств, при которых возникла реакция (употребление пищевого продукта) [5, 6]. У всех пациентов группы сравнения были жалобы на оральный аллергический синдром. Местные симптомы в полости рта возникали после употребления свежих овощей (моркови, помидоров, сельдерея), фруктов (яблок, персиков, вишни, черешни, груш и др.) или орехов (фундука) сразу или спустя 5–10 мин после контакта аллергена со слизистой оболочкой губ и ротовой полостью и, как правило, самостоятельно купировались. Оральный аллергический синдром (зуд во рту и глотке, ощущение «комка в горле», гиперсаливация, дисфония, зуд в ушах, покалывающая боль слизистой оболочки полости рта) возникает у пациентов в результате первичной сенсибилизации к ингаляционным растительным аллергенам и усиливается при росте степени пыльцевой сенсибилизации [9], а реакция на продукты является перекрестной. Ни один ребенок из группы сравнения системных реакций на продукты не имел. Поскольку истинная ПА формируется быстрее, чем перекрестная, дети основной группы оказались несколько младше, но достоверной статистической разницы между изучаемыми группами по возрасту не установлено и ограничением для интерпретации результатов это не стало. В дальнейшем дети обеих групп обследовались для установления причинно-значимого аллергена (подтвержденного выявлением sIgE).

Критериями не включения в исследование стали: возраст пациентов старше 18 лет; дети без подтвержденных IgE-зависимых заболеваний и IgE-зависимой ПА; дети, родившиеся со сроком гестации менее 37 и более 42 нед; дети, родившиеся с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой; дети, родившиеся с задержкой внутриутробного развития; дети с врожденными пороками развития органов и систем; дети с генетическими и хромосомными заболеваниями, дети с врожденными ошибками

иммунитета; дети, родители которых отказались от участия в исследовании.

Критериями исключения из исследования явились: отказ родителей от дальнейшего продолжения исследования в связи с возникновением у ребенка новых заболеваний, не связанных с проведением данного исследования (паралич нижних конечностей после перенесенной инфекции — 1 человек; онкологическое заболевание — 1 человек; укусы собакой — 1 человек); отъезд детей в другие населенные пункты на постоянное место жительства (3 человека).

Условия проведения

Работа выполнена в ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Набор клинического материала осуществлялся на базе ГАУЗ СО «ДГП № 13», г. Екатеринбург.

Продолжительность исследования

Набор клинического материала осуществлялся в период с 2017 по 2020 г.

Описание медицинского вмешательства

После включения пациента в исследование были проанализированы анамнез жизни ребенка, сопутствующие заболевания, выписки из стационаров (в том числе из родильного дома), ранее проведенные исследования по истории развития ребенка (форма 112/у). Целенаправленно изучались наследственные факторы (наличие атопических заболеваний у взрослых родственников и сибсов), уточнялись сведения о возрасте родителей и их здоровье на момент планирования ребенка, о течении беременности и родов, антропометрические показатели при рождении, в период младенчества и в дошкольном возрасте, характер вскармливания, состояние здоровья вплоть до настоящего исследования, клинические симптомы атопических заболеваний и ПА, симптомы ПАН.

Исходы исследования

Основной исход исследования: определение клинико-патогенетических факторов, способствующих формированию системных проявлений ПА у детей. Расчет отношения шансов (ОШ) формирования системных проявлений ПА у детей.

Дополнительные исходы исследования: вывести линейные уравнения регрессии Y прогноза системных реакций на продукты питания у детей.

Методы регистрации исходов

Были использованы клинический, клинико-статистический и сравнительные анализы, а также статистические методы, позволяющие проанализировать полученный материал. Клиническая оценка состояния здоровья ребенка складывалась из оценки объективного статуса пациента с применением стандартизированных методов физического обследования и антропометрических измерений, осуществлявшихся с помощью программного средства для персональных компьютеров ANTRO (для детей в возрасте до 60 мес) и ANTRO PLUS (старше 60 мес) для расчета величины Z-score (масса тела относительно роста, рост относительно возраста, индекс массы тела относительно возраста).

Широкий спектр лабораторных исследований был включен в исследование для изучения клинико-патогенетических основ формирования системных реакций на пищу. Общеклинические лабораторные исследования проведены в клинико-диагностической лаборатории

с использованием стандартизированных методов и сертифицированного оборудования. Проводили стандартное лабораторное обследование, включавшее общий анализ крови с формулой, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, общий белок, билирубин (общий, прямой, непрямой), АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, амилаза, креатинин, мочевины, холестерин), а также выполняли исследование кала на яйца гельминтов (метод обогащения). Компонентная диагностика аллергии выполнена на мультиплексной панели (аллергочип ISAC-112, ImmunoCAP, Thermo Fisher Scientific/Phadia Uppsala, Швеция) пациентам с множественной пищевой аллергией ($n = 60$). Часть пациентов ($n = 16$) обследована на sIgE к экстрактам и молекулам пищевых аллергенов с применением моноплексных технологий (ImmunoCAP, Phadia AB, Uppsala, Швеция). Иммунологическое обследование включало изучение клеточного и гуморального звеньев иммунитета, фагоцитарной активности микро- и макрофагов, определение отдельных цитокинов. Оценка клеточного звена иммунитета складывалась из определения общего числа лейкоцитов и лимфоцитов, определения процентного и абсолютного числа CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+, CD3+CD16+CD56+, CD3+HLA-DR+ лимфоцитов и определения процентного и абсолютного количества NK-клеток (CD3–CD16+CD56+) в периферической крови. Определение содержания лейкоцитов, абсолютного содержания лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов в периферической крови осуществляли из образца цельной крови, взятой в пробирку с КЗЭДТА (Minicollect, 0,5 ml), с использованием автоматического гематологического анализатора BC 5380 (Mindray, Китай). Иммунофенотипирование основных субпопуляций лимфоцитов осуществлялось согласно протоколу Direct immunofluorescence staining of whole blood, 2002 (BDIS, США) на проточном цито-флуориметре Navios (Beckman Coulter) с использованием следующих моноклональных антител: BD Multitest™ (CD3-FITC/CD16+CD56-PE/CD45-PerCP/CD19-APC; CD3-FITC/CD8-PE/CD45-PerCP/CD4-APC) (BD BioSciences, США); CD3-FITC/HLA-DR+ (IO Test, Immunotech, Франция). Оценка гуморального звена проводилась по уровню сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G. Поглотительная активность нейтрофилов и моноцитов оценивалась с использованием убитых FITC-меченных бактерий (*St. aureus* Cowan I), а фагоцитарная — с помощью спонтанного и стимулированного НСТ-тестов. Изучалось количество триптазы, эозинофильного катионного белка (ЭКБ), эотаксина, IL-4, IL-13 в сыворотке крови, а также общего IgE, эотаксина, IL-4, IL-13 в ротовой жидкости. Базовый уровень триптазы определяли иммунофлуоресцентным методом на твердофазной основе. Хемилуминесцентным методом устанавливали текущий показатель ЭКБ (Direction for use 52-5296-EN/03. ImmunoCAP, ECP). Исследование общего IgE в сыворотке крови проводили методом иммунохемилуминесценции на анализаторе Immulite 2000 (Siemens, Germany). Определение общего IgE в ротовой жидкости выполняли иммунохимическим анализом методом твердофазного гетерогенного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «АлкорБИО IgE». Для выполнения анализа применяли комплекс, включающий планшетный иммуноферментный анализатор Thermo Scientific Multiskan GO (Япония); вошер Thermo Scientific Wellwash (Япония), шейкер-термостат Elmi ST-3L (Латвия). Цитокины определялись мультипараметрическим флуоресцентным анализом с применением магнитных микросфер (Xmap-

технология, Luminex) и мультиплексного анализатора Luminex 200 с программным обеспечением xPONENT с использованием тест-систем ProcartaPlex Human Eotaxin Simplex, ProcartaPlex Human IL-4 Simplex, ProcartaPlex Human IL-13 Simplex, Invitrogen (eBioscience).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 10 от 15 декабря 2017 г.). Законные представители детей подписывали форму информированного согласия.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Обработка данных проводилась методами математической статистики. Использовали показатели: медиана (Me) и верхний (Q_1) и нижний (Q_3) квартили, среднее значение (M), среднее геометрическое значение и стандартное отклонение (SD). Группы сравнивали с помощью критериев: χ^2 и U-критерия Манна–Уитни и критерия Уилкоксона для связанных выборок. Использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Отношение шансов (ОШ) оценивали с 95%-м доверительным интервалом (ДИ). Линейные уравнения регрессии Y прогноза были рассчитаны методом пошаговой линейной регрессии с пошаговым исключением незначимых переменных с помощью пакета «анализ данных» Excel Windows 2010. Различия считали статистически значимыми при уровне вероятности безошибочного прогноза $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Было выявлено 76 детей, страдающих персистирующей ПА с эпизодами ПАН в анамнезе. Средний возраст составил $5,12 \pm 3,74$ года. В группу сравнения было включено 134 ребенка, средний возраст — $7,18 \pm 2,52$ года. В набранных группах преобладали дети мужского пола. Статистически значимые различия в группах наблюдались по сопутствующей патологии (табл. 1).

Основные результаты исследования

На момент включения в исследование у всех пациентов с ПАН ($n = 76$) в анамнезе были эпизоды анафилаксии на продукты питания, требовавшие вызова скорой медицинской помощи и госпитализации, в том числе в отделение реанимации. Во время острого эпизода анафилаксии симптомы включали: крапивницу (74%), ангиотеки слизистых оболочек и кожи (78%), проявления бронхоспазма (50%), рвоту (39%), профузную ринорею (28%), симптомы со стороны нервной (16%) и сердечно-сосудистой (15%) систем организма. У части детей в момент ПАН кожных проявлений не возникало совсем (22%), а анафилаксия проявлялась жизнеугрожающими нарушениями со стороны бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем (рис. 1).

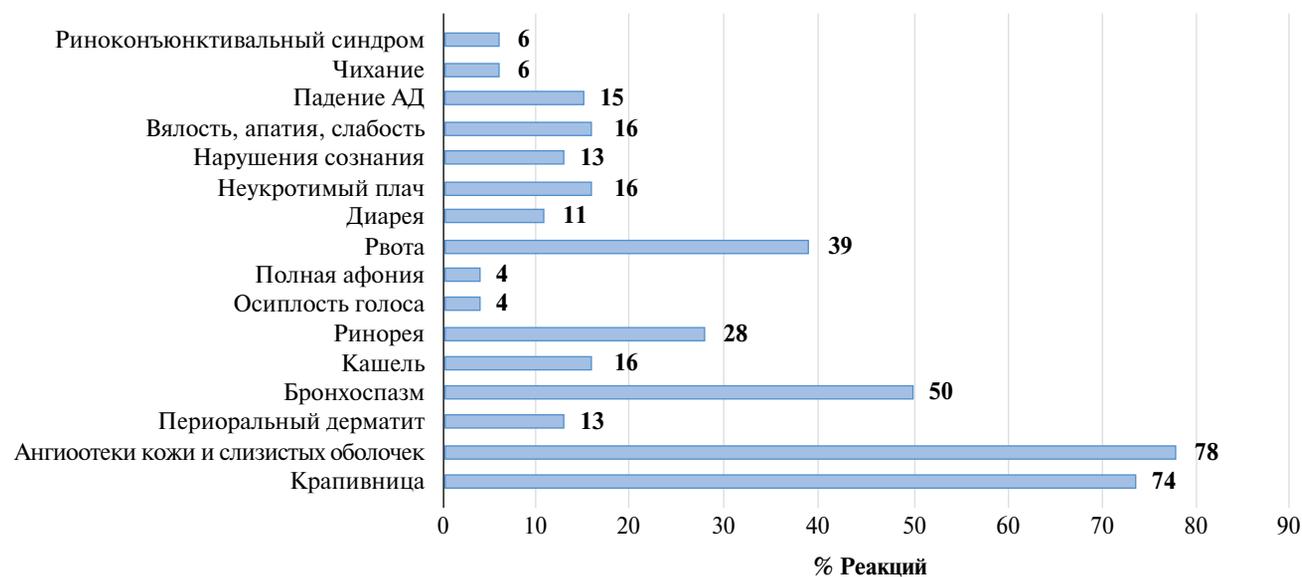
Поиск клинических и патогенетических основ формирования симптомов системной ПА определил важность проведения аллергологического обследования.

Молочные протеины были причиной ПАН у 52,63% ($n = 40$) детей основной группы. Первые проявления ПА на белки коровьего молока у 96,05% ($n = 73$) воз-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных в изучаемых группах ($n = 210$)

Показатель	Группа с ПАН ($n = 76$)		Группа без ПАН ($n = 134$)		p
	абс.	%	абс.	%	
Пол мужской	45	59,21	75	55,97	0,756
Пол женский	31	40,79	59	44,03	0,756
Пищевая анафилаксия (Т 78.0, Т 78.9)	76	100	0	0	0,000**
Рецидивирующая аллергическая крапивница (L 50.0)	60	78,95	38	28,36	0,000**
Ангиоотеки (Т 78.3)	57	75,00	64	47,76	0,000**
Бронхиальная астма с преобладанием аллергии (J 45.0)	26	34,21	50	37,31	0,764
Аллергический ринит сезонный (J 30.1)	42	55,26	134	100,00	0,000**
Аллергический ринит круглогодичный (J 30.3)	52	68,42	83	61,94	0,428
Атопический дерматит (L 20)	24	31,57	28	20,89	0,119
Гипертрофия небных миндалин (J 35.1)	12	15,79	7	5,22	0,02*
Реакция повышенной чувствительности верхних дыхательных путей (J 39.3)	52	68,42	27	20,15	0,000**
Рецидивирующий ларинготрахеит (J 04.2)	20	26,32	22	16,42	0,12
Острый бронхит с БОС, повторяющиеся эпизоды (J 40)	48	63,16	27	20,15	0,000**
Внебольничная пневмония (J 12–18)	10	13,16	4	2,99	0,01**

Примечание. Достоверность различий между исследуемыми группами: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,0$. ПАН — пищевая анафилаксия; БОС — бронхообструктивный синдром.

Рис. 1. Клинические симптомы пищевой анафилаксии у детей с системными реакциями на пищу ($n = 76$)

ники на первом году жизни, были подтверждены sIgE в сыворотке крови и носили персистирующее течение. В половине случаев на фоне усиления сенсibilизации к белкам коровьего молока возникла анафилаксия. Сенсibilизации к молочным протеинам была выявлена у всех детей, переносивших анафилаксию на коровье молоко; анафилактические реакции вызывали как сывороточные белки (α -лактальбумин, β -лактоглобулин), так и казеиновая фракция или их сочетание (рис. 2). Наиболее тяжелые реакции развивались у детей с сенсibilизацией к казеину (Bos d8) и произошли у 34% больных из группы ПАН.

У больных, переносивших ПАН на белки коровьего молока, при обследовании на мультиплексной панели установлено, что уровень sIgE (Bos d4, Bos d5, Bos d8,

Bos d6) варьировал в широком диапазоне: Bos d4 (Me 0,00 [Q_1 — 0,00; Q_3 — 1,09] min—max: 0,00–38,00); Bos d5 (0,00 [0,00; 1,38], min—max: 0,00–27,00); Bos d8 (0,00 [0,00; 1,15], min—max: 0,00–27,00); Bos d6 (0,00 [0,00; 0,67], min—max: 0,00–28,00). Аналогичная тенденция прослеживалась и при моноплексном обследовании детей на отдельные молекулы к белкам коровьего молока: Bos d4 (Me 2,68 [Q_1 — 0,21; Q_3 — 7,64] min—max: 0,00–100,00); Bos d5 (0,99 [0,13; 5,16], min—max: 0,00–77,30); Bos d8 (1,80 [0,13; 12,58], min—max: 0,00–100,00) kU/l при референсном значении нормы $< 0,10$ kU/l.

Вторым пищевым аллергеном по частоте острых реакций у детей стало куриное яйцо. В ходе исследования было установлено, что у 13,16% ($n = 10$) больных

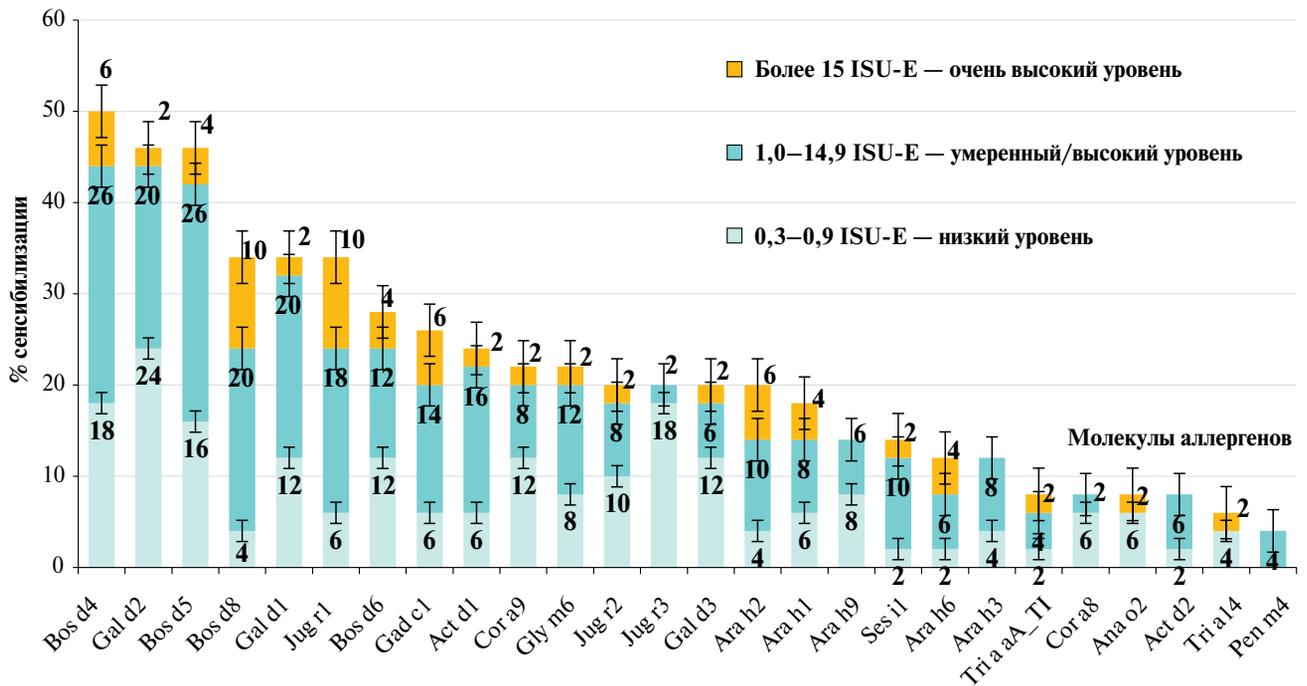


Рис. 2. Уровень sIgE-антител к компонентам пищевых аллергенов на панели аллергочип (ISAC-112) у пациентов, перенесших системную пищевую аллергию ($n = 60$) в стандартизованных ISAC-единицах (ISU-E): $< 0,3$ — не обнаруживаемый уровень; $0,3–0,9$ — низкий; $1,0–14,9$ — умеренный/высокий; ≥ 15 — очень высокий уровень

из группы с ПАН возникали симптомы анафилаксии на куриное яйцо, еще у 23,68% ($n = 18$) отмечались локальные ангиоотеки лица и конечностей, еще у 15,79% ($n = 12$) — обострение atopического дерматита. Было показано, что из обследованных с применением аллергочипа детей с ПАН ($n = 60$) частота анафилаксии на куриное яйцо составила 16,67%. Аллергическая системная реакция была обусловлена сенсibilизацией детей к овомукоиду (Gal d1) ($Me [Q_1; Q_3]$, min–max): $0,00 [0,00; 1,00]$, min–max: $0,5–9,0$ ISU-E и/или овальбумину (Gal d2): $0,00 [0,00; 1,07]$, min–max: $0,50–9,60$ ISU-E (см. рис. 2). К отдельным молекулам куриного яйца уровень сенсibilизации был к (Gal d1) ($Me [Q_1; Q_3]$, min–max): $0,32 [0,08; 2,69]$, min–max: $0,0–10,0$ kU/l, а к овальбумину — (Gal d2): $2,10 [0,58; 9,16]$, min–max: $0,00–34,55$ kU/l, при референсном значении нормы $< 0,10$ kU/l.

Применение мультиплексной компонентной диагностики позволило установить, что у 10,53% ($n = 8$) пациентов реакция возникла вследствие сенсibilизации к различным белкам хранения и липид-транспортным белкам (lipid transfer protein, LTP — белки переносчики липидов) грецкого ореха (Jug r1, Jug r2, Jug r3) min–max: $0,34–100,0$ ISU-E; у 4 больных сформировалась сенсibilизация на белок хранения кешью (Ana o2, 11S глобулин) min–max: $0,52–73,0$ ISU-E; у 2 детей — на белок хранения бразильского ореха (Bet e1, 2S альбумин) min–max: $0,6–0,8$ ISU-E; у 14 пациентов — к молекулам фундука (Cor a9, 11 S глобулин и Cor a8, LTP), min–max: $0,6–42,0$ ISU-E (см. рис. 2). Все пациенты с ПАН на орехи при развитии симптомов нуждались в госпитализации в отделение реанимации и введении адреналина.

Системные реакции на рыбу были отмечены у 15,79% ($n = 12$) пациентов с ПАН и были подтверждены у каждого среагировавшего на данный продукт повышением sIgE к молекуле трески (Gad c1): $0,00 [0,00; 0,63]$, min–max: $0,4–100,0$ ISU-E (см. рис. 2).

ПАН после употребления ядер арахиса или трансдермального контакта с ним развивалась у 9,21% ($n = 7$) пациентов, все они были сенсibilизированы к белкам хранения арахиса (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6) (min–max: $0,4–100,0$ ISU-E). Была найдена высокая положительная корреляция в группе детей с ПАН между sIgE: к Ara h2 и к Ara h6 ($r = 0,77$; $p < 0,05$), а также между sIgE к Ara h3 и к sAra h6 ($r = 0,84$; $p < 0,05$) (см. рис. 2).

Системную реакцию на киви перенесли 7,89% ($n = 6$) пациентов, еще 3 испытывали на киви местные симптомы ангиоотека губ и языка. Эти 9 пациентов были сенсibilизированы к цистеинпротеазе киви (Act d1) (min–max: $0,7–17,0$ ISU-E) и/или к кивеллину киви (Act d5) (min–max: $0,6–1,5$ ISU-E) (см. рис. 2). К другим пищевым аллергенам у детей с ПАН были выявлены единичные реакции, и они имели значение только для конкретного пациента.

В группе сравнения в 100% случаев была подтверждена сенсibilизация детей с локальными проявлениями ПА (с оральным аллергическим синдромом) к мажорному аллергену березы (Bet v1) и доказано наличие у всех пациентов сенсibilизации к PR-10 протеинам (pathogenesis-related-10 proteins, PR-10 proteins — патогенез-ассоциированные белки 10-го класса). Основными пищевыми аллергенами при оральном аллергическом синдроме были: фундук (Cor a1.0401) — у 87,5% детей; яблоко (Mal d1) — у 85,0%; персик (Pru p1) — у 70,0%; арахис (Ara h8) — у 67,5%; киви (Act d8) — у 35,0%; сельдерей (Ari g1) — у 32,5%; соевые бобы (Gly m4) — у 30,0% детей.

В ходе углубленного анализа первичной документации «История развития ребенка» (форма 112/у), анкетирования и интервьюирования родителей было установлено, что дети с системными проявлениями ПА достоверно чаще, чем дети из группы сравнения, формировали более трех аллергических заболеваний (100%; $p = 0,0000$), развивали рецидивирующую аллергическую крапивницу (78,95 против 28,36%; $p = 0,0000$), ангиоотеки (75,00 против

47,76%; $p = 0,0002$) и ПАН (100%; $p = 0,0000$). Более высокой отягощенности наследственности по атопии в группе детей с ПАН зарегистрировать не удалось (88,16 против 90,30%; $p = 0,801$). Однако дети с ПАН имели ряд характерных особенностей: их сибсы чаще имели аллергические заболевания (33,58 против 10,53%; $\chi^2 = 11,74$; $p = 0,000$); матери были старше по возрасту в момент рождения своих детей — $29,84 \pm 5,21$ года ($p = 0,010$); беременность матерей протекала в большом проценте случаев на фоне анемии (32,89 против 13,43%; $\chi^2 = 12,64$; $p = 0,001$); дети чаще были рождены оперативным путем (52,63 против 35,82%; $\chi^2 = 4,80$; $p = 0,026$) с тугим обвитием пуповины (14,47 против 0%; $p = 0,010$), или с сочетанной гипоксией (7,89 против 0%; $p = 0,010$), или с респираторным дистресс-синдромом (6,58 против 0%; $p = 0,010$); дети формировали аллергии к белкам коровьего молока на первом году жизни (96,05 против 52,99%; $p = 0,0001$) и развивали острые аллергические симптомы уже при первом докорме молочной смесью (67,11% против 23,13%; $\chi^2 = 40,92$; $p = 0,000$) даже в родильном доме (9,21 против 0%; $p = 0,002$) в виде рвоты и поперхивания (2,99 против 0%; $p = 0,016$), острой аллергической крапивницы (6,58 против 0%; $p = 0,011$) или ПАН (9,21 против 0%; $p = 0,002$). В течение первого года жизни дети с системными проявлениями ПА в отличие от пациентов группы сравнения имели: немедленные аллергические реакции на пищу (68,32 против 14,92%; $\chi^2 = 6,24$; $p = 0,00001$) и распространенный атопический дерматит со среднетяжелым/тяжелым течением (23,68 против 11,19%; $\chi^2 = 14,31$; $p = 0,028$), проявления гастроинтестинальной ПА (76,32 против 43,28%; $p = 0,0001$), что требовало введения не только смесей высокого гидролиза (11,84 против 1,49%; $p = 0,002$), но и аминокислотных формул (35,53 против 0,75%; $p = 0,00001$). К концу первого года жизни дети с ПАН чаще формировали аллергию на куриное яйцо (52,63 против 23,68%; $p = 0,0001$), чем дети из группы сравнения.

В раннем детском возрасте по данным формы 112/у у каждого пятого ребенка с ПАН был установ-

лен диагноз «преходящая гипогаммаглобулинемия детей (D80.7)» (21,05 против 0,76%; $p = 0,0001$), который по мере взросления ребенка снимали при нормализации показателей иммуноглобулинов. Дети с ПАН достоверно чаще, чем дети с локальными проявлениями ПА, переносили частые острые респираторные заболевания (23,68 против 10,45%; $p = 0,004$), острые бронхиты с повторяющимся бронхообструктивным синдромом (63,16 против 20,15%; $p = 0,0001$), острую внебольничную пневмонию (13,16 против 2,99%; $p = 0,008$), имели гипертрофию небных миндалин (15,79 против 5,22%; $p = 0,021$), формировали гиперреактивность дыхательных путей (68,42 против 20,15%; $p = 0,0001$) (табл. 1). Симптомы свистящего дыхания у детей с ПАН в среднем возникали достоверно раньше, а именно в возрасте $13,12 \pm 1,70$ мес, что было статистически значимым в сравнении с детьми из группы сравнения ($27,73 \pm 2,29$; $p = 0,0001$). Установление диагноза бронхиальной астмы и сезонной респираторной аллергии у детей с ПАН также происходило раньше, чем в группе сравнения: $14,51 \pm 2,62$ мес против $29,40 \pm 3,55$ ($p = 0,005$) и $20,72 \pm 2,67$ мес против $60,64 \pm 8,84$ ($p = 0,0001$) соответственно.

После выявления достоверных различий между группами было рассчитано ОШ формирования системных проявлений ПА у детей ($n = 210$). Было проанализировано 40 анамнестических факторов, из которых наибольшее значение в отношении влияния на риск формирования ПАН показали: кесарево сечение (ОШ 1,8; 95%-й ДИ [1,02; 3,01]; $p < 0,05$); развитие аллергических реакций на пищу по немедленному типу (ОШ 3,3; 95%-й ДИ [1,47; 7,39]; $p < 0,05$); анемия матери во время беременности (ОШ 3,5; 95%-й ДИ [1,83; 6,57]; $p < 0,05$); аллергические заболевания у сибсов (ОШ 4,8; 95%-й ДИ [2,04; 11,18]; $p < 0,05$); наличие атопического дерматита (ОШ 3,7; 95%-й ДИ [1,77; 7,68]; $p < 0,05$); аллергия к белкам коровьего молока (ОШ 7,8; 95%-й ДИ [4,31; 14,24]; $p < 0,05$); клиническая необходимость введения аминокислотных смесей (ОШ 100,8; 95%-й ДИ [13,37; 760,67]; $p < 0,05$) (рис. 3).

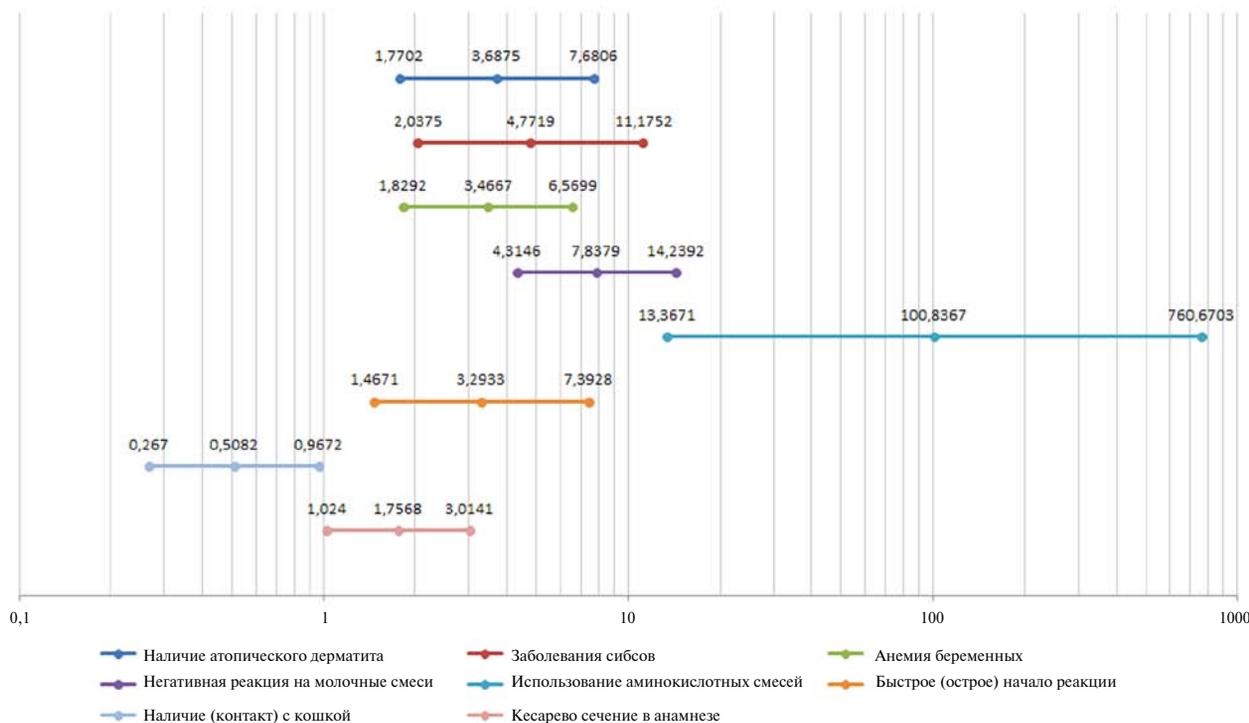


Рис. 3. Оценка отношения шансов с 95%-м доверительным интервалом для факторов, способных влиять на исход, — формирование системных проявлений пищевой аллергии у детей

На момент обследования показатели общего анализа крови и иммунограммы в обеих группах исследования соответствовали референсным значениям; статистически значимые отличия между группами выявлены по количеству лимфоцитов ($p = 0,0001$) с фенотипом CD3+CD4+ как в относительных ($p = 0,000$), так и в абсолютных ($p = 0,010$) значениях и TNK-клеток (CD3+CD16+CD56+) ($p = 0,000$); моноцитов ($p = 0,0001$), эозинофилов ($p = 0,0001$) и тромбоцитов ($p = 0,0001$) при достоверно более низких показателях количества эритроцитов ($p = 0,025$), гемоглобина ($p = 0,0001$), гематокрита ($p = 0,010$) и иммуноглобулинов IgA ($p = 0,034$), IgM ($p = 0,000$), IgG ($p = 0,006$) у детей с ПАН по сравнению с группой сравнения (табл. 2).

Выше референсных значений у детей исследуемых групп были показатели общего IgE и ЭКБ в сыворотке крови, что является патогенетически объяснимым, но достоверно по группам не различались ($p > 0,05$) (см. табл. 2). Важно заметить, что ЭКБ выше нормы имели 83,78% пациентов с ПАН, что было достоверно чаще, чем в группе детей без системных реакций, — у 57,83% ($p = 0,000$). Базовый уровень триптазы у детей в обеих изучаемых группах достоверно не различался и соответствовал нормальному значению (см. табл. 2). По содержанию интерлейкинов в крови и ротовой жидкости достоверные различия установлены по содержанию эотаксина в сыворотке крови, которого оказалось достоверно больше у детей с клинической историей ПАН (см. табл. 2).

Таблица 2. Иммунологические показатели в группе детей с пищевой анафилаксией (группа с ПАН) и в группе детей без пищевой анафилаксии (группа без ПАН), $Me [Q_1; Q_3]$ ($n = 74$)

Показатель	Норма [6]	Группа с ПАН ($n = 44$)	Группа без ПАН ($n = 30$)	p
Лейкоциты, абс., $\times 10^9/л$	5,7–9,4 $\times 10^9/л$	6,65 [5,58; 8,05]	7,20 [6,60; 7,70]	0,480
Лимфоциты, %	38–53	47,05 [39,08; 54,73]	45,8 [43,8; 49,0]	0,090
Лимфоциты, абс., $\times 10^9/л$	2,44–4,98	3,09 [2,59; 3,88]	3,30 [3,15; 3,48]	0,386
CD3+, %	62–69	71,35 [65,86; 75,17] \uparrow	66,10 [63,5; 68,3]	0,000**
CD3+, абс., $\times 10^9/л$	1,93–3,07	2,15 [1,82; 2,72]	2,15 [2,00; 2,30]	0,110
CD3+CD4+, %	30–40	44,05 [37,38; 47,37] \uparrow	36,46 [35,68; 38,1]	0,000**
CD3+CD4+, абс., $\times 10^9/л$	0,90–1,50	1,36 [1,11; 1,77]	1,17 [1,00; 1,25]	0,010**
CD3+CD8+, %	25–32	22,72 [18,65; 26,86] \downarrow	20,62 [20,3; 26,0] \downarrow	0,103
CD3+CD8+, абс., $\times 10^9/л$	0,70–1,10	0,74 [0,51; 0,99]	0,70 [0,57; 0,82]	0,392
CD19+, %	21–28	17,22 [12,17; 20,71] \downarrow	20,57 [17,24; 21,9] \downarrow	0,316
CD19+, абс., $\times 10^9/л$	0,30–0,70	0,59 [0,37; 0,79]	0,64 [0,38; 0,74]	0,900
NK-клетки (CD3–CD16+ CD56 +), %	8,5–15	7,57 [5,20; 10,98] \downarrow	11,3 [7,38; 15,88]	0,005**
NK-клетки (CD3–CD16+ CD56+), абс., $\times 10^9/л$	0,13–0,47	0,26 [0,17; 0,36]	0,31 [0,24; 0,51]	0,086
TNK-клетки (CD3+CD16+ CD56+), %	0,00–6,10	2,99 [1,76; 4,63]	0,9 [0,70; 1,63]	0,00**
TNK-клетки (CD3+CD16+ CD56+), абс., $\times 10^9/л$	Н/д	0,09 [0,04; 0,14]	0,05 [0,05; 0,07]	0,00**
Активные Т-ЛФ (CD3+, HLA-, DR), %	Н/д	2,8 [2,01; 3,93]	2,00 [0,92; 4,00]	0,300
IgA, (сыворотка), г/л	0,25–1,01	0,73 [0,4; 1,06]	0,97 [0,9; 1,20]	0,034*
IgM, (сыворотка), г/л	0,47–1,33	0,93 [0,7; 1,15]	1,90 [1,7; 2,10]	0,000**
IgG, (сыворотка), г/л	5,39–11,73	8,07 [5,7; 9,18]	10,4 [8,00; 11,2]	0,006**
IgE общий (сыворотка), МЕ/мл	0,00–75,00	81,25 [33,00; 248,70] \uparrow	122,15 [59,35; 316,45] \uparrow	0,873
IgE общий (ротовая жидкость), МЕ/мл	Н/д	1,00 [0,90; 1,00]	1,00 [1,00; 4,10]	0,177
Триптаза, нг/мл	0–11,40	3,13 [2,09; 4,20]	3,21 [2,26; 4,83]	0,947
ЭКБ (сыворотка), мг/мл	0–24,00	55,00 [28,75; 76,60] \uparrow	30,30 [17,95; 55,00] \uparrow	0,084
IL-4 (ротовая жидкость), пг/мл	Пороговый уровень чувствительности до 1,3	2,10 [0,35; 7,40]	1,10 [0,30; 7,40]	0,995
IL-4 (сыворотка), пг/мл	Пороговый уровень чувствительности до 1,3	7,4 [0,75; 7,40]	7,30 [0,30; 7,40]	0,874
IL-13 (ротовая жидкость), пг/мл	Пороговый уровень чувствительности до 1,5	3,40 [2,75; 3,70]	3,30 [2,60; 3,70]	0,986

Таблица 2. Окончание

Показатель	Норма [6]	Группа с ПАН (n = 44)	Группа без ПАН (n = 30)	p
IL-13 сыворотка, пг/мл	Пороговый уровень чувствительности до 1,5	2,60 [2,60; 3,70]	2,60 [2,60; 3,70]	1,000
Eotaxin (ротговая жидкость)	Пороговый уровень чувствительности до 2,5	0,0 [0,0; 0,60]	0,60 [0,60; 0,60]	0,237
Eotaxin (сыворотка), пг/мл	Пороговый уровень чувствительности до 2,5	24,90 [15,20; 66,10]	11,85 [4,35; 15,49]	0,026*

Примечание. Достоверность различий между исследуемыми группами: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$. Н/д — нет данных; ЭКБ — эозинофильный катионный белок; † или ‡ — показатель референсных значений.

В других исследованиях (общий анализ мочи, биохимический анализ крови, исследование кала на яйца гельминтов) достоверных различий между детьми с ПАН и группой сравнения установлено не было.

При проведении корреляционного анализа в группе детей с ПАН между уровнем цитокинов, уровнем общего IgE, триптазой, ЭКБ, количеством эозинофилов (кл/мкл) в периферической крови и др. (всего изучали 39 корреляционных пар) удалось установить высокую прямую корреляционную связь между IL-4 в сыворотке крови и эозинофилами (кл/мкл) ($r = 0,7062$; $p < 0,05$), а также между IL-13 в сыворотке крови и эозинофилами (кл/мкл) ($r = 0,8794$; $p < 0,05$), что подтверждает патогенез анафилаксии, связанный с T2-воспалением. Корреляционный анализ проводился только для пациентов при наличии двух сравниваемых показателей.

Описанные выше клинико-лабораторные данные были положены в основу линейного уравнения регрессии, позволяющего в высокой (до 90%) доле случаев прогнозировать формирование системных проявлений ПА. Решающим правилом проверялись все дети, включенные в исследование ($n = 210$). При выведении уравнения регрессии ($R = 0,6580$) анализировали данные анамнеза детей, наличие наследственности по атопии, клинические симптомы аллергических и соматических заболеваний и лабораторные показатели (более 40 факторов, анамнестических и лабораторных, упомянутых выше) и исключали последовательно менее значимые факторы.

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

$$Y = 0,0518 + 0,2983 \times A_1 + 0,2390 \times A_2 + 0,4793 \times A_3 - 0,0037 \times A_4 + 0,0002 \times A_5,$$

где A_1 — продукт первых проявлений — белки коровьего молока (0 или 1), $p = 3,7 \times 10^{-7}$; A_2 — быстрое начало реакции (0 или 1), $p = 0,0997$; A_3 — употребление аминокислотной смеси (0 или 1) в анамнезе, $p = 9,054 \times 10^{-8}$; A_4 — возраст свистящего дыхания (в месяцах), $p = 0,00075$; A_5 — эозинофилы (кл/мкл), $p = 0,00964$.

Нежелательные явления

Не зарегистрировано.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В ходе исследования выявлены факторы риска развития у пациентов с немедленными реакциями на пищу ПАН: атопический дерматит и тяжелая ПА к белкам коровьего молока, требующие перевода на аминокислотные смеси, у детей, родившихся оперативным путем от матерей с анемией, у которых уже есть сибсы с атопическими заболеваниями. Разработан математический способ прогноза ПАН у детей.

Обсуждение основного результата исследования

Немедленные реакции на продукты питания развиваются быстро, а иногда стремительно [1, 7] и характеризуются реакциями, связанными с атопией [6].

Коровье молоко является первым чужеродным белком, который попадает в организм ребенка, а молочный белок — первым пищевым аллергеном и причиной ПА у 2% детей во всем мире [12]. Клинические симптомы аллергии к белкам коровьего молока у 96,05% ($n = 73$) пациентов из группы ПАН возникли на первом году жизни, подтверждались выявлением sIgE к белкам коровьего молока и носили персистирующее течение. К моменту настоящего исследования 52,63% этих детей имели эпизод(ы) ПАН на молочные протеины, дети на грудном вскармливании нуждались в безмолочной диете матери. Симптомы пищевой анафилаксии на молочные протеины у младенцев, находящихся на искусственном вскармливании, требовали перевода последних на аминокислотные смеси [10–12]. Предположение, что обнаружение сенсибилизации к казеинам (Vos d8) является предиктором не только персистирующей ПА, но и тяжести реакции [12], был подтвержден настоящим исследованием. При проведении компонентной диагностики на мультиплексной панели было показано, что дети, переносившие тяжелые, почти фатальные реакции на молоко (34% детей), были сенсибилизированы к казеину. В нашей стране, по данным НИКИ педиатрии, индуцированная молочными протеинами ПАН была установлена у 42% пациентов, имевших эпизоды анафилаксии в анамнезе [13], что согласуется с полученными нами данными.

Формирование сенсибилизации и тяжелое течение атопического дерматита по причине ПА на белки коро-

всего молока [2, 12, 13] с последующим транскутантным контактом с пылью и аллергенами животных нередко приводят к развитию ингаляционной сенсибилизации и респираторной аллергии (аллергический ринит, бронхиальная астма) у детей с атопическим дерматитом и ПА [12–14]. Развитие толерантности к молочным протеинам в большинстве случаев происходит к школьному возрасту, между тем у части больных анафилаксия к молочному белку персистирует, может становиться жизнеугрожающей или фатальной [4, 5, 8].

Вторым аллергеном-индуктором у детей с ПАН оказалось куриное яйцо. По данным литературы наличие высоких уровней sIgE к Gal d1 свидетельствует о высоком риске развития ПАН на куриное яйцо и связано с персистирующей пищевой аллергией к куриному яйцу [1, 5, 9], однако со временем возможно формирование толерантности к куриному яйцу.

По мнению ведущих экспертов и World Allergy Organization, обнаруженную у пациента повышенную чувствительность к таким компонентам, как Gad c1, Jug r1, Jug r2, Jug r3, Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6, Ana o2, Ver e1, Cor a9, Cor a8, следует рассматривать как фактор риска развития анафилаксии, в том числе с фатальным исходом [1, 9]. Принимая во внимание тот факт, что десенсибилизация, а следовательно, и толерантность к упомянутым молекулам пищевых аллергенов не формируются, важно на доклинической стадии своевременно выявлять и предупреждать сенсибилизированных пациентов о возможных последствиях, связанных с употреблением причинно-значимой, т.е. опасной для них, пищи.

Установленная в группе сравнения сенсибилизация к PR-10 протеинам овощей и фруктов подтвердила информацию о том, что истинная и перекрестная ПА формируются по-разному [9], имеют разные проявления, течение и исходы [9].

Как было показано выше, достоверные различия в изучаемых группах были установлены по частоте анемии у матерей во время беременности. Следует сказать, что анемия матери во время беременности напрямую влияет на здоровье ребенка и формирование у него бронхолегочной патологии, в частности на появление ранних визингов у детей и формирование атопической бронхиальной астмы [15]. Выявленные и достоверно чаще возникавшие у детей с системной ПА острые бронхиты с повторяющимся бронхообструктивным синдромом, частая гиперреактивность дыхательных путей и быстрое формирование бронхиальной астмы у детей, родившихся от матерей с анемией во время беременности, выявленные нами в ходе исследования, подтверждают и находят свое объяснение по данным литературы [15].

Эпигенетический импринтинг, обсуждаемый в контексте защитных свойств грудного молока, в настоящее время находит все больше сторонников [16]. Грудное вскармливание играет важную роль в формировании детского здоровья как в период новорожденности, так и на протяжении последующей жизни ребенка [16]. Мнение, что введение коровьей смеси в первые три дня жизни увеличивает риск ПА не только к коровьему молоку, но и другим пищевым аллергенам [16], полностью согласуется с нашими данными, полученными у детей с системными реакциями на пищу. Ранее зарубежными коллегами было показано, что у детей, рожденных кесаревым сечением, в кишечном микробиоме преобладают клостридии, а не бифидобактерии, как при грудном вскармливании [16]. Известно, что клостридии вызывают воспаление, разрушают кишечный эпителиальный ба-

рьер, тем самым способствуя новой колонизации патогенами [16], и облегчают формирование сенсибилизации к пище. Вероятно, именно по этой причине дети, рожденные от матерей, родоразрешенных оперативным путем, с наследственностью по атопии быстро формировали ПА и системные реакции на пищу.

Известно, что микробные сообщества кишечника способны влиять не только на метаболические и пищеварительные функции организма, но и на иммунные реакции, модулируя последние как в кишечнике, так и в легких и бронхах [17]. По мнению зарубежных коллег, дисбиоз нормальной кишечной флоры является одним из факторов, участвующих в развитии астмы и респираторных заболеваний [17]. Взаимосвязь между кишечной микробиотой и иммунной системой дыхательных путей обозначается сейчас как «ось кишечник–легкие» и как связь «диета–микробиота–иммунитет» [17]. В этой связи обсужденные выше оперативное родоразрешение и дисбиоз нормальной флоры, наличие пищевой сенсибилизации и аллергического воспаления в кишечнике, вынужденные диетические ограничения и высоковероятная недостаточность макро- и микроэлементов у детей с ПАН, вероятно, могут изменять микробный состав кишечной флоры. По имеющимся данным, нарушение оси «кишечник–легкие» влияет на развитие аллергического воспаления в дыхательных путях, а также на регуляцию адаптивных и врожденных иммунных реакций, что проявляется рекуррентными бактериальными и вирусными инфекциями [17]. В проведенном нами исследовании были зафиксированы достоверные различия в группах детей по числу пациентов с рецидивирующими бронхитами, протекавшими с синдромом бронхиальной обструкции, гиперреактивностью верхних дыхательных путей и числу пациентов, переносивших пневмонию. Достоверных различий по числу детей с бронхиальной астмой в исследуемых группах на момент исследования установлено не было. Однако, учитывая, что повторные ранние визинги [15] и нарушение оси «кишечник–легкие» могут в дальнейшем влиять на формирование бронхиальной астмы [17], на текущий момент не представляется возможным четко дифференцировать пациентов основной группы исследования на тех, кто в дальнейшем сформирует хроническое воспаление дыхательных путей — бронхиальную астму, и тех, кто имеет лишь функциональные нарушения, проявляющиеся кашлем и эпизодами бронхиальной обструкции, и не будет в будущем страдать бронхиальной астмой. Требуется дальнейшее наблюдение за детьми с ПАН, чтобы подтвердить или опровергнуть предположение о возможной связи анафилаксии с бронхиальной астмой.

Обнаруженное повышение Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов у детей с ПАН неслучайно, поскольку реакция гиперчувствительности IgE-зависимого типа, доказанная сенсибилизацией к пищевым аллергенам у пациентов с системной ПА, инициируется и поддерживается лимфоцитами с фенотипом CD3+CD4+. В последние годы стало известно, что продукция В-лимфоцитами антител класса IgE требует взаимодействия между В-лимфоцитами и фолликулярными Т-хелперами, а не с TH2-лимфоцитами, которые являются эффекторными. Недавнее исследование показало, что продукция высокоаффинных анафилактогенных антител IgE зависит от подмножества фолликулярных Т-хелперов, которые тоже способны к продукции IL-13 в дополнение к IL-4 и IL-21 [18]. Установленные в нашем исследовании прямые корреляции между IL-13

и эозинофилами в сыворотке крови, а также между эозинофилами и IL-4 указывают на их взаимное влияние и подтверждают патогенез пищевой анафилаксии, связанный с T2-воспалением. Известно, что эозинофилы, как и TH2-клетки, способны вырабатывать IL-4, подерживая тем самым T2-воспаление [19].

Цитокины IL-4 и IL-13 являются структурно и функционально родственными и обуславливают формирование иммунного ответа по гуморальному типу [18]. Известно, что TH2-клетки способны к выработке IL-4, IL-13, IL-5 и IL-9 [19]. IL-4 играет существенную роль в развитии иммунного дисбаланса TH2/TH1, усиливает пролиферацию В-лимфоцитов и их дифференцировку в плазматические клетки, провоцируя их переключение на выработку IgE [20]. Высокий уровень эотаксина и эозинофильного катионного белка в сыворотке крови у детей с ПАН подтверждает не только факт рекрутинга эозинофилов при T2-воспалении, но и их активное участие в патологических реакциях при IgE-зависимом типе аллергических реакций. Эотаксин может вносить весомый вклад в мобилизацию гемопоэтических предшественников и их дифференцировку в зрелые эозинофилы, индуцируя таким образом аллергические реакции. Эотаксин индуцирует процесс адгезии эозинофильных лейкоцитов к эндотелию сосудов с последующей их миграцией в ткани. Повышение эозинофильного катионного белка в периферической крови у больных с атопическим дерматитом коррелирует с тяжестью заболевания [21]. Важнейшим свойством эозинофилов является экспрессия Fc-рецепторов, специфичных для IgE.

Детям, имеющим ПА и переносившим эпизоды ПАН, требуются титанический труд и длительный временной промежуток, чтобы преодолеть личное бремя персистирующих симптомов пищевой и респираторной аллергии, частые рекуррентные заболевания, обрести веру в то, что симптомы болезни могут стать легче, пищевой рацион — богаче, а количество лекарств и ограничений в жизни — значительно меньше. В связи с этим своевременное выявление истинной сенсibilизации и причинно-значимых триггеров, соблюдение необходимых для контроля над аллергией рекомендаций помогут избежать ухудшения прогноза и снизить риск фатального исхода.

Описанные выше клинико-лабораторные данные были положены в основу линейного уравнения регрессии, которое, в свою очередь, легло в основу программы для ЭВМ «Оценка вероятности развития тяжелой пищевой аллергии»¹. Использование программы для ЭВМ в виде онлайн-калькулятора для вычисления вероятности тяжелых аллергических реакций на пищу у детей поможет практикующим врачам своевременно выявлять пациентов, находящихся в группе риска по формированию тяжелых системных реакций, способных стать потенциально фатальными.

Ограничения исследования

При планировании работы не проводился расчет выборки участников, что ограничивает экстраполяцию полученных данных на генеральную совокупность пациентов.

Заключение

Таким образом, на основании исследования клинико-иммунологических особенностей детей с системными проявлениями ПА были определены факторы риска формирования ПАН у детей. Установлено, что персистирующую ПА на белки коровьего молока, протекающую по немедленному типу, подтвержденную обнаружением sIgE и требующую назначения аминокислотных смесей, следует рассматривать как настораживающий фактор в отношении прогноза появления у пациента возможных эпизодов ПАН на продукты питания в дальнейшем. В фокусе особого внимания — рожденные оперативным путем от матери, имевшей анемию во время беременности, дети с аллергией к белкам коровьего молока, у которых есть сибсы с атопией. Предложенный математический способ прогноза ПАН рекомендуется для использования врачами амбулаторно-поликлинического звена для более быстрого выявления пациентов, способных формировать тяжелые аллергические реакции на пищу, и назначения им своевременных профилактических мероприятий.

465

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовом обеспечении ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Т.С. Лепешкова — концепция и дизайн исследования, написание текста, сбор и обработка материала; О.П. Ковтун — концепция и дизайн исследования, редактирование текста статьи; Е.К. Бельтюков — концепция и дизайн исследования, редактирование текста статьи; В.В. Наумова — написание текста, работа с графическим материалом; С.А. Царькова — написание текста, работа с графическим материалом; В.В. Базарный — сбор и обработка материала, обзор литературы; Л.Г. Полушина — сбор и обработка материала, обзор литературы. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE, внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77(2):357–377. doi: <https://doi.org/10.1111/all.15032>
2. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Окунева Т.С. Взаимосвязь профиля сенсibilизации к белкам коровьего молока с

тяжестью клинических манифестаций атопического дерматита и наличием множественной непереносимости пищевых белков у детей раннего возраста // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2018. — Т. 97. — № 2. — С. 33–38. [Varlamov EE, Pampura AN, Okuneva TS. Association of sensiti-

¹ Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022682134 «Оценка вероятности развития тяжелой пищевой аллергии». Правообладатель — ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Авторы: Лепешкова Т.С., Бельтюков Е.К., Лившиц А.А., Царькова С.А., Аргучинская О.Н.

- zation profile to cow milk proteins with atopic dermatitis symptoms severity and presence of multiple food protein intolerance in toddlers. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2018;97(2):33–38. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-33-38>
3. Филатова Т.А., Ипатов М.Г., Мухина Ю.Г., и др. Пищевая аллергия у детей: клинические проявления, правильная диетотерапия, клинические случаи // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. — 2018. — Т. 55. — № 4. — С. 18–24. [Filatova TA, Ipatova MG, Muhina YG, et al. Food allergies in children, clinical manifestations, proper diet therapy. Clinical cases. *Allergology and immunology in Pediatrics*. 2018;4(55):18–24. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2018-00018>
 4. Koplin JJ, Mills EN, Allen KJ. Epidemiology of food allergy and food-induced anaphylaxis: is there really a Western world epidemic? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(5):409–416. doi: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000196>
 5. Umasunthar T, Leonardi-Bee J, Turner PJ, et al. Incidence of food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(11):1621–1636. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.12477>
 6. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 656 с. [Allergologia i immunologia: nacional'noe rukovodstvo. Ed. by Chaitov, RM Il'ina NI. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 656 s. (In Russ.)]
 7. Анафилактический шок: федеральные клинические рекомендации. — М., 2020. — 34 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Anafilakticheskij shock. Moscow; 2020. 34 s. (In Russ.)]
 8. Goh SH, Soh JY, Loh W, et al. Cause and clinical presentation of anaphylaxis in Singapore: from infancy to old age. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(1–2):91–98. doi: <https://doi.org/10.1159/000485127>
 9. A WAO — ARIA — GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100091>
 10. Kansen HM, Le T-M, Meijer Y, et al. The impact of oral food challenges for food allergy on quality of life: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(5):527–537. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12905>
 11. Lee S. Food allergy and food-induced anaphylaxis in children: an increasing critical public health issue. *Korean J Pediatr*. 2019;62(12):431–432. doi: <https://doi.org/10.3345/kjp.2019.00493>
 12. Petersen TH, Mortz CG, Bindslev-Jensen C, et al. Cow's milk allergic children. Can component-resolved diagnostics predict duration and severity? *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(2):194–199. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12854>
 13. Есакова Н.В. *Клинико-иммунологические маркеры пищевой анафилаксии у детей*: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2014. — 22 с. [Esakova NV. Clinico-immunologicheskie markery pischevoj anafilaksii u detej [dissertation]. Moscow; 2014. 22 p. (In Russ.)]
 14. Hammad H, Lambrecht BN. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. *Immunity*. 2015;43(1):29–40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.07.007>
 15. Nwaru BI, Hayes H, Gambling L, et al. An exploratory study of the associations between maternal iron status in pregnancy and childhood wheeze and atopy. *Br J Nutr*. 2014;112(12):2018–2027. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114514003122>
 16. Danielewicz H. Breastfeeding and Allergy Effect Modified by Genetic, Environmental, Dietary, and Immunological Factors. *Nutrients*. 2022;14(15):3011. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14153011>
 17. Rastogi S, Mohanty S, Sharma S, et al. Possible role of gut microbes and host's immune response in gut-lung homeostasis. *Front Immunol*. 2022;13:954339. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.954339>
 18. Gowthaman U, Chen JS, Zhang B, et al. Identification of a T follicular helper cell subset that drives anaphylactic IgE. *Science*. 2019;365(6456):eaaw6433. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aaw6433>
 19. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):984–1010. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.033>
 20. Van de Veen W, Akdis M. The use of biologics for immune modulation in allergic disease. *J Clin Invest*. 2019;129(4):1452–1462. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI124607>
 21. Taha RA, Minshall EM, Leung DY, et al. Evidence for increased expression of eotaxin and monocyte chemoattractant protein-4 in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(5):1002–1007. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2000.106483>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Наумова Вероника Викторовна, к.м.н. [Veronika V. Naumova, MD, PhD]; адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [address: 3 Repina str., 620028, Yekaterinburg, Russia]; e-mail: nika.naumova@gmail.com, SPIN-код: 8210-6478, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>

Лепешкова Татьяна Сергеевна, к.м.н. [Tatiana S. Lepeshkova, MD, PhD]; e-mail: levpa@mail.ru, SPIN-код: 9397-6019, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0716-3529>

Ковтун Ольга Петровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Olga P. Kovtun, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: usma@usma.ru, SPIN-код: 9919-9048, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Бельтюков Евгений Кронидович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Evgeny K. Beltyukov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: asthma@mail.ru, SPIN-код: 6987-1057, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>

Царькова Софья Анатольевна, д.м.н., профессор [Sofya A. Tsarkova, MD, PhD, Professor]; e-mail: tsarkova_ugma@bk.ru, SPIN-код: 8649-9681, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4588-5909>

Базарный Владимир Викторович, д.м.н., профессор [Vladimir V. Bazarny, MD, PhD, Professor]; e-mail: vlad-bazarny@yandex.ru, SPIN-код: 4813-8710, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

Полушина Лариса Георгиевна, к.м.н. [Larisa G. Polushina, MD, PhD]; e-mail: polushina-larisa@bk.ru, SPIN-код: 4391-5873, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>