

DOI: 10.15690/vramn799

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, М.А. Сновская¹, И.Л. Митюшин¹,
О.В. Кожевникова¹, А.С. Батырова¹¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей Минздрава России,
Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Особенности диагностики аллергии у детей

По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время одной из наиболее значимых проблем, особенно в педиатрии, являются аллергические заболевания: у детей данная патология по распространенности занимает второе место. При этом отмечаются увеличение частоты тяжелых аллергических реакций и все более раннее начало клинических проявлений. В связи с этим проведение своевременной и квалифицированной диагностики аллергопатологий становится наиболее актуальным. В настоящей работе рассматривается современное состояние вопроса диагностики аллергических заболеваний, обобщен мировой опыт и предложен подход к диагностике аллергии, опирающийся на использование пошагового выявления причинно-значимого фактора аллергических реакций. На основании анализа актуальности и значимости тех или иных аллергенов для пациентов (с учетом источника аллергенов и возраста пациентов) предложен пошаговый алгоритм диагностики аллергии. Первый шаг — определение клинических проявлений аллергии — это прямой контакт врача-аллерголога с пациентом, выяснение его жалоб, клинических симптомов, сбор анамнеза болезни. Второй шаг — подтверждение IgE-зависимого механизма аллергии — предполагает использование скрининговых тестов, выбранных в зависимости от клинических симптомов аллергии и сезонности проявлений (скрининговых модулей). Третий шаг — выявление источника аллергенов, наиболее значимого для пациента, с использованием тестовых панелей, объединяющих наиболее распространенные и клинически значимые триггеры аллергических реакций. Четвертый шаг — это поиск индивидуальных причинно-значимых аллергенов, не вошедших в диагностические модули. Пятый — проведение компонент-разделенной диагностики и выявление антител к уникальным компонентам причинно-значимых аллергенов. Разработанный алгоритм диагностики, соответствует потребностям как взрослого, так и детского населения и обеспечивает персонализированный подход к пациенту.

Ключевые слова: диагностика аллергии, иммуноглобулины E, триггеры аллергических реакций.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Сновская М.А., Митюшин И.Л., Кожевникова О.В., Батырова А.С. Особенности диагностики аллергии у детей. Вестник РАМН. 2017;72(1):33–41. doi 10.15690/vramn799)

33

Актуальность

Аллергические заболевания являются серьезной проблемой здравоохранения. Во всем мире отмечается высокая распространенность аллергических заболеваний, увеличивается число случаев тяжелых аллергических ре-

акций; данная патология затрагивает пациентов любой возрастной категории и со временем только прогрессирует; значительно ухудшается качество жизни самого пациента и его семьи [1, 2].

Своевременная клиническая диагностика и умение грамотно интерпретировать результаты различных ме-

L.S. Namazova-Baranova^{1, 2}, M.A. Snovskaya¹, I.L. Mitushin¹, O.V. Kozhevnikova¹, A.S. Batyrova¹¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

Peculiarities of Allergy Diagnosis in Children

Allergic disease is a serious problem in practical healthcare. Over the last 40 years there has been exponential growth in the prevalence. According to the world health organization information, allergic diseases are at the 2nd place in prevalence the children, behind the viral infections. Their frequency and severity are increasing. In this regard, the relevance of timely and skilled diagnostic allergopathology is most important. In this study the current state of the question of allergy diagnostics is considered, the international experience is summarized and the approach to the allergy diagnosis based on use of step-by-step identification of a causal and significant factor of allergic reactions is offered. On the basis of the analysis of relevance and the importance for patients of one or the other allergens (taking into account a source of allergens and age of patients) use of a step-by-step allergy diagnostics algorithm is offered. The first step is definition of clinical implications of an allergy. It means direct contact of the phisition with the patient, clarification of its complaints, clinical symptoms, medical history disease. The second step is the confirmation of IgE-dependent mechanism. It involves the using of screening tests that are selected depending on the clinical symptoms and seasonality manifestations (the screening module). The third step is to identify the source of the allergens that are most meaningful for the patient with using test panels (modules). The panels include the most common and clinically relevant triggers of allergic reactions. The fourth step is the search for an individual significant allergens, which were not included in the diagnostic modules. On the fifth step, we plan to conduct component-divided diagnostics and detect the antibodies to unique components of significant allergens. The developed diagnostics algorithm, corresponds to needs of both the adult, and children's population and provides the personalized approach to the patients.

Key words: diagnosis of allergy, IgE, allergic reactions triggers.

(For citation: Namazova-Baranova LS, Snovskaya MA, Mitushin IL, Kozhevnikova OV, Batyrova AS. Peculiarities of Allergy Diagnosis in Children. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2017;72(1):33–41. doi: 10.15690/vramn799)

тодов распознавания аллергических заболеваний имеют особую значимость и повышают эффективность лечения пациента [3]. В случае полисенсibilизации, которая может возникать у ребенка даже в возрасте нескольких месяцев жизни и в дальнейшем прогрессировать, особенно важно раннее выявление болезни [4]. Однако наличие у пациента полисенсibilизации или перекрестных аллергических реакций значительно затрудняет выявление триггера (триггеров), изначально запустившего каскад иммунного ответа при контакте пациента с окружающей средой (пыльцой растений, белками животных, пищевыми продуктами и пр.) [5].

Обследование пациента с аллергией является многоэтапным процессом, первостепенное место в котором занимает максимально подробное выяснение и описание истории болезни, жалоб пациента, наследственного характера заболевания. Уже на этом этапе выявляются аллергены или группа аллергенов, подозреваемых в качестве триггеров образования молекул иммуноглобулинов (Ig) класса E, или запуска клеточно-опосредованного механизма развития аллергии [3, 4]. Следующий этап диагностического поиска подразумевает применение инструментальных методов и установление как механизма развития заболевания, так и истинных триггеров (аллергенов) [6]. К данным методам, в частности, относятся широко распространенные *in vivo*- (например, кожные скарификационные пробы) и *in vitro* (например, определение концентрации аллергенспецифических IgE) тесты. Кроме того, важным диагностическим инструментом, особенно в педиатрии, является оценка результатов элиминационной диеты [6]. В то же время распространенные за рубежом провокационные пробы с аллергенами в педиатрии практически не применяются, что связано с риском развития системных аллергических реакций [7].

Методы *in vitro*-диагностики первую очередь применяются для определения механизма развития аллергии, в частности для установления связи клинических симптомов с гиперпродукцией IgE, специфичных для каждого аллергена. В то же время выявленная гиперпродукция IgE не всегда позволяет установить значимость аллергена в появлении клинических симптомов. Во многих работах подчеркивается различие между понятиями «сенсibilизация» и «аллергия». Понятие «сенсibilизация» относится к факту выявления у пациента в сыворотке крови молекул IgE, которые специфически связывают молекулу аллергена. При этом у ряда пациентов встречается латентная сенсibilизация, т.е. имеются аллергенспецифические IgE, однако отсутствуют клинические признаки аллергии. Вместе с тем, согласно данным многолетнего исследования, посвященного механизму развития аллергии (Mechanisms of the Development of Allergy, MeDALL), латентная сенсibilизация во многих случаях предшествует развитию в последующей жизни симптомов аллергической болезни [1, 2].

IgE — ключевые молекулы в патогенезе аллергических болезней

Роль общего IgE в диагностике аллергии

IgE являются одними из ключевых молекул в патогенезе аллергических болезней, особенно при активации тучных клеток и базофилов, а также в презентации антигенов (аллергенов) [8]. Аллергические реакции могут развиваться вне связи с продукцией молекул IgE: например, среди не-IgE-обусловленных реакций наиболее значимы клеточноопосредованные [9], однако показано,

что IgE-зависимые реакции в настоящее время являются наиболее распространенной причиной респираторной и пищевой аллергии [6].

Открытие молекул IgE и последовавшее за этим событие создание тест-систем, позволяющих определять общую концентрацию IgE, а также выявлять аллергенспецифические IgE в биологических жидкостях [4], значительно расширили возможности диагностики. Определение общего уровня IgE и концентрации аллергенспецифических IgE позволило проводить обследование пациентов в период обострения заболевания, на фоне приема антигистаминных препаратов, при выраженном поражении кожных покровов, низком пороге кожной чувствительности, а также обследовать беременных женщин с неспецифической кожной чувствительностью и детей любого возраста. Вместе с тем диагностическая ценность изолированного определения общей концентрации молекул IgE является неоднозначной [10] и по своей значимости отличается от оценки уровня специфических IgE.

В норме содержание IgE в крови крайне мало: наиболее низкое у новорожденных, но с возрастом повышается и достигает пика в 16–19 лет [11]. У пациентов с atopической бронхиальной астмой, поллинозом, аллергическим ринитом общая концентрация IgE значимо выше, чем в популяции [12, 13]. Повышение данного показателя может подтверждать, что у пациента имеется atopия, однако не позволяет установить, какой аллерген вызвал сенсibilизацию организма. Кроме того, увеличение общей концентрации IgE у пациентов не является исключительной характеристикой аллергических болезней: паразитарная, некоторые вирусные инфекции, системные воспалительные заболевания, опухолевые заболевания также могут сочетаться с гиперпродукцией IgE [3].

Также существует проблема определения референсной границы концентрации IgE. С одной стороны, у многих пациентов с клиническими проявлениями аллергии обнаруживаются высокие концентрации IgE. Однако референсная граница (точки отсечения — cut-off point), определенная для того, чтобы с высокой точностью и специфичностью делить пациентов на имеющих или не имеющих atopию, четко не определена: наблюдается значительное перекрытие диапазонов значений IgE у здоровых лиц и пациентов, имеющих клинические проявления аллергии [14]. Кроме того, особую сложность представляет установление референсных интервалов IgE для детей различных возрастов. В работах многих авторов приводятся данные о том, что необходимо снизить референсную границу. Так, в исследовании Chen Xin изначально верхней границей общей концентрации IgE для детей старше 11 лет взято значение 60 кЕ/л. Однако в ходе исследования было показано, что у многих детей указанного возраста с бронхиальной астмой значение IgE было ниже, и таким образом точка cut-off была определена равной 47 кЕ/л [15]. В исследовании M. Vraugak также было показано, что многие дети (возраст старше 4 лет), имеющие симптомы респираторной аллергии, редко имеют общую концентрацию IgE выше 100 кЕ/л (не более 26% детей) [16].

По данным зарубежной литературы, параметр «общая концентрация IgE» в крови пациентов изолированно, без проведения дополнительных исследований редко применяется для диагностики аллергических болезней. В то же время полный отказ от данного параметра также нецелесообразен: при оценке его диагностической значимости у детей D. Sherrill и колл. показали, что нарастание в сыворотке концентрации IgE у детей первого года жизни

является ранним маркером развития в будущем аллергического заболевания [17]. Кроме того, значимость определения общей концентрации IgE в различных исследованиях значительно варьирует в зависимости от проявления аллергии. Так, согласно исследованиям Ahmad Al Obaidi и соавт. и P.A. Eigenmann и соавт., наблюдение в динамике данного параметра имеет важное значение: повышение общей концентрации IgE ассоциировано с ростом риска развития аллергических заболеваний, таких как бронхиальная астма и атопический дерматит [18, 19]. Согласно исследованию P.A. Eigenmann и соавт., нарастание общей концентрации IgE в крови у пациента коррелирует с утяжелением течения атопического дерматита, развитием множественной сенсибилизации, риском тяжелой системной реакции [19]. Однако для пациентов с поллинозом отмечается меньшая чувствительность этого диагностического показателя [10]. Таким образом, диагностика аллергии в первую очередь требует изучения анамнеза, а также выявления аллергенспецифических IgE [20].

Роль специфических IgE в диагностике аллергии

В связи с тем, что применение лабораторных методов диагностики аллергии, основанных на оценке только общей концентрации IgE, часто оказывается недостаточной, особенно в педиатрии [21], широко распространен метод определения уровня аллергенспецифических IgE.

Можно выделить несколько особенностей антительного ответа на аллергены. Так, у большинства пациентов наличие аллергенспецифических IgE предшествует появлению клинических проявлений аллергии, которые могут развиться спустя долгое время. В одном из крупнейших длительных исследований, выполненных группой ученых под руководством R.J. Settipane, посвященных изучению сенсибилизации пациентов и ее значимости, показано, что если у пациента имеется латентная сенсибилизация, то риск развития аллергического ринита и астмы у пациентов в течение 16 лет возрастает в 2–3 раза [22]. В исследованиях D. Leung и соавт. были получены сведения, что у 80% детей, имеющих диагностически значимые уровни IgE к респираторным аллергенам на фоне клинических симптомов только лишь атопического дерматита, в дальнейшем наблюдается присоединение аллергического ринита и/или бронхиальной астмы [23]. Современное исследование MeDALL продемонстрировало сходные результаты [1, 2]. Атопический марш — путь от развития атопического дерматита в возрасте до 4 лет к аллергическому риниту и даже астме в более старшем возрасте — довольно частое явление у пациентов. При этом на ранних этапах антитела к респираторным аллергенам могут отсутствовать или иметь диагностически незначимую интерпретацию [24].

Следующая особенность диагностики аллергии заключается в том, что при обследовании пациентов с атопическим дерматитом или пищевой аллергией выявляется наличие сенсибилизации не только к пищевым, но и к аэроаллергенам [25]: в среднем до 50% детей и 35% взрослых с атопическим дерматитом оказываются также сенсибилизированными к респираторным аллергенам [26].

Кроме того, у детей могут выявляться аллергенспецифические IgE сразу после рождения [27]. В то же время у небольшого числа пациентов сенсибилизация происходит только в отдельных тканях: плазматические клетки ограниченного участка слизистой оболочки образуют аллергенспецифические IgE, а системный уровень IgE при этом остается низким. Этот феномен локальной выработки IgE получил название «энтопия» [28]. У па-

циентов с «энтопией» IgE не выявляются ни при кожном тестировании, ни при серологических исследованиях, однако пациенты дают положительный ответ в провокационных пробах.

В настоящее время иммунохимическое исследование позволяет определять антитела к наиболее важным группам аллергенов — пищевым продуктам, аллергенам окружающей среды (аллергены насекомых, грибов, животных и птиц, растений), некоторым лекарственным препаратам и аллергенам химической промышленности. Точность диагностики определяется чувствительностью и специфичностью метода, которые варьируют в зависимости от выбранного иммунохимического метода, качества используемых реагентов, а также качества рекомбинантных аллергенов или аллергенных экстрактов. Для всех тест-систем чувствительность определяется в диапазоне 60–95%, а специфичность — 30–95%, что зависит от используемых тестовых систем [29, 30].

Несмотря на то, что используемые в Российской Федерации и за рубежом тестовые системы позволяют выявлять триггерный фактор, ответственный за запуск гиперпродукции IgE, неоправданное назначение большого количества тестов может ввести в заблуждение специалиста, так как многие аллергены вызывают развитие перекрестных аллергических реакций и, соответственно, исказить профиль сенсибилизации пациента. Кроме того, с увеличением списка аллергенов, которые могут приводить к появлению клинических симптомов аллергии, возрастает стоимость исследования [31]. Кроме того, надо учитывать, что взятие крови из вены для проведения серологического исследования является стрессовой ситуацией, особенно для ребенка, и может быть выполнено не всегда или не в полном объеме. Это определяет потребность поиска эффективных методов и диагностических подходов, позволяющих не только минимизировать необходимый для анализа объем крови пациента, но и сократить количество тестов путем выявления прогностических маркеров, позволяющих количественно оценивать уровень сенсибилизации организма к широкому спектру аллергенов.

Роль компонент-разделенной диагностики аллергических заболеваний при выборе терапии

Компонент-разделенная алергодиагностика появилась относительно недавно. Под термином понимают диагностические тесты, в которых выявляют антитела (IgE) к рекомбинантным или выделенным из натуральных источников конкретным аллергенным молекулам. Экстракты природных источников аллергенов содержат большой набор белков, обладающих различными иммуногенными свойствами. Наличие множества белков с аллергенными свойствами в составе животного или растительного продукта требует точного определения причинно-значимого фактора как для подбора адекватной терапии, так и для создания прогноза заболевания и риска развития перекрестных реакций [4, 6].

Оценка того, насколько первична сенсибилизация или в наличии результат перекрестной реактивности с белками, имеющими сходную структуру, помогает врачам определить риск появления клинических симптомов у пациента при контакте с перекрестно-реактивными аллергенами [30] и увеличить специфичность тестирования [32].

Компонент-разделенная диагностика позволяет выявить отдельные белки, которые присутствуют в цельном экстракте аллергенов, и определить, что именно они вызывают сенсibilизацию пациента. Так, в работе M.L. Sanz и соавт. было показано, что выявление у ребенка IgE к казеину, овомукоиду или, напротив, их отсутствие помогает «предсказать», разовьется ли в будущем у пациента толерантность при употреблении коровьего молока или яиц [32]. Применение методов молекулярной аллергологии позволило разработать подход для оценки риска тяжелых системных реакций. В случае обнаружения у пациента IgE к липидтранспортным белкам растений может свидетельствовать о высоком риске анафилактики при контакте с пищевыми продуктами, которые содержат данные аллергены [33]. В то же время выявление сенсibilизации к профилинам пищевых продуктов позволяет предопределить риск развития аллергической реакции при контакте с пыльцой растений (например, полыни, тимофеевки, березы) [34].

Работа L. Masthoff и соавт. продемонстрировала, что сенсibilизация у пациентов к белкам Cor a9 и Cor a14 лецины является предиктором того, что у пациентов с высокой долей вероятности могут возникнуть тяжелые аллергические реакции при употреблении в пищу лесного ореха [35]. В 2010 г. группой британских исследователей представлены данные о том, что у детей одного возраста наличие антител к Ara h2 является наилучшим маркером персистирующей аллергии на арахис и невозможности достичь толерантности к данному пищевому продукту в будущем по сравнению с пациентами, у которых отмечались антитела к другим аллергокомпонентам арахиса [36]. В исследовании С. Constantin и соавт. с применением компонент-разделенной диагностики с рекомбинантными аллергенами зерен и пыльцы пшеницы была продемонстрирована возможность дифференцировать пищевую аллергию на пшеницу, «астму пекаря» и аллергию, вызванную пыльцой злаковых трав [37].

Перекрестная реактивность между аллергенами различных растений вносит вклад в способность любого одиночного аллергена спровоцировать IgE-обусловленную реакцию на целый ряд аллергенов одной или нескольких различных географических и/или климатических областей. Пациенты, сенсibilизированные пыльцой березы, например, часто демонстрируют положительный ответ на тестирование с аллергенами других деревьев семейства *Betulaceae* (Березовые), а также с аллергенами семейства *Fagaceae* (Букоцветные). Часто причиной подобной полисенсibilизации является перекрестная реакция организма на белки семейства Bet v1 [38].

Важной особенностью сенсibilизации пациентов к пыльцевым аллергенам является то, что часто развиваются аллергические реакции, в том числе при употреблении пищевых продуктов растительного происхождения [38]. Как правило, пищевая аллергия, развивающаяся на фоне поллиноза, вызывается употреблением в пищу сырых фруктов, овощей, орехов, некоторых специй. IgE-опосредованные аллергические реакции развиваются вследствие существования перекрестной реактивности между пыльцевыми и пищевыми аллергенами, которые являются гомологами и имеют сходную структуру белков [38]. Установить вероятность у пациента развития клинических симптомов пищевой аллергии при поллинозе также позволяет компонент-разделенная алергодиагностика. В ряде случаев, однако, может наблюдаться латентная, или клинически незначимая, сенсibilизация к пищевым продуктам растительного происхождения, при которой наличие IgE не проявляется клинически.

Таким образом, проведение компонентной диагностики (выявление сенсibilизации к аллергокомпонентам) позволяет выявить или установить механизм перекрестной аллергической реактивности между аллергенами, оценить вероятность системных реакций, толерантности или, напротив, непереносимости пищевых продуктов, подобрать для пациента адекватную элиминационную диету, выбрать тактику лечения и подобрать адекватные компоненты для специфической иммунотерапии.

Разработка алгоритма диагностики

В связи с рассмотренными особенностями диагностики аллергии нашей целью стало обоснование алгоритма, который бы решал задачу оптимизации диагностики аллергических болезней и снижал ее стоимость. Другими словами, помог бы клиницисту, с одной стороны, сделать выбор в отношении группы аллергенов, которую он подозревает в качестве триггеров гиперпродукции IgE, а с другой — минимизировал затраты на выполнение исследования.

Для подбора оптимального алгоритма диагностики был проведен анализ мирового опыта [39, 40], изучены и обобщены результаты проспективных научных проектов (GALEN, MeDALL) [2, 41], а также проанализированы результаты собственных исследований [42–44] и учтены федеральные клинические рекомендации по диагностике аллергии [45].

Предложенный нами пошаговый подход включает пять этапов исследования. На каждом из этапов предполагается проведение углубленной оценки получаемых результатов, их анализ и установление целесообразности проведения последующих шагов. Каждый этап подразумевает возможность достижения результата, достаточного для постановки пациенту окончательного диагноза и выявления причинно-значимого триггера аллергических реакций. Схема алгоритма приведена на рис.

Первый шаг диагностики аллергии в предлагаемом алгоритме является консервативным и включает в себя сбор анамнеза пациента. На данном этапе врач непосредственно ведет диалог с пациентом, выясняет его жалобы и клинические симптомы аллергии, собирает анамнез болезни, выясняет наследственный характер заболевания.

Дальнейшие шаги диагностики подразумевают выявление причинно-значимого фактора, вызвавшего развитие симптомов аллергии. С этой целью пациенту назначают тестирование, которое включает в себя определенные наборы тестов или тестовых панелей. Выбор аллергенов для тестовых панелей был определен исходя из данных о распространенности сенсibilизации на тот или иной аллерген, значимости различных аллергенов в качестве триггерных факторов аллергических реакций [39–44].

Предложено, что на втором шаге диагностического поиска врач выбирает определенный модуль, т.е. набор аллергенов, и этот выбор базируется на индивидуальном подходе к пациенту: выяснение характера симптомов (аэроаллергены или аллергены, связанные с приемом пищи; сезонные или носящие круглогодичный характер). Установление факта наличия респираторных, кожных или сочетанных проявлений аллергии обуславливает направление дальнейшего поиска. Таким образом, обоснование выбора тестовых панелей второго этапа диагностики основано на выявлении врачом клинических симптомов аллергии и тщательном сборе анамнеза пациента.

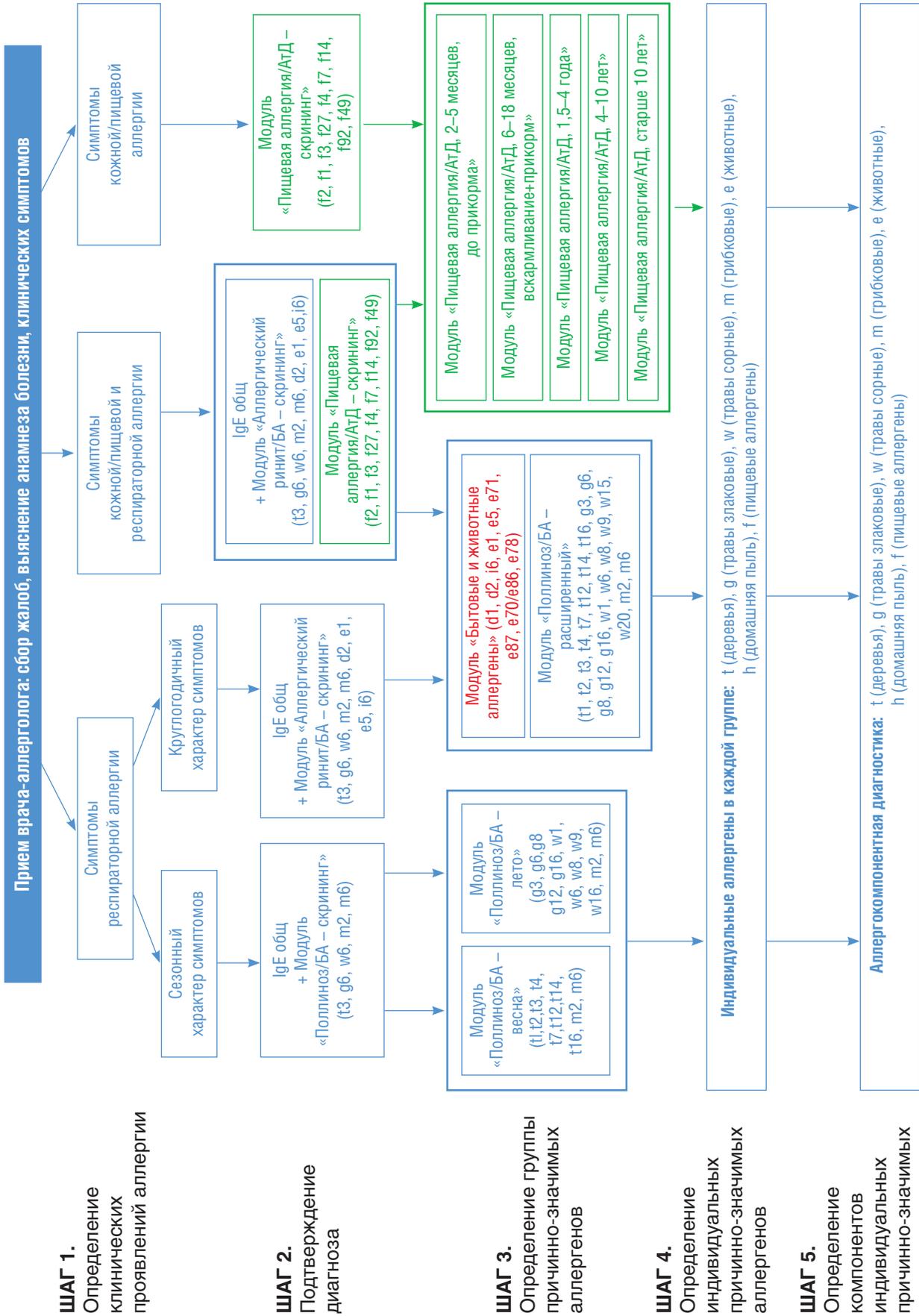


Рис. Схема пошагового алгоритма диагностики аллергии с применением модулей и тестовых панелей
Примечание. Исследования могут выполняться с использованием одной порции крови.

Однако, несмотря на то, что опубликовано множество работ, характеризующих вклад тех или иных аллергенов в развитие астмы или поллиноза [46, 47], отсутствуют единые рекомендации, предписывающие применение тех или иных наборов аллергенов. Мы обобщили накопленные данные и пришли к заключению, что все аллергены имеют иерархическую ценность, т.е. вероятность того, что именно этот аллерген является причинно-значимым. Так, среди респираторных аллергенов наиболее актуальными являются аллергены пыльцы деревьев (в первую очередь березы, ольхи, лещины) [48], злаковых трав (в первую очередь ежи сборной, тимopheевки луговой) [49], сорных трав (наиболее часто аллергены полыни, амброзии, одуванчика) [50], клещей домашней пыли (*Dermaphagoides farinae*, *Dermaphagoides pteronyssinus*) [51], эпидермальных белков кошки и собаки, плесневых грибов (*Cladosporium herbarum*, *Alternaria alternata*).

Важную роль в подборе аллергенов для тестирования играет наличие сезонности клинических симптомов у пациента. Показано, что наиболее значимыми аллергенами, ответственными за развитие симптомов аллергического ринита, риноконъюнктивита, бронхиальной астмы, имеющих сезонный характер, являются аллергены березы (t3), тимopheевки луговой (g6), полыни (w6), плесневых грибов — *C. herbarum* (m2) и *A. alternata* (m6). Указанные аллергены в сочетании с определением уровня общего IgE составили скрининговый набор второго шага диагностического поиска для пациентов с признаками респираторной аллергии, носящей сезонный характер. Третий шаг диагностики для пациентов данной группы подразумевает углубленное обследование их с аллергенами, имеющими превалирующее значение в определенный период года — весной или летом.

В то же время для диагностики аллергии у пациентов с респираторными симптомами, но при этом с отсутствием выраженной сезонности проявлений заболевания был предложен подход, учитывающий определение антител как к пыльцевым растительным аллергенам и плесневым грибам, так и бытовым и животным аллергенам.

Рассматривая значимость респираторных аллергенов в развитии сенсибилизации, следует отметить крайнюю важность аллергенов клещей домашней пыли, плесневых грибов и животных в развитии аллергических болезней как у детей, так и взрослых. Аллергены клещей домашней пыли являются одними из важнейших причинно-значимых факторов развития бронхиальной астмы [52], а также в ряде случаев играют роль в развитии атопического дерматита [53], при этом наиболее значимы *D. farinae* (d2) и *D. pteronyssinus* (d1). Среди пациентов с аллергией от 5 до 30% сенсибилизированы к плесневым грибам *C. herbarum*, при этом *C. herbarum* и *A. alternata* имеют наибольшее значение в развитии среднетяжелой и тяжелой форм бронхиальной астмы, а в зависимости от региона проживания от 30 до 80% пациентов с бронхиальной астмой имеют сенсибилизацию минимум к одному виду плесневых грибов [54]. Аллергены животных, особенно кошек и собак, также являются одними из важнейших в жизни человека: сенсибилизация к ним наиболее часто выражается в виде симптомов ринита, конъюнктивита, астмы [55]. Около 60–70% пациентов с аллергией на домашних животных косенсибилизированы к нескольким животным: наличие общих антигенных детерминант главных аллергенов кошек и собак объясняет частую ассоциацию аллергии на этих животных [56].

В связи с высокой частотой аллергических реакций, вызываемых указанными аллергенами, крайне важно на ранних этапах диагностики включить их в тестовые панели, чтобы иметь возможность выявления сенсибилизации пациента и предотвращения дальнейшего прогрессирования заболевания и расширения спектра триггерных аллергенов. В качестве модуля (набора аллергенов) для второго шага диагностики пациентов с респираторной аллергией, не имеющей выраженной сезонности проявлений, предложен модуль «ингаляционный скрининг» в сочетании с определением общей концентрации IgE. Данный скрининговый модуль не ограничивается пыльцевыми и грибковыми аллергенами, но включает в себя также бытовые и эпидермальные антигены. В случае необходимости дальнейшего обследования для третьего шага диагностики предложены расширенные наборы аллергенов.

Иная картина наблюдается для пациентов с пищевой аллергией или атопическим дерматитом. В случае наличия у пациентов симптомов аллергии, обусловленной попаданием аллергенов в организм через желудочно-кишечный тракт, актуальным становится вопрос, какие именно аллергены из числа употребляемых пациентом подозревать в качестве триггеров аллергической реакции. Различные исследования показали, что пищевая аллергия и атопический дерматит наиболее часто обусловлены сенсибилизацией к аллергенам так называемой большой восьмерки — белкам коровьего молока, белку яйца, арахису и орехам, рыбе и морепродуктам, сое, злакам. По данным различных публикаций, распространенность пищевой аллергии к пищевым продуктам у детей в целом по популяции составляла от 1,2 до 17% для молока, от 0,2 до 7% — для яиц, 0–2% — для арахиса и рыбы [39, 40, 57].

В связи с этим после первого шага диагностики, на котором врачом выявляются кожные симптомы аллергии или подозревается связь нарушения работы желудочно-кишечного тракта с употреблением пищевых продуктов, для осуществления второго шага диагностики аллергии был предложен следующий набор тестов: определение общей концентрации IgE совместно с диагностическим скрининговым модулем, в который входят следующие аллергены: f2 — молоко, f1 — белок куриного яйца, f3 — рыба, f27 — говядина, f4 — пшеница, f7 — овес, f14 — соя, f92 — банан, f49 — яблоко. Помимо указанных ранее важных аллергенов коровьего молока, яйца, рыбы, пшеницы, сои, модуль дополнен аллергенами говядины, банана, яблока. Включение их в диагностическую скрининговую панель обусловлено высокой частотой встречаемости у населения сенсибилизации к данным аллергенам, их значимостью при развитии перекрестных аллергических реакций [39, 42].

В то же время ребенок по мере своего взросления сталкивается с большим спектром белков, многие из которых также имеют важную роль в качестве триггеров аллергических реакций. По данным работ J. Kwon и соавт. и R. Kumaг и соавт., у детей старшего возраста увеличивается число пищевых продуктов, которые оказываются триггерами аллергических реакций [39, 40], также показано, что с возрастом увеличивается частота аллергических реакций на овощи и фрукты, рыбу, морепродукты. В результате анализа имеющихся зарубежных и собственных данных, для пациентов, имеющих клинические симптомы, развивающиеся после контакта с пищевыми продуктами, было предложено пять тестовых панелей с пищевыми аллергенами, выбираемых в зависимости от возраста пациента, которые составили третий шаг диагностики.

В случае наличия у пациента симптомов как респираторной, так и пищевой аллергии, для осуществления второго шага диагностики было предложено совместное использование скрининговых модулей «пищевые аллергены скрининг» и «ингаляционные скрининг», а также определение общего уровня IgE. При необходимости дальнейшего диагностического поиска в случае позитивного ответа на скрининг либо необходимости расширенного обследования на третьем шаге диагностики при смешанных симптомах актуальным будет использование тестовых панелей обоих типов: панели ингаляционных аллергенов (растительные, бытовые, животные) и панели пищевых аллергенов, наиболее актуальных для каждого возрастного диапазона.

В то же время наборы аллергенов, предложенные в модулях и панелях, безусловно, отражают не весь спектр аллергенных белков, встречающихся в природе. Несмотря на то, что в предложенных панелях учтены возможные перекрестные реакции на различные аллергены, сохраняются такие аллергенные молекулы, частота сенсibilизации к которым среди населения, в том числе детского, невысока. Таким образом, в случае отсутствия выявления явного триггера аллергии или при необходимости определения не только группы перекрестно-реактивных аллергенов, но и каждого индивидуального белка в отдельности, встает необходимость четвертого шага диагностики. Четвертый шаг предполагает проведение серологических тестов с помощью тех аллергенов, которые не вошли ранее в тестовые панели (в зависимости от выбранного направления поиска). Таким образом, выявляется сенсibilизация к редким аллергенам или аллергенам, нехарактерным для региона проживания пациента.

Однако, помимо очевидной диагностической роли тестов, определяющих концентрации IgE к цельным аллергенным экстрактам, мировые исследователи подчеркивают роль компонент-разделенной диагностики. Так, определение уровня антител к главному аллергену березы в раннем детстве позволяет определить вероятность развития сенсibilизации к пыльце березы в более взрослом возрасте [58], а выявление IgE к алергокомпонентам Fel d1 кошки и Can f1 собаки является важными предиктором перекрестной реактивности [41]. Таким образом, при наличии должной технологии и оснащении лабораторного отдела возможен пятый этап исследования, в ходе которого выполняется молекулярная диагностика, т.е. определение IgE не к цельным аллергенным экстрактам, а к отдельным его компонентам. Данный подход актуален для выявления перекрестных аллергических реакций у пациента, подбора терапии, в том числе алергенспецифической иммунотерапии, и оценки ее эффективности.

Заключение

Общепринятый алгоритм диагностического поиска с целью последующего назначения адекватной терапии в настоящее время заключается в сборе анамнеза заболевания, анамнеза жизни пациента, физикального обследования, установлении генетической предрасположенности пациента к аллергии, а также проведении лабораторных и инструментальных методов обследования [4, 6]. Выявление у пациента алергенспецифических IgE и установление связи между их наличием и клиническими симптомами являются одними из ключевых *in vitro* методов диагностики.

Многие современные клинические рекомендации регламентируют деятельность врачей, работающих с пациентами с аллергическими болезнями, в большинстве случаев сопровождающимися появлением специфических IgE к причинно-значимому аллергену/аллергенам. Наибольшее внимание в данных рекомендациях уделяется взаимодействию врача с пациентом. В то же время много меньше описывается порядок применения инструментальных методов диагностики и подход к выбору этих методов. При этом отмечается, что наличие или отсутствие реакции на конкретный аллерген (или выявление соответствующего sIgE) может интерпретироваться только в контексте анамнестических данных. Вместе с тем решение о том, какие именно следует назначать пациенту лабораторные тесты, какие именно аллергены считать наиболее приоритетными, остается на усмотрение врача. При этом список аллергенов, к которым возможно определение уровня sIgE, крайне велик и продолжает расширяться, появляются новые уникальные тесты, позволяющие выявлять антитела к отдельным компонентам алергенного экстракта.

Предложенный алгоритм как учитывает возрастные особенности сенсibilизации пациентов, так и опирается на подробное изучение истории болезни пациента, клинических симптомов аллергии. Пошаговое тестирование позволяет исключить чрезмерное число назначаемых тестов и оставить наиболее актуальные, имеющие наибольшую прогностическую значимость. Каждый шаг диагностики требует тщательного анализа полученных результатов, а переход к следующему шагу — обоснования такого решения. Знание перекрестной реактивности между аллергенами позволяет минимизировать число назначаемых тестов. Данный подход наиболее актуален для пациентов с множественными симптомами аллергии, затрагивающими не одну систему, а несколько, когда выявление причинно-значимого триггера особенно затруднено. Принципы подбора аллергенов для каждого из шагов разработанного алгоритма согласуются с результатами мировых исследований, в частности об актуальности разных аллергенов в различные возрастные периоды, расширении спектра сенсibilизации с возрастом, значимости сенсibilизации к респираторным аллергенам при пищевой аллергии.

Источник финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках соглашения № 14.607.21.0017 о предоставлении субсидии (уникальный идентификатор прикладных научных исследований RFMEFI60714X0017).

Конфликт интересов

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B.V., ООО «Астра зенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фар масьюты тил Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharma ceuti cal products R&D, Inc. / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Остальные авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anto JM, Pinart M, Akdis M, et al. Understanding the complexity of IgE-related phenotypes from childhood to young adulthood: a Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL) seminar. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):943-954 e944. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.047.
2. Bousquet J, Gern JE, Martinez FD, et al. Birth cohorts in asthma and allergic diseases: report of a NIAID/NHLBI/MeDALL joint workshop. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1535-1546. doi: 10.1016/j.jaci.2014.01.018.
3. Аллергология и иммунология для педиатров / Под ред. Баранова А.А., Хайтова Р.М. — М.: Союз педиатров России; 2008. [Baranov AA, Haitova RM, editors. *Allergologija i immunologija dlja pediatrov.* Moscow: Sojuz pediatrov Rossii; 2008. (In Russ)].
4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. [Kovalchuk LV, Gankovskaja LV, Meshkova RJ. *Klinicheskaja immunologija i allergologija s osnovami obshhej immunologii.* Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ)].
5. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(7):567-573. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00251.x.
6. Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В., Мальцев Д.В. Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями. 2-е изд. переработ. и доп. — Киев: ВСИ Медицина; 2012. [Kazmirchuk VE, Kovalchuk LV, Malcev DV. *Klinicheskaja immunologija i allergologija s vozrastnymi osobennostjami.* 2nd ed. Kiev: VSI Medicina; 2012. (In Russ)].
7. Аллергия у детей: от теории — к практике. Сер. Современная педиатрия: от теории — к практике / Под ред. Намазовой-Барановой Л.С. — Москва; 2011. [Namazova-Baranova LS, editor. *Allergija u detey: ot teorii — k praktike.* Series: Sovremennaja pediatrija: ot teorii — k praktike. Moscow; 2011. (in Russ)].
8. Schroeder HW, Jr., Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S41-52. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.046.
9. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56(9):813-824.
10. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Allergy.* 1998;53(6):608-613. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03937.x
11. Gergen PJ, Arbes SJ, Jr., Calatroni A, et al. Total IgE levels and asthma prevalence in the US population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(3):447-453. doi: 10.1016/j.jaci.2009.06.011.
12. Manise M, Bakayoko B, Schleich F, et al. IgE mediated sensitization to aeroallergens in an asthmatic cohort: relationship with inflammatory phenotypes and disease severity. *Int J Clin Pract.* 2016;70(7):596-605. doi: 10.1111/ijcp.12837.
13. Kiiski V, Karlsson O, Remitz A, Reitamo S. High serum total IgE predicts poor long-term outcome in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(8):943-947. doi: 10.2340/00015555-2126.
14. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S73-80. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.017.
15. Chen X, Li Y, Zeng M. Diagnostic values of combination of free running asthma screening test and total serum allergen IgE level in children with asthma. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(5):873-877.
16. Brauer M, Hoek G, Smit HA, et al. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J.* 2007;29(5):879-888. doi: 10.1183/09031936.00083406.
17. Sherrill DL, Stein R, Halonen M, et al. Total serum IgE and its association with asthma symptoms and allergic sensitization among children. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(1):28-36. doi: 10.1016/S0091-6749(99)70110-7
18. Ahmad Al Obaidi AH, Mohamed Al Samarai AG, Yahya Al Samarai AK, Al Janabi JM. The predictive value of IgE as biomarker in asthma. *J Asthma.* 2008;45(8):654-663. doi: 10.1080/02770900802126958.
19. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. Prevalence of IgE-Mediated Food Allergy Among Children With Atopic Dermatitis. *Pediatrics.* 1998;101(3):e8-e8.
20. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2 Suppl):S1-84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
21. Niggemann B, Nilsson M, Friedrichs F. Paediatric allergy diagnosis in primary care is improved by in vitro allergen-specific IgE testing. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19(4):325-331. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00651.x.
22. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc.* 1994;15(1):21-25. doi: 10.2500/108854194778816634
23. Leung DY, Nicklas RA, Li JT, et al. Disease management of atopic dermatitis: an updated practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93(3 Suppl 2):S1-21. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61385-3
24. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3(2):67-73. doi: 10.4168/aaair.2011.3.2.67.
25. Schafer T. The impact of allergy on atopic eczema from data from epidemiological studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(5):418-422. doi: 10.1097/ACI.0b013e32830e71a7.
26. Eller E, Kjaer HF, Host A, et al. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy.* 2009;64(7):1023-1029. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01952.x.
27. Kamemura N, Tada H, Shimojo N, et al. Intrauterine sensitization of allergen-specific IgE analyzed by a highly sensitive new allergen microarray. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(1):113-121 e112. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.023.
28. Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, et al. 'Entopy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(10):1374-1379. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01737.x
29. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al. Allergy diagnostic testing: An updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(3 SUPPL. 3):S1-S148.
30. Hamilton RG, Franklin Adkinson N, Jr. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):213-225; quiz 226.
31. Павлова К.С., Курбачева О.М. Клинико-экономический анализ терапии больных аллергическим ринитом и atopической бронхиальной астмой с наличием бытовой сенсibilизации. // Российский аллергологический журнал. — 2006. — №3. — С. 22–27. [Pavlova KS, Kurbacheva OM. Kliniko-ekonomicheskij analiz terapii bol'nykh allergicheskim rinitom i atopicheskoy bronkhial'noy astmoy s nalichiem bytovoy sensibilizatsii. Rossiyskiy allergologicheskij zhurnal. 2006;(3):22-27. (in Russ.)]
32. Sanz ML, Blazquez AB, Garcia BE. Microarray of allergenic component-based diagnosis in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11(3):204-209. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283466fe4.
33. van Ree R. Clinical importance of non-specific lipid transfer proteins as food allergens. *Biochem Soc Trans.* 2002;30(6):910-913. doi: 10.1042/bst0300910.
34. Garcia BE, Lizaso MT. Cross-reactivity syndromes in food allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2011;21(3):162-170.
35. Masthoff LJ, 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. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.024.
36. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1):191-197 e191-113. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.008.
37. Constantin C, Quirce S, Poorafshar M, et al. Micro-arrayed wheat seed and grass pollen allergens for component-resolved diagnosis. *Allergy.* 2009;64(7):1030-1037. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01955.x.
38. Bartra J, Sastre J, del Cuvillo A, et al. From pollinosis to digestive allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2009;19 Suppl 1:3-10.

39. Kwon J, Kim J, Cho S, et al. Characterization of food allergies in patients with atopic dermatitis. *Nutr Res Pract.* 2013;7(2):115-121. doi: 10.4162/nrp.2013.7.2.115.
40. Kumar R, Singh BP, Srivastava P, et al. Relevance of serum IgE estimation in allergic bronchial asthma with special reference to food allergy. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2006;24(4):191-199.
41. Asarnoj A, Hamsten C, Waden K, et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(3):813-821 e817. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.052.
42. Сновская М.А., Намазова-Баранова Л.С., Семикина Е.Л., и др. Возрастная эпидемиология распространенности антительного ответа у детей с пищевой аллергией. // Вестник РАМН. — 2016. — Т. 71. — №1. — С. 68–76. [Snovskaya MA, Namazova-Baranova LS, Semikina EL, et al. Age-specific Epidemiology of the Antibody Response Prevalence in Children with Food Allergy. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2016;71(1):68-76. (in Russ)]. doi: 10.15690/vramn637.
43. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Сновская М.А., и др. Оценка переносимости и безопасности монокомпонентных продуктов прикорма в питании детей раннего возраста с риском развития аллергических болезней. // Вопросы современной педиатрии. — 2016. — Т. 15. — №2. — С. 42–48 [Namazova-Baranova LS, Turti TV, Snovskaya MA, et al. Assessment of Tolerability and Safety of Monocomponent Complementary Food Products in the Diet of Infants With Risk for Allergic Diseases. *Current pediatrics.* 2016;15(2):154-160. (in Russ)]. doi: 10.15690/vsp.v15i2.1533.
44. Сновская М.А., Батырова А.С., Намазова-Баранова Л.С. О минимизации затрат на высокоэффективную диагностику аллергии у детей: анализ согласованности результатов аллергологического in vitro- и in vivo-обследования. // Вестник РАМН. — 2015. — Т. 70. — №6. — С.748–755. [Snovskaya MA, Batyrova AS, Namazova-Baranova LS, et al. About Minimization of Expenses on Allergy Diagnosis in Children: Analysis of Consistency of in Vitro- and in Vivo-Allergic Examinations Results. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2015;70(6):748-755. (in Russ)]. doi: 10.15690/vramn583.
45. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергическим ринитом. — М.; 2015. [Federal clinical guidelines for the medical care providing for children with allergic rhinitis. Moscow; 2015. (in Russ.)] Доступно по ссылке URL: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ar.pdf
46. Pomes A, Chapman MD, Wunschmann S. Indoor Allergens and Allergic Respiratory Disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(6):43. doi: 10.1007/s11882-016-0622-9.
47. In: Pope AM, Patterson R, Burge H, editors. *Indoor Allergens: Assessing and Controlling Adverse Health Effects.* Washington (DC); 1993.
48. Asam C, Hofer H, Wolf M, et al. Tree pollen allergens—an update from a molecular perspective. *Allergy.* 2015;70(10):1201-1211. doi: 10.1111/all.12696.
49. D’Amato G, Spieksma FT, Liccardi G, et al. Pollen-related allergy in Europe. *Allergy.* 1998;53(6):567-578. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03932.x
50. Bousquet PJ, Chinn S, Janson C, et al. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy.* 2007;62(3):301-309. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01293.x.
51. Gadermaier G, Hauser M, Ferreira F. Allergens of weed pollen: an overview on recombinant and natural molecules. *Methods.* 2014;66(1):55-66. doi: 10.1016/j.jymeth.2013.06.014.
52. Zock JP, Heinrich J, Jarvis D, et al. Distribution and determinants of house dust mite allergens in Europe: the European Community Respiratory Health Survey II. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(3):682-690. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.060.
53. Kuljanac I. The role of Dermatophagoides pteronyssinus in atopic dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2006;14(2):86-89.
54. Gabriel MF, Postigo I, Tomaz CT, Martinez J. Alternaria alternata allergens: Markers of exposure, phylogeny and risk of fungi-induced respiratory allergy. *Environ Int.* 2016;89-90:71-80. doi: 10.1016/j.envint.2016.01.003.
55. Liccardi G, Triggiani M, Piccolo A, et al. Sensitization to Common and Uncommon Pets or Other Furry Animals: Which May Be Common Mechanisms? *Transl Med UniSa.* 2016;14:9-14. PMC4912333.
56. Sanchez A, Cardona R, Sanchez J. In silico analysis of the identity of lipocalin of dog, cat, horse, cow, hamster and hen. Possible role in allergic diseases. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(1):1-10.
57. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):638-646. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.026.
58. Westman M, Lupinek C, Bousquet J, et al. Early childhood IgE reactivity to pathogenesis-related class 10 proteins predicts allergic rhinitis in adolescence. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1199-1206 e1191-1111. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.042.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе — директор НИИ педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** namazova@nczd.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>, **SPIN-код:** 1312-2147

Сновская Марина Андреевна, кандидат медицинских наук, врач отдела инструментальной диагностики НИИ педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** snows@inbox.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5263-6743>, **SPIN-код:** 9899-1095

Митюшин Илья Леонидович, врач-педиатр отдела диагностики и восстановительного лечения ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0606-7201>, **SPIN-код:** 4497-2733

Кожевникова Ольга Викторовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом инструментальной диагностики НИИ педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** fd@nczd.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8562-6851>, **SPIN-код:** 2215-2910

Батырова Анна Сергеевна, врач отдела инструментальной диагностики НИИ педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** melograno8@yandex.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9809-6922>, **SPIN-код:** 8567-3506