

Локальные проявления перекрестной пищевой аллергии у детей с клиническими симптомами респираторной аллергии на пыльцу березы: пути решения

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-68-81>

Статья поступила 11.05.2024

Статья принята в печать 15.06.2024

УДК 616-08-039.57

Конфликт интересов:

Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Лепешкова Т. С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, 620028, ул. Репина, 3, Россия

Лепешкова Татьяна Сергеевна — д. м. н., доцент кафедры поликлинической педиатрии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, г. Екатеринбург, Россия, ORCID ID: 0000-0002-0716-3529, e-mail: levipa@mail.ru.

Аннотация

Актуальность. Согласно современным данным, синдром оральной аллергии (ОАС) чаще всего формируется у пациентов, чувствительных к семейству Березовых. До 73% пациентов с аллергией на березу испытывают ОАС. У 86% из них оральные симптомы проявляются круглый год, что существенно влияет на качество жизни этих пациентов. Эффективность иммунотерапии в лечении симптомов респираторной аллергии не вызывает сомнений, в то время как влияние на проявления перекрестной пищевой аллергии требует дополнительного изучения.

Цель. Установить клиническую эффективность формирования оральной толерантности к фруктам и овощам под влиянием аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) аллергеном Staloral® «Аллерген пыльцы березы» (Stallergenes Greer, Франция).

Материал и методы. В проспективное открытого сравнительное лонгитудинальное исследование включены 184 пациента с респираторной аллергией на пыльцу березы в возрасте от 5 до 16 лет с подтвержденной сенсибилизацией к мажорной молекуле (Bet v 1). Дети основной группы ($n = 134$, 7,0 [5,0; 9,0] года) имели ОАС. Дети группы сравнения ($n = 50$, 7,0 [6,0; 10,0] года) ОАС не имели. Клинический осмотр, общеклинические и аллергологическое обследования проведены каждому ребенку. Компонентная аллергодиагностика выполнена на мультиплексной панели (ISAC-112, ImmunoCAP) детям с ОАС ($n = 40$), которые имели множественные проявления перекрестной пищевой аллергии. Пациенты обеих групп ($n = 184$) получили трехлетний курс АСИТ аллергеном Staloral® «Аллерген пыльцы березы» (Stallergenes Greer, Франция).

Результаты. У пациентов с ОАС удалось добиться формирования оральной толерантности (полной или частичной) к свежим овощам и фруктам в 88,81% ($n = 119$, $p = 0,000$). Отмечено уменьшение интенсивности и продолжительности респираторных симптомов аллергии в сезон поллинации, потребности в фармакотерапии после трехлетнего курса АСИТ Staloral® «Аллерген пыльцы березы» (Stallergenes Greer, Франция) у детей обеих групп.

Заключение: трехлетняя АСИТ аллергеном Staloral® «Аллерген пыльцы березы» (Stallergenes Greer, Франция) способна формировать оральную толерантность у детей с перекрестной пищевой аллергией к протеинам PR-10 овощей и фруктов.

Ключевые слова: дети, синдром оральной аллергии, аллерген-специфическая иммунотерапия.

Для цитирования: Лепешкова ТС. Локальные проявления перекрестной пищевой аллергии у детей с клиническими симптомами респираторной аллергии на пыльцу березы: пути решения. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 2: 68–81. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-68-81>

Local manifestations of cross food allergy in children with clinical symptoms of respiratory allergy to birch pollen: solutions

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-68-81>

Received 11.05.2024

The article is accepted for publication 15.06.2024

Conflict of interest:

The author declares that there are no competing interests

The study was not supported by any external sources of funding.

Для корреспонденции:

Лепешкова Татьяна Сергеевна — д. м. н., доцент кафедры поликлинической педиатрии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации.

Адрес: 620028, г. Екатеринбург, 620028, ул. Репина, 3, Россия.

E-mail: levipa@mail.ru.

For correspondence:

Lepeshkova Tatyana Sergeevna — MD, docent of professor of polyclinic Pediatrics Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "The Urals State Medical University" of the Ministry of Health of Russia

Address: 620028, Yekaterinburg, 620028, 3 Repina str., Russia.

E-mail: levipa@mail.ru.

Tatiana S. Lepeshkova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "The Urals State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, 620028, 3 Repina str., Russia

Tatiana Sergeevna Lepeshkova — Doc. of Sci. Associate professor of Department of polyclinic Pediatrics Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "The Urals State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, ORCID ID: 0000-0002-0716-3529, e-mail: levipa@mail.ru.

Annotation

Introduction. According to modern data, Oral Allergy Syndrome (OAS) is most often formed by patients sensitized to the birch family: up to 73% of patients allergic to birch experienced OAS. 86% of them experience their oral symptoms year-round, which significantly affects the quality of life of these patients. The effectiveness of AIT in the treatment of respiratory allergy symptoms is beyond doubt, while the effect on the manifestations of cross-food allergies requires additional study.

Objective. To study the clinical effectiveness of the formation of oral tolerance to fruits and vegetables under the influence of allergen-specific immunotherapy (ASIT) with the allergen Staloral® "Birch pollen allergen" (Stallergenes Greer, France).

Material and methods. The study (prospective open comparative longitudinal) included 184 patients with respiratory allergy to birch pollen aged 5 to 16 years with confirmed sensitization to the major molecule (Bet v 1). Children of the main group ($n = 134$, 7.0 [5.0; 9.0] years) had OAS. Children from the comparison group ($n = 50$, 7.0 [6.0; 10.0] years) did not have OAS. A clinical examination, general clinical and allergological examinations were carried out for each child. Component allergy diagnostics was performed using a multiplex panel (ISAC-112, ImmunoCAP) for children with OAS ($n = 40$) who had multiple manifestations of cross-food allergies. Patients of both groups ($n = 184$) received a three-year course of AIT with the allergen Staloral® "Birch pollen allergen".

Results. In patients with OAS, it was possible to achieve the formation of oral tolerance (total or partial) to fresh vegetables and fruits in 88.81% ($n = 119$, $p = 0.000$). There was a decrease in the intensity and duration of respiratory allergy symptoms during the pollination season, and the need for pharmacotherapy after a three-year course of AIT Staloral® "Birch pollen allergen" in children of both groups.

Conclusions: three-year AIT with the allergen Staloral® "Birch pollen allergen" is able to form oral tolerance in children with cross food allergies to PR-10 proteins of vegetables and fruits.

Keywords: children, oral allergy syndrome, allergen-specific immunotherapy.

For citation: Lepeshkova TS. Local manifestations of cross food allergy in children with clinical symptoms of respiratory allergy to birch pollen: solutions. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 2: 68–81. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-68-81>

ВВЕДЕНИЕ

Пыльца березы является главным триггером сезонной аллергии на Среднем Урале. Оральный аллергический синдром (OAC, или синдром оральной аллергии) — совокупность клинических проявлений IgE-опосредованных немедленных аллергических реакций на слизистой оболочке полости рта и глотки у пациентов с пыльцевой сенсибилизацией [1]. OAC относится к перекрестной пищевой аллергии (ПА), вызываемой термо- и хемолабильными молекулами [2]. В основе его лежит перекрестная реактивность между пыльцевыми и пищевыми растительными аллергенами, возникающая из-за схожести пространственной конфигурации и аминокислотной последовательности молекул [2]. Наиболее часто OAC формируют пациенты, которые имеют сенсибилизацию к березе или к сорным травам (амброзия, полынь). Поскольку на Урале наиболее часто встречается сенсибилизация к пыльце деревьев семейства Букоцветные (Fagales), основным представителем которого является береза бородавчатая (*Betula verrucosa*), то проявления OAC у уральских детей

чаще всего возникают вследствие сенсибилизации детей к пыльце березы.

Мажорный аллерген березы — Bet v 1, относящийся к суперсемейству белков протеины PR-10 (Pathogenesis-Related-10 proteins, патогенез-ассоциированные белки класса 10), имеет гомологию с молекулами овощей (морковь — Dau c 1, сельдерей — Api g 1.01, картофель — Sol t 1), фундука (Cor a 1.0401), арахиса (Ara h 8), зеленых бобов (Vig r 1), клубники (Fra a 1), киви (Act d 8), а также фруктов семейства Rosaceae: яблок — Mal d 1, персиков — Pru p 1, черешни — Pru av 1, груши — Prg c 1, абрикосов — Pru ar 1 и других [2]. Почему одни пациенты, сенсибилизованные к пыльце березы, формируют OAC, а другие нет — пока не ясно. Также не установлено, к каким фруктам из семейства Rosaceae у детей, проживающих в средней полосе России, чаще всего формируется сенсибилизация, как быстро и какие клинические симптомы являются превалирующими.

Зачастую проявления OAC серьезно нарушают качество жизни больных [3], заставляя их полностью отказаться от фруктов и овощей, на которые

они реагируют. Опубликованные исследования об эффективности аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) на респираторные симптомы аллергии стали отправной точкой для применения данного метода терапии у детей с ОАС и симптомами сезонной аллергии [4]. Препарат Staloral® «Аллерген пыльцы березы» (производитель Stallergenes Greer, Франция) представляет собой иммунобиологический препарат, содержащий экстракт аллергена из пыльцы березы 10 ИР/мл и 300 ИР/мл (ИР – индекс реактивности – биологическая единица стандартизации). При проведении АСИТ происходит: 1) торможение как ранней, так и поздней фаз немедленной аллергической реакции; 2) появление специфических антител (IgG), играющих роль «блокирующих» антител; 3) снижение специфических IgE в сыворотке крови, снижение реактивности клеток, участвующих в атопических реакциях; 4) повышение активности взаимодействия между Th2- и Th1-лимфоцитами, приводящее к положительному изменению уровня цитокинов (снижению уровня IL-4 и повышению γ -интерферона), регулирующих продукцию IgE [5]. Положительное влияние на механизмы формирования толерантности и эффективность АСИТ пыльцевыми аллергенами в купировании респираторных симптомов поллиноза [6] явились основанием для инициирования настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить клиническую эффективность формирования вторичной оральной толерантности к свежим фруктам и овощам семейства растений Розоцветные под влиянием АСИТ аллергеном Staloral® «Аллерген пыльцы березы» и оценить выраженность респираторных симптомов и потребность в медикаментозной терапии под влиянием АСИТ в сезон цветения березы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (ректор – академик РАН, проф., д.м.н. О.П. Ковтун). Набор клинического материала осуществлялся в период с 2017 по 2020 гг. на базе ГАУЗ СО «ДГП № 13» (главный врач – к.м.н. С.С. Аверьянова). Протокол и дизайн исследования одобрены Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 15 декабря 2017 г. Законные представители детей подпи-

сали добровольное информированное согласие на участие своего ребёнка в клиническом исследовании и обработку его персональных данных.

В проспективное открытое сравнительное лонгитудинальное исследование вошли 184 ребенка. Дети основной группы – 75 мальчиков и 59 девочек (n = 134), в возрасте от 5 до 16 лет, средний возраст 7,0 [5,0; 9,0], 7,18±2,52 года, с подтвержденной сенсибилизацией к мажорной молекуле березы Bet v 1, имеющие респираторные симптомы сезонной аллергии на пыльцу березы и ОАС. В группу сравнения вошли дети (n = 50), в возрасте от 5 до 16 лет, средний возраст 8,0 [6,0; 10,0], 7,84±2,26 года с подтвержденной сенсибилизацией к мажорной молекуле березы Bet v 1, страдающие сезонной пыльцевой аллергией на пыльцу березы, но не имеющие ОАС.

Пациентам обеих групп были проведены: сбор анамнеза, физикальное исследование, общеклинические и стандартное аллергологическое (прик-тесты) обследования, определение sIgE к экстракту березы и мажорной молекуле (Bet v 1 – IgE, Bet v 1 – IgG) методом ImmunoCAP (Phadia AB, Уппсала, Швеция). Результат исследования считался положительным при значении >0,1 kUA/L. Детям с множественной перекрестной пищевой аллергией из основной группы (n = 40) выполнена компонентная аллергодиагностика на мультиплексной панели ISAC-112 (ImmunoCAP Thermo Fisher Scientific/Phadia (Уппсала, Швеция)). Результат исследования выражался в единицах ISAC: 1) менее 0,3 ISU-E – необнаруживаемый; 2) 0,3–0,9 ISU-E – низкий; 3) 1,0–14,9 ISU-E – умеренный/высокий; 4) >15,0 ISU-E – очень высокий.

Всем пациентам (n = 184), была проведена АСИТ сертифицированным сублингвальным аллергеном Staloral® «Аллерген пыльцы березы» (производитель Stallergenes Greer, Франция) в соответствии с инструкцией к препарату. Лечение проводили предсезонно-сезонно в течение трех лет (2018, 2019, 2020). Ежегодно терапия инициировалась в январе и заканчивалась по окончании сезона цветения березы (в июне). Лечение состояло из двух этапов: начальной (9–21 день) и поддерживающей терапии (5–6 месяцев). На начальном этапе пациенту ежедневно подъязычно вводился аллерген (в каплях) в концентрации 10 ИР/мл с одного нажатия на дозатор с постепенным увеличением дозы до пятикратной. Далее переходили к концентрации 300 ИР/мл и продолжали тера-

пио в ежедневном режиме с одного нажатия до четырехкратного увеличения. Поддерживающую (оптимально переносимую) дозу, подобранную для каждого пациента индивидуально, продолжали вводить ежедневно подъязычно в течение 2–3 месяцев до сезона цветения и в сезон поллинации (продолжительность всей терапии 5–6 месяцев). Лечение проводили в течение 3 лет подряд.

Клиническая эффективность АСИТ на респираторные симптомы оценивалась по дневникам симптомов, которые пациенты заполняли ежедневно в сезон поллинации. После трехлетнего курса АСИТ эффективность терапии в 100% означала полное отсутствие симптомов поллиноза у пациента на третий год лечения; 50% эффективность — снижение выраженности и продолжительности симптомов в 2 раза; 0% — отсутствие клинического эффекта от АСИТ. Уменьшение клинических симптомов на 75–80% при АСИТ расценивали как достижение хорошего клинического эффекта. После завершения трехлетнего курса АСИТ также была проведена оценка эффективности проведенной терапии на симптомы перекрестной пищевой аллергии по возможности употреблять косточковые фрукты и овощи в сыром виде: 100% эффективности — полное отсутствие симптомов ОАС и возможность употреблять сырыми все косточковые фрукты и овощи на третий год лечения; 50% эффективности — снижение выраженности и продолжительности симптомов в 2 раза и возможность употреблять некоторые фрукты/овощи сырыми; 0% — отсутствие эффекта на симптомы ОАС.

При создании первичных баз данных применяли редактор Excel 2010 (Microsoft, США). Для описания выборочного распределения количественных признаков использовали показатели: медиана (Me), верхний ($Q1$) и нижний ($Q3$) квартили (интерквантильный размах), среднее значение (M) и среднеквадратическое отклонение (σ). Качественные признаки выражались через проценты с расчетом 95% доверительного интервала. Сравнение групп по качественному бинарному признаку проводили путем анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона или критерия Z с поправкой Йейтса. Двухвыборочный критерий Уилкоксона (критерий Манна — Уитни) применялся для оценки различий между двумя выборками по признаку,

измеренному в количественной или порядковой шкале. Малые величины рассчитывались критерием Фишера. Выявление линейной зависимости между изучаемыми явлениями проводили методом корреляционного анализа, высчитывая коэффициент корреляции Спирмена. Сравнение исследуемых факторов в группах проводилось расчетом показателя «отношения шансов» (ОШ) с расчетом 95% доверительного интервала (95% ДИ). Различия считали статистически значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По полу и возрасту статистически значимых различий в группах установлено не было. Значимые достоверные различия были выявлены по некоторым нозологиям и приведены в таблице 1.

Дети, взятые в исследование ($n = 184$), имели более двух аллергологических диагнозов. Так, у пациентов из основной группы исследования ($n = 134$) только два диагноза (аллергический ринит сезонный (АРС) и аллергический конъюнктивит сезонный (АКС)) были у трети пациентов (29,10%), три (АРС+АКС и бронхиальная астма или атопический дерматит или рецидивирующая спонтанная крапивница) отмечались у 47,01% ($n = 63$), четыре диагноза (АРС+АКС+БА и АтД или рецидивирующая спонтанная крапивница) — у 23,88% ($n = 32$), что достоверно не отличалось от пациентов без ОАС — 36,00, 44,00, 10,00% соответственно.

На момент включения в исследование 100% детей основной группы имели жалобы на локальные проявления пищевой аллергии — ОАС: зуд и покалывающая боль слизистой оболочки полости рта, дисфония, быстро начинающийся ангиоотек губ, языка, мягкого неба и (или) глотки, сопровождаемые зудом в ушах и ощущением «комка в горле» при употреблении свежих овощей (морковь, сельдерей), фруктов (яблоко, персик, вишня, черешня, груша и др.), орехов (фундук) (табл. 2). Симптомы ОАС возникали сразу в момент употребления растительной пищи (фрукты, овощи, орехи) или спустя короткое время после контакта пищевого продукта со слизистой оболочкой полости рта (5–10 минут) и, как правило, самостоятельно купировались (рисунок 1 размещен в виде приложения на странице статьи: <https://adair.elpub.ru>).

Таблица 1. Аллергические и соматические заболевания у детей в изучаемых группах (n = 183)

Table 1. Allergic and somatic diseases in children in the study groups (n = 183)

Аллергические и соматические заболевания	Группа с ОАС (n = 134)		Группа сравнения (n = 50)		р
	абс.	%	абс.	%	
Рецидивирующая аллергическая крапивница, L50.0	38	28,36	12	24,00	>0,05
Ангиоотеки T78.3	64	47,76	12	24,00	>0,05
Аллергический ринит сезонный J30.1	134	100,0 0	50	100,0	>0,05
Аллергический конъюнктивит сезонный H10.1	134	100,0	50	100,0	>0,05
Оральный аллергический синдром T78.9	134	100,0	0	0,00	0,000**
Бронхиальная астма J45.0	50	37,31	23	46,00	>0,05
Аллергический ринит круглогодичный J30.3	83	61,94	21	42,00	0,02*
Атопический дерматит, L20	28	20,89	8	16,00	>0,05
Гипертрофия небных миндалин J35.1	7	5,22	6	12,00	>0,05
Гиперреактивность дыхательных путей J39.3	27	20,15	15	30,00	>0,05
Рецидивирующий ларинготрахеит J04.2	22	16,42	9	18,00	>0,05
Острый бронхит с БОС, повторяющиеся эпизоды, J40	27	20,15	16	32,00	>0,05
Внебольничная пневмония J12-18	4	2,99	2	4,00	>0,05
ГЭР без эзофагита (1–2 ст.), K21.9	18	13,43	8	16,00	>0,05

Примечание: * — достоверность различий между исследуемыми группами p < 0,05; ** — достоверность различий между группами p < 0,01; ОАС — оральный аллергический синдром, БОС — бронхообструктивный синдром.

У 47,76% (n = 64) пациентов отмечались эпизоды выраженного ангиоотека слизистой оболочки полости рта и крапивница, требовавшие не только приема антигистаминных препаратов, а и вызова бригады скорой медицинской помощи.

Растительные продукты — провокаторы ОАС для каждого пациента были свои. Овощи, фрукты, орехи и другие растительные продукты, вызывав-

шие ОАС у детей в группе с локальными проявлениями ПА, представлены на рисунке 2.

Как видно из рисунка 2, фруктом, на который сильнее всего реагировали дети, было яблоко (35%). Яблоко оказалось тем фруктом, который дети любили и ели больше, чем все остальные. Другие косточковые фрукты (26%), орехи (20%), морковь (12%) вызывали реакции реже. На начало исследования у некоторых детей сохранялись

Таблица 2. Проявления орального аллергического синдрома (n = 134)

Table 2. Manifestations of oral allergic syndrome (n = 134)

Симптомы орального аллергического синдрома (ОАС)	Группа с ОАС	
	абс.	%
Зуд слизистой оболочки полости рта	134	100,00
Зуд в глотке	58	43,28
Отек губ, языка, мягкого неба или глотки	46	34,33
Ощущение «комка в горле»	30	22,39
Гиперсаливация	17	12,69
Зуд в ушах	14	10,45
Дисфония	14	10,45
Покалывающая боль слизистой оболочки полости рта	7	5,22

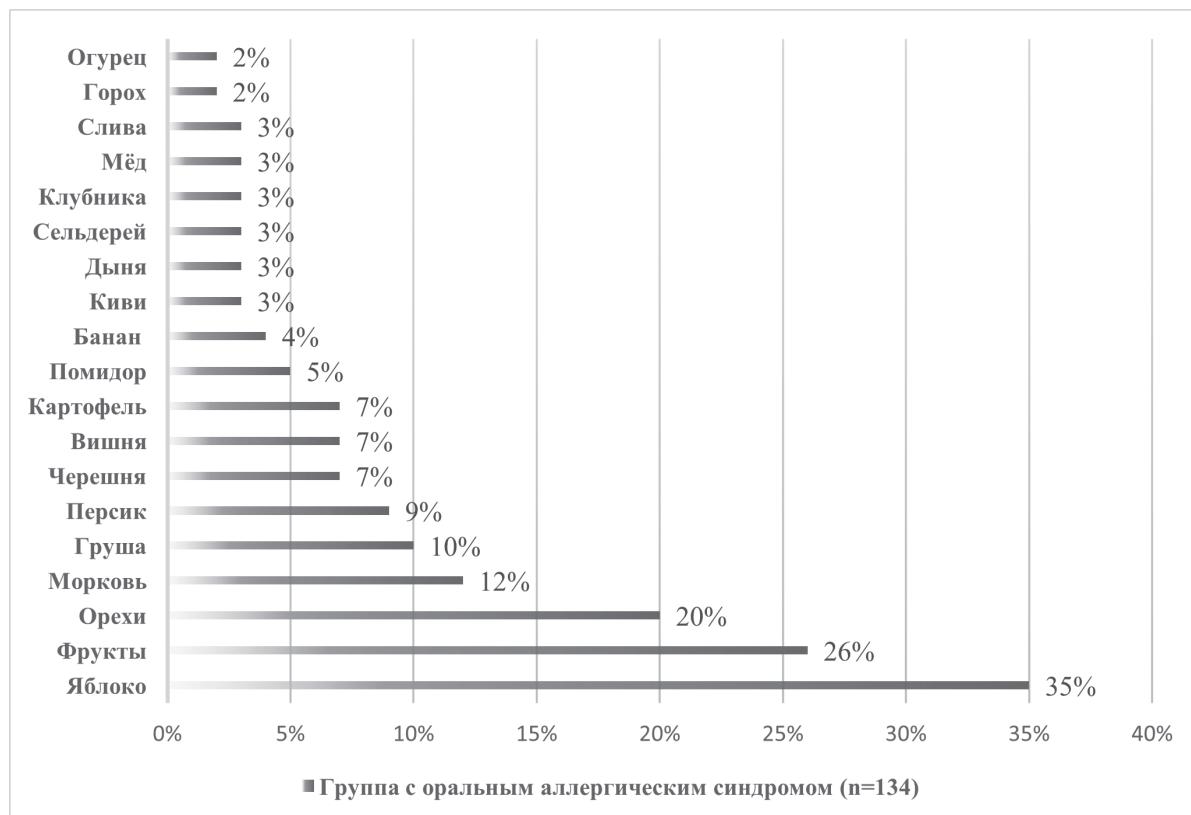


Рис. 2. Растительные продукты, вызывавшие оральные аллергические симптомы у детей в группе с оральным аллергическим синдромом (n = 134)

Fig. 2. Herbal products that caused oral allergic symptoms in children in the group with oral allergic syndrome (n = 134)

симптомы ПА на животные протеины (белки коровьего молока, куриное яйцо, рыбу) — эти дети оставались на безмолочной диете, исключали куриные яйца, рыбу, злаки. Добавившаяся перекрестная ПА на фрукты и овощи значительно обедняла рацион питания детей, уже и так находившихся на элиминационных диетах.

На основании сведений, полученных из «Истории развития ребенка» ф.112/уиот родителей, после установления достоверных различий с группой сравнения ($p < 0,05$) был составлен клинический «портрет» пациента с локальными проявлениями перекрестной пищевой аллергии (ПА). Так, дети с ОАС имеют ряд неблагоприятных факторов, способных програмировать и формировать сезонную респираторную аллергию с сопутствующими локальными проявлениями ПА, это: отягощенный наследственный анамнез по атопии (90,30% против 78,00%, $p = 0,050$); пищевая аллергия на белки коровьего молока (АБКМ) в анамнезе (52,99% против 34,00%, $p = 0,033$), высокая сенсибилизация к β -лактоглобулину коровьего молока ($p = 0,049$), клиническая необходимость введения смесей вы-

сокого гидролиза (ВГС) (17,16% против 4,00%, $p = 0,038$), аллергия на свежие фрукты (50,74% против 24,00%, $p = 0,002$), аллергия на яблоки (35,07% против 14,00%, $p = 0,009$) и орехи (20,15% против 6,00%, $p = 0,024$) в раннем детском возрасте, недостаточная обеспеченность или дефицит витамина D (25(OH)D) (39,62% против 16,67%, $p = 0,033$), более частые проявления круглогодичного аллергического ринита (61,94% против 42,00%, $p = 0,024$) по причине совместного проживания вместе с животными (46,27% против 28,00%, $p = 0,038$).

Было рассчитано отношение шансов (ОШ) формирования у пациента ОАС (исследовались дети обеих сравниваемых групп (n = 184), проводилось более 30 факторов) (рис. 3). Факторами риска ОАС явились: АБКМ (ОШ 2,2; 95% ДИ [1,11; 4,30], $p < 0,03$); аллергия к свежим фруктам до 3 лет (ОШ 3,3; 95% ДИ [1,57; 6,78], $p < 0,00$), аллергия на яблоко до 3 лет (ОШ 3,3; 95% ДИ [1,38; 7,95], $p < 0,01$) и аллергия к орехам до 3 лет (ОШ 3,9; 95% ДИ [1,14; 13,68], $p < 0,03$); вскармливание ВГС по причине АБКМ (ОШ 4,9; 95% ДИ [1,13; 21,94], $p < 0,04$).

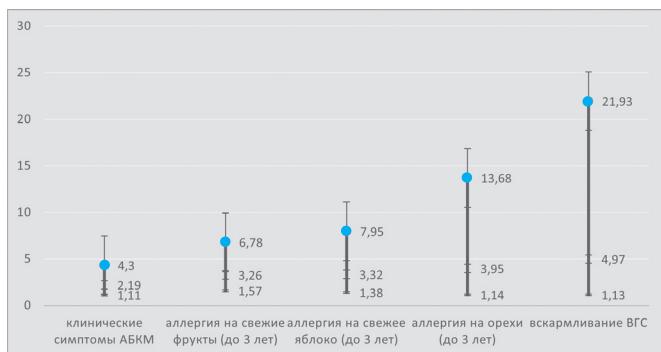


Рис. 3. Отношение шансов с 95%-м доверительным интервалом для факторов, способных влиять на исход — формирование орального аллергического синдрома

Fig. 3. Odds ratios with a 95% confidence interval for factors that can influence the outcome — the formation of oral allergic syndrome

По объективным показателям, физическому развитию детей и результатам общеклинических и инструментальных исследований не было выявлено достоверных различий между детьми с ОАС и группой сравнения ($p > 0,05$). Дальнейший поиск клинических основ формирования ОАС определил важность проведения аллергологических исследований.

Сенсибилизация, выявленная прик-тестом, к пыльцевым аллергенам у детей с ОАС представлена на рисунке 4, она достоверно не отличалась от сенсибилизации детей из группы сравнения ($p > 0,05$). Пыльцевая сенсибилизация у детей с ОАС ($n = 134$) была выявлена: к экстракту бересцы — у 100% пациентов, к ольхе — у 86%, к лещине — у 80%, к тимофеевке — у 34%, к мятылику — у 24%, к овсянице — у 18%, к райграсу — у 29%, ко ржи — у 40%, к полыни — у 27%, к подсолнечнику — у 22%, к амброзии — у 10% пациентов. В группе сравнения ($n = 50$) сенсибилизация была: у 100% к бересце, у 86% к ольхе, у 84% к лещине, у 14% к тимофеевке, у 14% к мятылику, у 20% к овсянице, у 30% ко ржи, у 10% к полыни, у 16% к подсолнечнику, у 4% к амброзии, что доказывало, что у детей, проживающих на Среднем Урале, клиническую значимость имеет сенсибилизация к бересце.

Компонентное обследование на мультиплексной панели аллергочип ISAC-112 было проведено 40 детям из основной группы и подтвердило в 100% сенсибилизацию обследованных детей к мажорной молекуле бересцы (Bet v 1) (Me [Q1; Q3]): 11,3 [6,00; 25,86] ISU-E. У большого числа пациентов из группы с ОАС обнаруживалась сен-

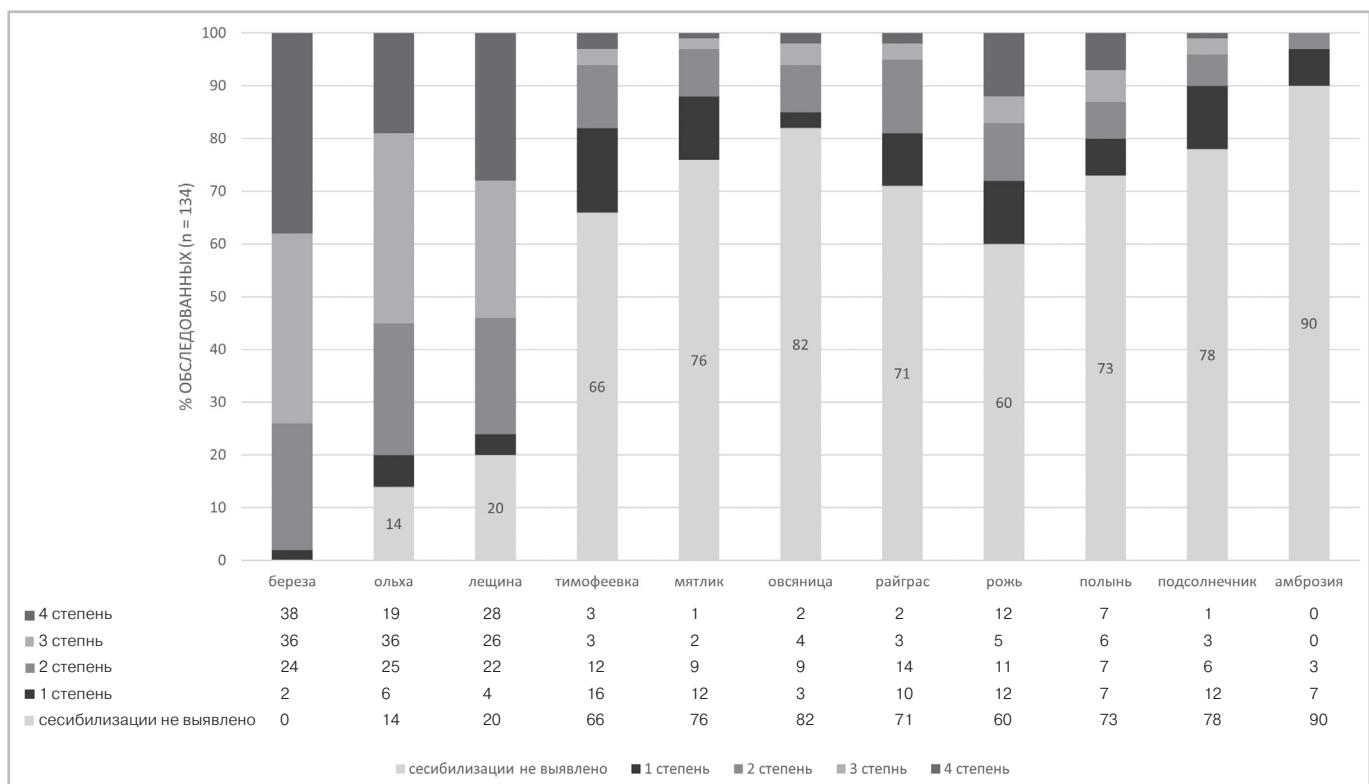


Рис. 4. Сенсибилизация к пыльцевым аллергенам, выявленная кожными прик-тестами у детей с оральным аллергическим синдромом ($n = 134$)

Fig. 4. Sensitization to pollen allergens detected by skin prick-tests in children with oral allergic syndrome ($n = 134$)

Таблица 3. Сенсибилизация пациентов с оральным аллергическим синдромом к протеинам PR-10 овощей и фруктов и к Bet v 1 берескви на платформе «ISAC-112» (n = 40)

Table 3. Sensitization of patients with oral allergic syndrome to PR-10 proteins of vegetables and fruits and to Bet v 1 of birch on the ISAC-112 platform (n = 40)

№ пациента	береска rBet v 1	ольха rAln g 1	пыльца орешника rCora 1.0101	фундук rCora 1.0401	соевые бобы nGly m 4	арахис rAra h 8	сельдерей rApi g 1	яблоко rMal d 1	персик rPru p 1	киви rAct d 8
1	61	1,7	5,9	26	0	0,7	3,2	11	0	0
2	7	0	0	1,1	0	0,6	0	0	0	0
3	6,9	0,6	0,8	1,1	0	0,5	0,3	1,4	0,7	0
4	16	0	0	1,1	0	0	0	1,1	0	0
5	14	2,1	0,5	1,1	0	1	0	1,2	1,3	0,7
6	11,6	0	0	1,1	1,2	0,7	0	1,3	1,1	0
7	0,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	9,6	0,8	0,9	1,1	0	0	0	2,8	1,6	0
9	25	0	3,2	1,1	0,8	2,3	0	7,5	1,3	0,5
10	3,6	1,1	0,8	0,9	0	0,5	0	1,3	1	0
11	4,8	0,9	0,6	1,1	0	0,4	0,6	0,5	0,9	0,4
12	6,4	0	0	1,1	0	0	0	0,4	0,6	0
13	0,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	7,8	0,5	1,5	1,1	0,8	0,9	1,3	2,8	2,6	0
15	2,2	0	0	0,7	0	0	0	0,4	0	0
16	18	2,2	3,4	1,1	3,3	8,2	2,3	6,8	3,1	1,4
17	97	3,7	4,9	32	0	5,3	0,3	40	13	1,1
18	56	1,8	3	28	0,7	0	0	11	6,4	0
19	40	0	3,4	1,1	0	2,1	0	23	9	2
20	4	0,6	0,8	0,6	0	0,8	0	0,7	0,9	0
21	22	0,8	7,9	1,1	1,1	2,1	0,6	3,7	5,8	0,3
22	2,2	0	0	0	0	0	0	0,6	0	0
23	30	0	0,6	1,1	0	3,1	0	0	0,3	0
24	1,2	0,4	0,3	0,4	0	0,4	0	0,3	0	0
25	8,9	0,6	0,3	0,7	0	0	0	1,4	0,3	0
26	11	0,4	0	1,1	0	1,2	0	0	0	0
27	12	0	0	1,1	0	0	0	0	0	0
28	12	1,3	4,6	1,1	0,7	1,3	0	3,6	2,3	0,9
29	65	3,1	11	17	8,2	0,6	7,9	12	6,8	0,6
30	1,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31	28,42	8,41	0,9	1,1	0	1,93	0	4,09	0,9	1,7
32	54	20	30	38	0	19	6	49	31	2,9
33	49	19	8,2	1,1	1,9	4,6	2,9	20	11	2,5
34	34	0,7	2,1	1,1	0,3	0,4	0	6,6	3	0
35	7,7	1,3	0	0	0	0	0	0	0	0
36	8,4	1,5	2,6	1,1	0	0,8	0,3	5,8	2,4	1
37	7	0	0	0,8	0	0	0	2	0,6	0
38	21	5,3	1,8	1,1	0,4	0,9	0,8	4,8	1,9	0
39	1,4	0,5	0,5	0,5	0	0,3	0	1,1	0,4	0
40	13	4,5	2,4	1,1	1,4	1,6	0,6	7,5	4,7	0
сумма slgE	789,52	82,91	102,9	170,9	20,8	63,23	21,7	235,69	114,9	16,00
№ аллергена	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

сибилизация к протеинам PR-10 овощей и фруктов. Так, сенсибилизация к молекуле фундука (Cor a 1.0401) была установлена у 87,5% пациентов, к молекуле яблока (Mal d 1) – у 80,0%; к молекуле персика (Pru p 1) – у 70,0%, к молекуле арахиса (Ara h 8) – 67,5%, к молекуле киви (Act d 8) – у 35,0%, к молекуле сельдерея (Api g 1) – 32,5%, к молекуле соевых бобов (Gly m 4) – у 30,0% пациентов (табл. 3).

Корреляционный анализ установил высокие положительные связи между протеинами PR-10, выявляемыми на мультиплексной панели ISAC-112 внутри группы детей с ОАС (рис. 5).

Оказалось, что 25,37% (n = 34) пациентов из группы с ОАС, имевших клинические симптомы с ангиотензией ротовой полости и крапивницей, были сенсибилизированы не к протеинам PR-10, а к иным молекулам растительных белков: к белкам хранения

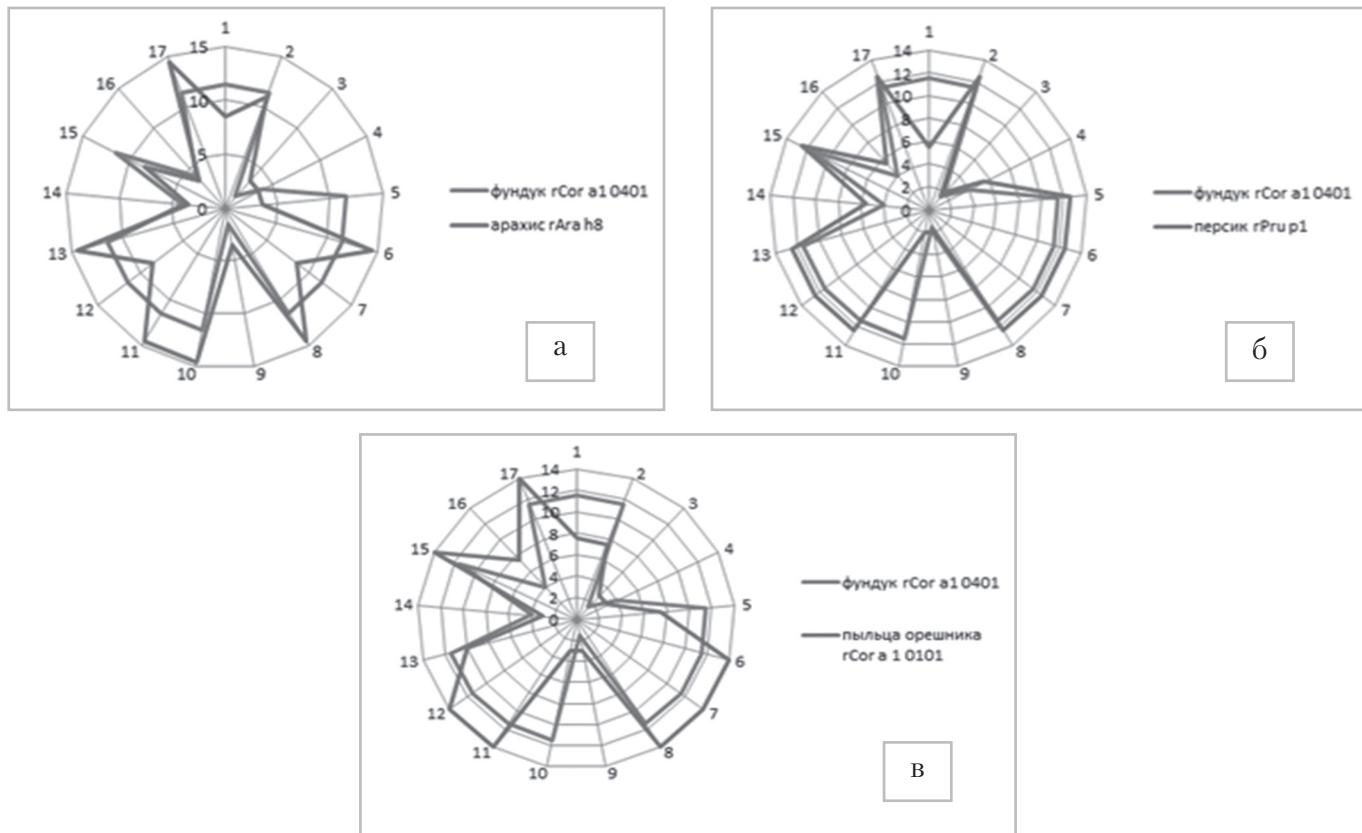


Рис. 5. Корреляционная связь, установленная при помощи рангового коэффициента Спирмена, внутри группы детей с оральным аллергическим симптомом: между IgE к молекуле фундука (Cor a 1.0401, ISU-E) и IgE к молекуле арахиса (Ara h 8, ISU-E), $r = 0,75$ ($p < 0,05$) (а); между IgE к молекуле фундука (Cor a 1.0401, ISU-E) и IgE к молекуле персика (Pru p 1, ISU-E), $r = 0,76$ ($p < 0,05$) (б); между IgE к молекуле фундука (Cor a 1.0401, ISU-E) и IgE к молекуле пыльцы орешника (Cor a 1.0101, ISU-E), $r = 0,71$ ($p < 0,05$) (в) на мультиплексной панели ISAC-112

Fig. 5. Correlation established using Spearman's rank coefficient within a group of children with oral allergic symptoms: between IgE to the hazelnut molecule (Cor a 1.0401, ISU-E) and IgE to the peanut molecule (Ara h 8, ISU-E), $r = 0.75$ ($p < 0.05$) (a); between IgE to the hazelnut molecule (Cor a 1.0401, ISU-E) and IgE to the peach molecule (Pru p 1, ISU-E), $r = 0.76$ ($p < 0.05$) (b); between IgE to the hazelnut molecule (Cor a 1.0401, ISU-E) and IgE to the hazelnut pollen molecule (Cor a 1.0101, ISU-E), $r = 0.71$ ($p < 0.05$) (b) on the ISAC-112 multiplex panel

фундука (Cor a 9, $n = 2$), к белкам хранения грецкого ореха (Jug r 1, Jug r 2, $n = 11$), к белкам хранения арахиса (Ara h 1, 2, 3, 6, $n = 11$), к цистеинпротеазе и киви (пивеллину киви ($n = 7$) или к белкам — переносчикам липидов (LTP) (Jug r 3, $n = 4$; Cor a 8, $n = 2$). У детей с ОАС были обнаружены высокие корреляционные связи между IgE к белкам хранения арахиса: между IgE к Ara h 1, ISU-E и IgE к Ara h 6, ISU-E, $r = 1,00$ ($p < 0,05$); между IgE к Ara h 2, ISU-E и IgE к Ara h 6, ISU-E, $r = 0,73$ ($p < 0,05$).

В первый и второй годы АСИТ дети, реагировавшие на косточковые фрукты и овощи, зачастую отказывались употреблять их в сыром виде. Они ели все растительные продукты с термической обработкой (супы, овощное рагу, морковные и картофельные запеканки, печенные яблоки и груши,

фруктовые пюре, джемы, варенье и т. д.). После 2 сезонов лечения сублингвальным аллергеном бересклета с осеннего периода 2019 года у детей, отметивших улучшение, начали введение сырых яблок, проприетарных в Уральском регионе. В большинстве случаев был отмечен положительный результат на формирование толерантности: дети отмечали снижение чувствительности слизистой оболочки полости рта на контакт с яблоком. Тем детям, которые переносили сырье яблоки хорошо, рацион питания был расширен за счет введения им новых блюд с сырыми овощами и фруктами (овощные и фруктовые салаты, цельные фрукты). Те дети, которые не могли переносить свежие фрукты после двух лет АСИТ, продолжали употреблять овощи и фрукты только в термически обработанном виде.

Таблица 4. Переносимость фруктов и овощей из группы протеинов PR-10 у детей с ОАС до и после трехлетнего курса АСИТ (n = 134)

Table 4. Tolerance of fruits and vegetables from the PR-10 protein group in children with OAS before and after a three-year course of ASIT (n = 134)

Переносимость и непереносимость фруктов и орехов	Группа с ОАС до АСИТ (n = 134)		Группа с ОАС после АСИТ (n = 134)		p
	абс.	%	абс.	%	
Могут есть все фрукты	0	0,00	46	34,32	0,000**
Переносят фрукты частично	15	11,19	73	54,49	0,000**
Полный отказ от фруктов	119	88,81	15	11,19	0,000**
Не переносят яблоко	47	35,07	3	2,24	0,000**
Не переносят орехи	27	20,15	10	7,46	0,005**
Не переносят морковь	16	11,94	2	1,49	0,001**
Не переносят черешню	9	6,72	4	2,99	0,255

Примечание: ** — достоверность различий между исследуемыми группами, p < 0,01; ОАС — оральный аллергический синдром, АСИТ — аллерген-специфическая иммунотерапия.

Новая попытка ввести свежие овощи и фрукты была предпринята после трехлетнего курса АСИТ (июль 2020). Эффективность трехлетней АСИТ сублингвальным аллергеном пыльцы бересклета на локальные симптомы перекрестной пищевой аллергии представлена в таблице 4.

Представленные выше данные (табл. 4) свидетельствуют об эффективности трехлетнего курса АСИТ сублингвальным аллергеном пыльцы бересклета на симптомы перекрестной пищевой аллергии, вызванной протеинами PR-10 овощей и фруктов

у сенсибилизованных к молекуле Bet v 1 пациентов, и проявляются в уменьшении силы и выраженности проявлений ОАС на сырье овощи и фрукты. У 88,81% (n = 119) пациентов удалось добиться полной или частичной переносимости свежих овощей и фруктов без возникновения острых аллергических симптомов на слизистой оболочке ротовой полости и глотки при употреблении растительной пищи ($p = 0,000$). В ходе исследования оказалось, что у тех 15 пациентов с ОАС, которые не отметили улучшения в снижении симптомов со стороны слизистой оболочки полости рта после АСИТ, клинические проявления локальной ПА вызывались наряду с протеинами PR-10 овощей и фруктов также белками хранения орехов или липид-транспортными белками фруктов, сенсибилизация к которым была установлена у этих пациентов компонентной диагностикой на мультиплексной панели «ISAC-112».

Контроль респираторных симптомов в течение трех лет АСИТ осуществлялся по «дневнику симптомов», в которых пациенты отмечали клинические проявления ежедневно в сезон полинизации. Динамика некоторых из симптомов у детей основной группы за 3 года терапии представлена на рис. 6 и рис. 7. Полученные данные свидетельствуют о снижении клинических проявлений респираторной аллергии к третьему году АСИТ на фоне лечения аллергеном Staloral® «Аллерген пыльцы бересклета» (производитель Stallergenes Greer, Франция).

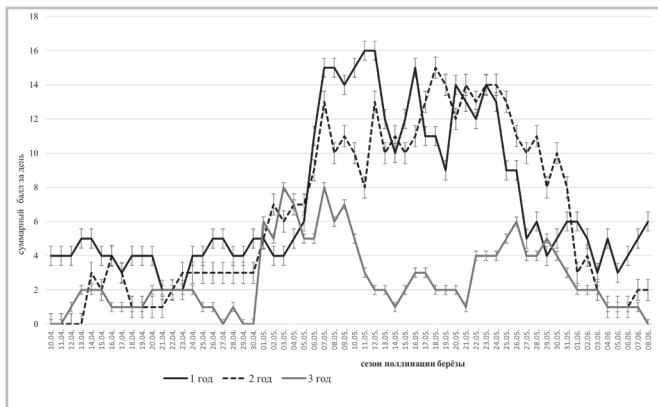


Рис. 6. Динамика симптома заложенности носа у детей с оральным аллергическим синдромом на фоне сублингвальной терапии аллергеном пыльцы бересклета в сезоны полинизации бересклета (2018–2020)

Fig. 6. Dynamics of the nasal congestion symptom in children with oral allergic syndrome against the background of sublingual therapy with birch pollen allergen in the birch pollination seasons (2018–2020)

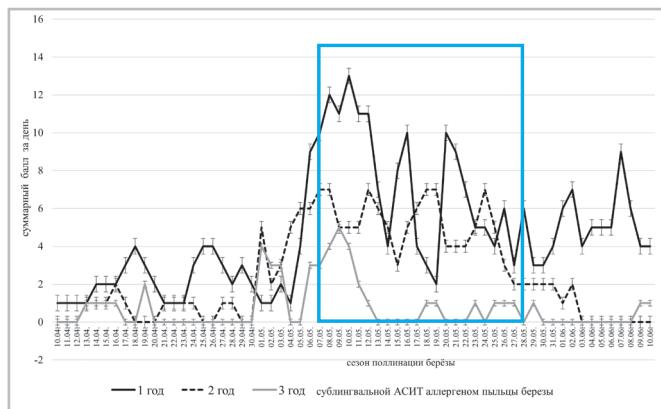


Рис. 7. Динамика симптома чихания у детей с оральным аллергическим синдромом на фоне сублингвальной терапии аллергеном пыльцы бересклета в сезоны полинизации бересклета (2018–2020)

Fig. 7. Dynamics of sneezing symptoms in children with oral allergic syndrome against the background of sublingual therapy with birch pollen allergen in the birch pollination seasons (2018–2020)

После проведения трехлетнего курса иммунотерапии аллергеном пыльцы бересклета у детей обеих групп достоверно снизилась потребность в медикаментозной терапии в сезон полинизации: антигистаминными препаратами со 100,0 до 77,0% ($p = 0,000$), антилейкотриено-выми с 67,0 до 24,0% ($p = 0,000$), интраназальными глюкокортикоидами (ГКС) с 94,0 до 32,0% ($p = 0,000$), ингаляционными ГКС

Таблица 5. Уровень sIgE и sIgG антител к экстракту бересклета и молекуле Bet v 1 у детей с оральным аллергическим синдромом и в группе сравнения до и после АСИТ, норма <0,10 кУ/л (ImmunoCap), Me [Q1; Q3], (n)

Table 5. The level of sIgE and sIgG antibodies to birch extract and the molecule Bet v 1 in children with oral allergic syndrome and in the comparison group before and after ASIT, the norm is <0.10 kU/l (ImmunoCAP), Me [Q1; Q3], (n)

Аллерген	группа с ОАС	группа без ОАС	p
sIgE к экстракту бересклета до АСИТ	61,90 [23,35; 100,0] (n = 134)	46,50 [12,1; 100,0] (n = 50)	0,947
sIgE к экстракту бересклета после АСИТ	63,10 [24,17; 100,0] (n=71), p1 >0,05	62,30 [11,8; 100,0] (n = 30), p1 >0,05	0,939
sIgE к аллергокомпоненту бересклета Bet v 1 до АСИТ	50,4 [18,9; 92,8] (n = 134)	29,80 [8,17; 92,75] (n = 50)	0,244
sIgE к аллергокомпоненту бересклета Bet v 1 после АСИТ	32,00 [7,65; 67,55] (n = 52), p1 >0,05	15,20 [3,98; 46,93] (n = 43), p1 >0,05	0,073
sIgG к аллергокомпоненту бересклета Bet v 1 до АСИТ	4,61 [2,60; 8,30] (n = 78)	6,43 [4,24; 7,04] (n = 31)	0,450
sIgG к аллергокомпоненту бересклета Bet v 1 после АСИТ	11,75 [6,99; 17,13] (n = 34), p1 >0,05	12,60 [7,88; 18,58] (n = 30), p1 >0,05	0,823

Примечание: достоверность различий между исследуемыми группами при $p < 0,05$; p_1 — достоверность различий до и после лечения в конкретной группе, ОАС — оральный аллергический синдром, АСИТ — аллерген-специфическая иммунотерапия.

поскольку известно, что уровень sIgE будет снижаться, а уровень sIgG будет нарастать с числом курсов АСИТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование вошли дети в возрасте от 5 до 16 лет ($n = 184$), страдающие респираторной пылевой аллергией на пыльцу березы, подтвержденной клинически и доказанной сенсибилизацией при помощи тестов *in vivo* к экстракту березы и *in vitro* к мажорной молекуле березы Bet v 1. Пациенты основной группы: 75 мальчиков и 59 девочек ($n = 134$), средний возраст 7,0 года [5,0; 9,0], имеющие респираторные симптомы сезонной аллергии на пыльцу березы и ОАС. Группу сравнения составили дети ($n = 50$), средний возраст 8,0 года [6,0; 10,0], с респираторной аллергией на березу, но не имеющие ОАС.

Нами были установлены клинические проявления ОАС и их частота у детей, проживающих на Среднем Урале. Локальные проявления ПА у детей основной группы были аналогичными ранее описанным симптомам [1]. Большинство детей испытывали симптомы ОАС только на свежую растительную пищу, однако были и те, кто реагировал на фрукты и овощи в любом виде, включая длительную термическую обработку. По мнению проф. R. Valenta, пациенты с локальными проявлениями ПА могут быть ко-сенсибилизированы к растительным и пищевым аллергенам и требуют тщательного аллергологического обследования для установления спектра сенсибилизации [7], что в дальнейшем нами было выполнено.

На этапе обследования было доказано, что главной причиной возникновения ОАС является сенсибилизация к протеинам PR-10 овощей, фруктов и орехов, имеющих перекрестно-реагирующие компоненты к мажорному аллергену пыльцы березы (Bet v 1), установленная в 100% случаев.

Между тем четверть детей с ОАС (25,37%) формирует сенсибилизацию не только к протеинам PR-10, но и к белкам хранения фундука (Cor a 9, $n = 2$), к белкам хранения грецкого ореха (Jug r 1, Jug r 2, $n = 11$), к белкам хранения арахиса (Ara h 1, 2, 3, 6, $n = 11$), к цистеинпротеазе и кивеллину киви ($n = 7$) или к белкам — переносчикам липидов (LTP) (Jug r 3, $n = 4$; Cor a 8, $n = 2$), что полностью подтверждалось высказанным ранее утверждением [7].

В соответствии с целью исследования в обеих группах детей ($n = 184$) был инициирован трехлет-

ний курс АСИТ сублингвальным аллергеном Staloral® «Аллерген пыльцы березы» (Stallergenes Greer, Франция) в соответствии с инструкцией к препарату. Лечение сублингвальным аллергеном Staloral® «Аллерген пыльцы березы» (Stallergenes Greer, Франция), проведенное предсезонно-сезонно (2018, 2019, 2020), показало, что по окончании трехлетнего курса АСИТ отмечается высокая эффективность терапии на локальные симптомы перекрестной ПА у детей, сенсибилизованных к молекуле Bet v 1 и к растительным протеинам PR-10. Удалось добиться формирования полной (с 0% на начало терапии до 34,32% к ее окончанию, $p = 0,000$) или частичной (с 11,19% на начало терапии до 54,49% к концу АСИТ, $p = 0,000$) оральной толерантности к свежим овощам и фруктам у 88,81% ($n = 119$) детей с локальными проявлениями ПА. Переносить яблоко стали 86,57%, орехи — 42,54%, грушу — 50,75%, морковь — 38,81%, персик — 45,52%, вишню/черешню — 44,03% пациентов из группы с ОАС.

Неполный эффект от АСИТ сублингвальным аллергеном на локальные симптомы или отсутствие эффекта наблюдалось у 11,19% пациентов. Эффективности терапии не отмечено у детей с клинически значимой сенсибилизацией к белкам запаса орехов или белкам — переносчикам липидов (LTP) орехов и фруктов, что полностью коррелирует с мнением других исследователей о том, что ПА к белкам запаса и LTP персистирует всю жизнь и терапии в настоящее время пока не поддается [8, 9].

После курса АСИТ аллергеном Staloral® «Аллерген пыльцы березы» у детей обеих групп достоверно уменьшилась частота клинических симптомов сезонной респираторной аллергии и достоверно снизилась потребность в медикаментозной терапии в сезон цветения, что было отмечено ранее в других исследованиях [10–12]. После АСИТ достоверно сократилось количество дней болезни в сезон цветения березы как у детей в группе с ОАС с $30,87 \pm 12,15$ дней до $7,72 \pm 6,17$ ($p = 0,000$), так и в группе детей без ОАС с $28,94 \pm 12,82$ дней до $7,70 \pm 7,09$ ($p = 0,000$). Потребность в антигистаминных препаратах сократилась со 100,00 до 77,00% пациентов ($p = 0,000$), в антилейкотриеновых препаратах — с 67,00 до 24,00% ($p = 0,000$), в интраназальных ГКС — с 94,00 до 32,00% ($p = 0,000$), в ингаляционных ГКС — с 42,00 до 12,00% ($p = 0,000$), в β_2 -агонистах — с 35,00 до 4,00% ($p = 0,000$) в основной группе. Аналогичное в процентном выражении снижение потребности

в фармакотерапии было установлено и в группе сравнения. Клиническая эффективность АСИТ составила $80,10 \pm 11,94\%$ и $86,42 \pm 10,37\%$, в группах с ОАС и без ОАС соответственно, где за 100% эффективности принималось отсутствие клинических симптомов сезонной аллергии, а за 0% – отсутствие клинического улучшения.

Поскольку механизмы АСИТ в долгосрочной перспективе направлены на снижение sIgE к Bet v 1 и повышению блокирующих sIgG к Bet v 1, анализировались уровни данных антител. Наблюдалась тенденция к снижению медианы sIgE к Bet v 1: с $50,4$ [18,9; 92,8] kU/l до 32 [7,65; 67,55] kU/l в группе с ОАС и с $29,8$ [8,17; 92,75] kU/l до $15,2$ [3,98; 46,93] kU/l в группе сравнения ($p > 0,05$). Была установлена тенденция к росту медианы блокирующих антител sIgG к Bet v 1: с $4,61$ [2,60; 8,30] kU/l до $11,75$ [6,99; 17,13] kU/l и с $6,43$ [4,24; 7,04] kU/l до $12,6$ [7,88; 18,58] kU/l в группах с ОАС и без ОАС соответственно ($p > 0,05$). Встречается мнение, что не нужно в реальной клинической практике определять уровни sIgE и sIgG к Bet v 1, однако в научных целях данная информация полезна и позволяет утверждать о наличии болезнь-модифицирующего действия АСИТ.

Таким образом, было показано, что у детей с локальными проявлениями ПА проведение АСИТ ингаляционным аллергеном Staloral® «Аллерген пыльцы березы», стандартизированным по мажорному аллергену, способствует формированию

вторичной толерантности к перекрестной растительной пище. Рекомендации по проведению АСИТ пациентам с респираторной аллергией и с ОАС не так давно были зафиксированы в немецком согласительном документе [13].

ВЫВОДЫ

Доказана клиническая значимость сенсибилизации к экстракту березы и мажорной молекуле (Bet v 1) у детей с оральным аллергическим синдромом, проживающих в России на Среднем Урале. Высокая частота сенсибилизации к протеинам PR-10 овощей и фруктов объясняла причину появления локальных проявлений перекрестной пищевой аллергии в группе детей с оральным аллергическим синдромом.

Установлена клиническая эффективность формирования вторичной толерантности к свежим фруктам и овощам семейства растений Розоцветные под влиянием аллерген-специфической иммунотерапии сублингвальным аллергеном Staloral® «Аллерген пыльцы березы» у 88,81% ($n = 119$) детей, сенсибилизованных к молекуле Bet v 1, с локальными проявлениями перекрестной пищевой аллергии на слизистой оболочке полости рта.

Отмечено уменьшение интенсивности и продолжительности респираторных симптомов в сезон цветения березы, а также снижение потребности в медикаментозной терапии при лечении основного аллергического заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Price A, Ramachandran S, Smith GP et al. Oral allergy syndrome (Pollen-food allergy syndrome). Int J Dermatitis. 2015; 26: 78–88.
- WAO – ARIA – GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis. World Allergy Organ J. 2020; 13 (2): 1–47.
- Werfel T, Asoro R, Ballmer-Weber BK et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. Int J Allergy. 2015; 70: 1079–1090. <https://doi.org/10.1111/all.12666>.
- Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. Allergy. 2018; 73: 799–815.
- Scurlock AM. Oral and sublingual immunotherapy for treatment of IgE-mediated food allergy. Text: electronic. Clinical reviews in allergy and immunology. 2018; 55 (2): 139–152. URL: <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8677-0>. Date of publication: 14.04.2018.
- Incorvaia C, Ridolo E, Mauro M et al. Allergen immunotherapy for birch-apple syndrome: what do we know? Immunotherapy. 2017; 9: 1271–1278.
- Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: the basics. Gastroenterology. 2015; 148 (6): 1120–1131.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.02.006>.
- Da Silva DM, Vieira T M, Pereira A M et al. Cross-reactive LTP sensitization in food-dependent exercise-induced urticaria/anaphylaxis: a pilot study of a component-resolved and in vitro depletion approach. Text: electronic. Clinical and translational allergy. 2016; 6. URL: <https://doi.org/10.1186/s13601-016-0136-5>. Date of publication: 22.12.2016.
- Costa J, Mafra I, Carrapatoso I, Oliveira MB. Hazelnut allergens: molecular characterization, detection, and clinical relevance/Critical reviews in food science and nutrition. 2016; 56 (15): 2579–2605. <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.826173>.

10. Klimek L, Sperl A, van Twijver E, van Ree R, Kleinjans H, Boot JD, Pfaar O. A prospective study comparing the efficacy and safety of two sublingual birch allergen preparations. *Clin Transl Allergy.* 2014 Jul 23; 4: 23. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-4-23>. PMID: 25097754; PMCID: PMC4122029.
11. Wahn U, Bachert C, Heinrich J, Richter H, Zielen S. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. *Allergy.* 2019 Mar; 74 (3): 594–604. <https://doi.org/10.1111/all.13598>. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30183091; PMCID: PMC6585786.
12. Khinch MS, Poulsen LK, Carat F, André C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy.* 2004 Jan; 59 (1): 45–53. <https://doi.org/10.1046/j.1398-9995.2003.00387.x>. PMID: 14674933.
13. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Bohle B, Brockow K, Claßen M, Fischer PJ, Hamelmann E, Jappe U, Kleine-Tebbe J, Klimek L, Koletzko B, Lange L, Lau S, Lepp U, Mahler V, Nemat K, Raithel M, Saloga J, Schäfer C, Schnadt S, Schreiber J, Szépfalusi Z, Treudler R, Wagenmann M, Werfel T, Zuberbier T. Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergol Select.* 2021 Jul 8; 5: 195–243. <https://doi.org/10.5414/ALX02257E>. PMID: 34263109; PMCID: PMC8276640.

ВКЛАД АВТОРА В РАБОТУ

Лепешкова Т. С. – сбор данных литературы, дизайн исследования, проведение исследования, разработка дизайна статьи, написание и редактирование текста.

THE AUTHOR'S CONTRIBUTION TO THE WORK

Tatiana S. Lepeshkova – collection of literature data, research design, conducting research, article design development, writing and editing text.