

Пищевая анафилаксия у детей

DOI 10.24411/2500-1175-2020-10002

Т.С. Лепешкова^{1,2}, Е.К. Бельюков¹, С.А. Царькова¹¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, г. Екатеринбург, Россия;² МАУ «Городская детская поликлиника № 13», г. Екатеринбург, Россия

Пищевая анафилаксия — тяжелая, жизнеугрожающая реакция, возникающая на продукты питания. В последние годы отмечается рост числа подобных реакций у детей разного возраста. Зачастую умение распознать симптомы пищевой анафилаксии окружающими больного ребенка людьми — залог спасенной жизни. В данной статье на основе современных данных по эпидемиологии, этиологии и патогенезу пищевой анафилаксии рассматриваются проблемы, которые имеются в настоящее время в диагностике и лечении детей с пищевой анафилаксией, предлагаются пути к их решению.

Ключевые слова: пищевая анафилаксия, дети, продукты, жизнеугрожающие реакции, адреналин.

Для цитирования: Лепешкова Т.С., Бельюков Е.К., Царькова С.А. Пищевая анафилаксия у детей. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020; 60 (1): 26-43, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10002>

Food anaphylaxis in children

DOI 10.24411/2500-1175-2020-10002

T.S. Lepeshkova^{1,2}, E.K. Beltyukov¹, S.A. Tsarkova¹¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;² «Children's hospital № 13», Ekaterinburg, Russia

Food anaphylaxis is a severe life-threatening reaction to food. In recent years, there has been an increase in the number of such reactions. The ability to recognize the symptoms of food anaphylaxis surrounding a sick person by people is the key to a saved life. This article on the basis of modern data on epidemiology, etiology and pathogenesis of food anaphylaxis discusses the problems that are currently in the diagnosis and treatment of children with food anaphylaxis, suggests ways to solve them.

Key words: food anaphylaxis, children, products, life-threatening reactions, adrenaline.

For citation: Lepeshkova T.S., Beltyukov E.K., Tsarkova S.A. Food anaphylaxis in children. Allergology and Immunology in Pediatrics. 2020; 60 (1): 26-43, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10002>

ВВЕДЕНИЕ

Всемирная аллергологическая организация (WAO) и Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) рассматривают анафилаксию как «тяжелую системную реак-

цию гиперчувствительности, которая характеризуется быстрым началом и жизнеугрожающими проблемами со стороны дыхательных путей и кровообращения и обычно, но не всегда, ассоциирована с изменениями на коже и слизистых» [1, 2].

Для корреспонденции:

Лепешкова Татьяна Сергеевна, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, МАУ «Городская детская поликлиника № 13»

Адрес: 620100, г. Екатеринбург, ул. Ткачей, 16а

E-mail: levlp@mail.ru

For correspondence:

Tatiana S. Lepeshkova, candidate of medical sciences, doctor allergologist-immunologist

Address: 16a Tkachy str., Ekaterinburg, 620100, Russia

E-mail: levlp@mail.ru

За последние годы опубликовано несколько международных согласительных документов по ведению пациентов с анафилаксией: World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis (2011, Update 2012, 2013, 2015) [3, 4, 5, 6].

По рекомендации WAO термином «аллергическая анафилаксия» следует пользоваться, когда в иммунологических реакциях задействованы IgE, IgG или иммунные комплексы. У детей наиболее часто развивается IgE-опосредованная анафилаксия, которая возникает либо на укус насекомых, либо как лекарственная аллергия, либо как реакция на пищевые продукты. Не-IgE-зависимая аллергическая анафилаксия встречается редко и мало изучена. Она развивается с участием антител класса G (иногда IgM или IgA), которые могут образовывать иммунные комплексы с последующей активацией комплемента [7].

В случае если задействованы неиммунологические механизмы, WAO предложила использовать термин «неаллергическая анафилаксия» [1]. От термина «анафилактоидная реакция» в согласительном документе EAACI рекомендуется отказаться [8]. Неаллергическая анафилаксия может быть вызвана неспецифической активацией тучных клеток (опиоиды, рентген-контрастные средства, физическая нагрузка), активацией комплемента (декстраны, средства для рентгена), воздействием на метаболизм арахидоновой кислоты (нестероидные противовоспалительные средства). С практической точки зрения отличий в терапии анафилаксии в зависимости от патофизиологических механизмов не существует, однако имеются особенности в диагностических подходах и профилактике. Следует также отметить, что в ряде случаев неаллергическая анафилаксия протекает и купируется легче, чем аллергическая [9].

Проявления анафилаксии у детей, так же как и у взрослых, возникают внезапно и могут стать причиной фатального исхода [10]. Показатели летальности зависят от возраста, сопутствующих заболеваний и триггерных факторов [11].

Диагноз анафилаксии основывается на клинических симптомах: возможный летальный исход, быстрота наступления реакции, проявления со стороны дыхательных путей и/или гемодинамики и обычно (но не всегда) сопровождающиеся изменениями со стороны кожи и слизистых оболочек.

Наличие гипотензии и шока не является обязательным, а отражает крайне тяжелую степень анафилаксии [3, 12].

Системная манифестация клинических симптомов возникает вследствие мощного выброса медиаторов воспаления, вызванная как Не-IgE-зависимой, так и IgE-зависимой активацией тучных клеток и базофилов, инициирующих высвобождение различных провоспалительных и вазоактивных веществ. Наибольшее значение в данном процессе играют: гистамин, триптаза, гепарин, простагландины (ПГD₂, ПГF₂), лейкотриены (ЛТС₄, ЛТD₄, ЛТЕ₄), цитокины (TNF-α) и фактор активации тромбоцитов (PAF). Именно эти биоактивные молекулы обуславливают системность и вовлечение в анафилактическую реакцию кожи, слизистых оболочек, дыхательной и нервной систем, желудочно-кишечного тракта.

В отечественной литературе проблеме анафилаксии посвящены единичные публикации. В широких медицинских кругах редко обсуждается тема пищевой анафилаксии, у практикующих врачей недостаточно знаний о разнообразии клинических симптомов и наличии степеней тяжести данной нозологии. Родители и воспитатели иногда даже не слышали о возможности развития анафилаксии у детей, а следовательно, не знают, что может вызвать подобную реакцию и как оказывать первую медицинскую помощь в подобных ситуациях [13].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПИЩЕВОЙ АНАФИЛАКСИИ

Тяжелые и крайне тяжелые генерализованные аллергические реакции на пищевые аллергены регистрируются во многих странах Европы, Азии и Америки и рассматриваются как пищевая анафилаксия [14]. Ведущими экспертами подчеркивается, что за последние годы во многих странах мира наметилась тенденция, связанная с ростом числа пациентов, перенесших анафилактические реакции во всех возрастных группах [14, 15].

Впервые явление анафилаксии (от греч. Ана — обратная и phylaxis — защита) описано в 1902 г. французскими физиологами П. Портье и Ш. Рише. Исследователи выявили, что после повторной иммунизации собаки, ранее хорошо переносившей введение экстракта щупалец актиний, вместо профилактического эффекта развилась шоко-

вая реакция с летальным исходом. В 1913 году П. Портье и Ш. Рише за это открытие была присуждена Нобелевская премия в области медицины и физиологии [9].

Точная распространенность пищевой анафилаксии у детей не известна [12]. Между тем, показано, что пищевая аллергия может выступать как причина развития острых жизнеугрожающих реакций с первых лет жизни человека [16]. Клиника пищевой анафилаксии регистрируется приблизительно в 5% случаев педиатрической популяции в западных странах [17]. Эти данные совпадают с мнением Rapce F. с соавт., которые диагностировали пищевую анафилаксию у 27 детей (4,9%) из 544 пациентов с подтвержденной пищевой гиперчувствительностью [18]. По некоторым данным, частота анафилаксии в детском и подростковом возрасте находится в диапазоне от 10,5 до 75,1 на 100 000 человек в год [19]. По данным Macdougall C. и соавт., пищевая анафилаксия является причиной смерти в 0,06% случаев на 100 000 детского населения в возрасте 0–15 лет в год [20].

В структуре всех анафилаксий до 70–90% случаев пищевой анафилаксии приходится на детей дошкольного возраста, при этом наиболее тяжелые анафилактические реакции на пищу развиваются у детей первых трех лет жизни [16]. Есть сообщения, что тяжелые проявления аллергии могут наблюдаться и у младенцев [21]. Назначение адреналина является косвенным признаком числа перенесенных анафилактических реакций. Так, имеются данные в литературе, касающиеся провинции Минитоба (Канада), где было показано, что подобные назначения делаются в 0,95% случаев обращения. При этом наибольшее число рекомендаций приходится на мальчиков в возрасте 12–17 месяцев (5,3%) [22]. Важно, что большинство исследований показывают, что прогноз при анафилактической реакции благоприятен и риск умереть составляет менее 1% [19, 23].

ЭТИОЛОГИЯ ПИЩЕВОЙ АНАФИЛАКСИИ

Провоцирующим фактором анафилактической реакции может стать практически любой пищевой продукт. По мнению европейских экспертов, наиболее распространенными пищевыми (IgE-опосредованными) аллергенами в настоящее время в

мире являются коровье молоко, пшеница, яйцо, арахис, соя, рыба, морепродукты, орехи [12]. По данным некоторых авторов, на арахис, орехи деревьев и коровье молоко приходится более чем 75% случаев, требующих введения адреналина [24].

В последние десятилетия была получена информация о пространственной конфигурации большого числа пищевых молекул, о структурных и функциональных свойствах этих аллергенов, о сходстве аминокислотных последовательностей у части пищевых аллергенов с ингаляционными аллергенами (например, с пыльцевыми или эпидермальными) [25], составлена номенклатура аллергенов [26].

Пищевые аллергены — как правило, это гликопротеины молекулярной массой 10–70 кДа, содержащиеся в пищевых продуктах, реже — полипептиды, гаптены, которые соединяются с белками пищи. Эти гликопротеины, имеющие трехмерную структуру, хорошо растворимы в воде, устойчивы к воздействию протеолитических ферментов и имеют в своем составе термостабильные молекулы. Аллергенность пищевых белков зависит от множества эпитопов, а также от пространственной конфигурации молекул. Эпитопы — части белковой молекулы (антигены), которые связываются со специфическими антителами и определяют состояние иммунореактивности [27].

IgE-опосредованные аллергические реакции описаны в отношении более 170 пищевых аллергенов [26]. Теоретически любой пищевой продукт может вызвать аллергическую реакцию.

В настоящее время выделяют несколько классов пищевых аллергенов, способных вызывать анафилактические реакции.

Один из классов включает в себя продукты «большой восьмерки»: арахис, орехи (кешью, бразильский орех, фундук, грецкий орех), рыбу, моллюски, коровье молоко, куриные яйца, пшеницу, сою. Эти продукты являются первичными сенсibilизаторами, т.е. вызывают сенсibilизацию через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). На них могут развиваться тяжелые и даже фатальные аллергические реакции, а в некоторых случаях системная реакция может возникать даже при минимальном «следовом» количестве аллергена, например при вдыхании запаха арахиса или рыбы или поступлении его с грудным молоком [28].

В одном из исследований в половине случаев причиной фатальных реакций было названо коровье молоко [20]. Сейчас уже известно более 200 протеинов коровьего молока. Его различные белки (α -лактальбумин, β -лактоглобулин, казеин, бычий сывороточный альбумин, лактоферрин, иммуноглобулины и другие) могут являться причиной развития аллергических и анафилактических реакций у детей [29]. Именно от того, к каким белкам возникает сенсибилизация, зависит выраженность, а зачастую и тяжесть реакции на молочные протеины [30]. Следует заметить, что часть молочных протеинов термолабильна (сывороточные белки — Bos d 4 (α -лактальбумин), Bos d 5 (β -лактоглобулин), Bos d 6 (бычий сывороточный альбумин) и др.), поэтому нагревание коровьего молока имеет тенденцию к снижению аллергенности [31].

Между тем казеиновая фракция молочных белков (Bos d 8, Bos d 9, Bos d 10, Bos d 11, Bos d 12) — термостабильна, устойчива к гидролизной и ферментативной обработке, поэтому даже длительная тепловая обработка коровьего молока и молочных продуктов полностью не устраняет аллергенные свойства молочных протеинов [32]. Дети с аллергией на коровье молоко, которые имеют высокий уровень IgE к казеину, имеют меньше шансов сформировать толерантность к белкам коровьего молока в раннем возрасте, а более склонны к длительной персистирующей аллергии к молочным протеинам [29, 33].

Домашние куры являются самым значимым классом домашней птицы и выращиваются главным образом для получения мяса и яиц. Главные аллергены куриного яйца — овомукоид Gal d 1, овальбумин Gal d 2, овотрансферрин Gal d 3, лизоцим Gal d 4 и сывороточный альбумин (альфаливетин) Gal d 5, имеющие молекулярную массу от 28 до 76 кДа. Овомукоид Gal d 1 составляет 10% от всех протеинов яйца, стабилен к термической и ферментативной обработкам и ответственен за большинство тяжелых реакций на куриные яйца [34]. Известно, что дети с высоким уровнем IgE к Gal d 1 (выше, чем 1,46 кUA/l) имеют риск развития анафилаксии к яйцам и продуктам, их содержащим, в 11 раз выше, чем дети с отсутствием антител к овомукоиду [35].

Парвальбумин признан мажорным аллергеном рыбы. Аллергены рыб способны вызывать аллер-

гические симптомы, включая оральный аллергический синдром, генерализованную крапивницу, ангионевротический отек и анафилаксию, как при приеме внутрь, так и при вдыхании паров во время ее приготовления [14, 17]. Известно, что у чрезвычайно чувствительных пациентов развивался анафилактический шок после приема пищи, приготовленной в растительном масле, которое повторно использовалось после предыдущей жарки рыбы, или когда был контакт продуктов с посудой или контейнерами, где ранее готовилась или хранилась рыба [36]. Из-за высокой степени перекрестной реактивности между парвальбуминами из разных видов рыб в настоящее время обнаружение повышения антител к парвальбумину трески Gad с 1 рекомендовано в целях диагностики пациентов с аллергией на рыбу [26].

Широкое распространение азиатской кухни по всему миру привело к возникновению сенсибилизации и аллергии к сое в Северной и Центральной Европе, Америке [12, 14]. Уже описаны аллергены сои Gly m 5 и Gly m 6, относящиеся к «белкам хранения», как возможные триггеры анафилаксии у детей и взрослых [37].

Известны случаи, когда существующая гиперчувствительность к пище не проявляется, пока пищевой продукт не употребляется до или после физической нагрузки (зависимая от пищи анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой) [38]. Показано, что молекула пшеницы Tri a 19 (омега-5 глиадин) вызывает сенсибилизацию у приблизительно 66–92% пациентов с аллергией на пшеницу. Сообщается, что она является мажорным аллергеном у детей с реакцией гиперчувствительности немедленного типа при употреблении пшеницы и связана с симптомами пшенице-зависимой анафилаксии/астмы, вызванной физической нагрузкой (WDEIA) [38]. Анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой, была описана у трехлетнего ребенка в одном из литературных источников [39].

Есть сообщения об анафилаксии у детей на семена кунжута Ses i 1 и горчицу [40]. Были описаны случаи анафилаксии на редкие виды мяса (карибу, кита) [41]. Описан случай пищевой анафилаксии у ребенка после употребления им мяса крокодила. Оказалось, что α -парвальбумин мяса крокодила имеет высокую степень гомологии с α -парвальбумином цыпленка [42].

Существует еще класс пищевых аллергенов, который отвечает за формирование перекрестной реактивности. В большинстве случаев это белки растительного происхождения, гомологичные пыльцевым аллергенам. Как правило, эти протеины термолабильные, разрушаемые при переваривании в ЖКТ [43]. Для возникновения перекрестной реактивности обычно достаточно 40–70% идентичности аминокислотной последовательности в белках пищевого протеина с пыльцевым аллергеном. При формировании перекрестной реактивности уже после первого употребления пищи, содержащей кросс-реактивные аллергены, могут наблюдаться как местные легкие (оральный аллергический синдром), так и тяжелые системные реакции анафилаксии [44].

Пациенты в Центральной и Северной Европе, так же как в России, часто страдают аллергией на пыльцу березы, и основные аллергические реакции на овощи и фрукты возникают на гомологи Bet v 1 и/или профилины [44, 45, 46].

Присутствие в пыльце березы мажорного аллергенного белка Bet v 1 вызывает повышение аллерген-специфических IgE у более чем 95% пациентов, сенсibilизированных к аллергену березы [47]. Данная молекула была классифицирована как белок PR-10. Было показано, что молекула Bet v 1 продемонстрировала значительную гомологию последовательностей с группой растительных белков, связанных с патогенезом пищевой аллергии [48]. Наиболее часто в клинической практике у пациентов, сенсibilизированных к березе, возникает оральный аллергический синдром (ОАС), связанный с истинной сенсibilизацией к пыльцевому аллергену. Появление симптомов ОАС у пациентов с сенсibilизацией к березе чаще происходит во время употребления «косточковых» фруктов семейства Rosaceae: персиков, яблок, вишни, черешни, груш, абрикосов, и овощей [44, 47, 48]. Известно, что белки PR-10 производятся внутриклеточно тканезависимым образом во время развития растений и их экспрессия регулируется также внешними факторами, как неблагоприятные условия окружающей среды или атака патогенных агентов [48].

Как правило, основными проявлениями ОАС являются симптомы зуда и жжения слизистой оболочки полости рта, обусловленные ангиоотечком губ, языка, мягкого нёба, глотки, зачастую

сопровождаемые чувством зуда и покалывания в ушах [44]. Данные симптомы у основного числа детей возникают в течение нескольких минут после употребления причинно-значимого аллергена и обычно недлительны. Самостоятельное разрешение симптомов отмечают большинство пациентов спустя 10–30 мин. Перекрестные пищевые аллергены, как правило, являются термо- и хемолабильными и редко вызывают генерализованные проявления. Между тем у части пациентов (до 5%) могут развиваться системные реакции вплоть до среднетяжелых и тяжелых проявлений анафилаксии (тошнота, рвота, абдоминальные боли, обструкция верхних дыхательных путей, коллапс, падение артериального давления) [44, 49].

Следует сказать, что в последние годы становится все труднее дифференцировать oroфарингеальные симптомы с системными проявлениями при перекрестной аллергии от анафилаксии на первичные сенсibilизаторы. Имеется описание случая острой крапивницы и анафилаксии у 4-месячного ребенка после употребления персика [50].

Персик был описан как основная причина пищевой анафилаксии в ряде стран [51], в отличие от России, где он чаще всего выступает как перекрестный аллерген. Связь между персиковой аллергией и аллергией на пыльцу березы в России и Северной Европе [52] может быть объяснена обнаружением белка, связанного с Bet v 1 в персике, тогда как в Южной Европе и других странах Средиземноморья перекрестная реактивность, связанная с персиком, более вероятно, будет связана с другими фруктами и овощами, содержащими LTP [53].

Белки-переносчики липидов (LTP, lipid transfer protein) — еще одна группа протеинов, обнаруживаемая в семенах, орехах, фруктах, способных инициировать симптомы анафилаксии. Это небольшие молекулы протеинов в диапазоне 9–10 кДа, которые стабильны и высоко устойчивы к перевариванию и термической обработке [45, 54]. Они известны как аллергены, вызывающие первичную сенсibilизацию, то есть не имеющие перекрестной реактивности с основными компонентами пыльцевых аллергенных экстрактов. Чаще ассоциированы с аллергическими реакциями на фрукты и овощи, особенно в регионах Южной Европы и Средиземноморья [53]. Среди пациентов с

аллергией на персик, перенесших системные реакции, до 100% сенсibilизированы к ЛТР [45].

Высокая устойчивость ЛТР к термической обработке и протеолитическому расщеплению при пищеварении, вероятно, позволяет аллергенам проникать в кишечный тракт почти в неизменной форме. Считается, что с этим связана способность этих аллергенов вызывать тяжелые симптомы у многих пациентов [55].

Профилины являются перекрестно-реактивными аллергенами и обладают высокой степенью гомологии не только к пыльце неродственных растений (деревья, травы, сорняки), но и к белкам других продуктов растительного происхождения (фруктам, овощам, орехам, специям и латексу). Данные протеины распадаются при нагревании и гидролизе, редко связаны с клиническими симптомами на пищу, однако в единичных случаях могут вызывать местные и даже тяжелые реакции у некоторых пациентов [46].

Было показано, что 1,3-бета-глюканаза, выделенная из пыльцы оливкового дерева (Ole e 10) и определенная как мажорный аллерген у пациентов с аллергией на оливковое дерево, представляет собой паналлерген с перекрестной реактивностью по ряду пыльцы, а также фруктам и овощам, таким как томат, киви, картофель. Этот аллерген был предложен в качестве сильного кандидата для участия в пыльца-латекс-фруктовом синдроме [56], впоследствии была доказана перекрестная реактивность с латексом [57].

Новыми триггерами анафилаксии были названы низкомолекулярные галактоолигосахариды в составе молочной смеси в качестве пребиотика [58].

ПАТОГЕНЕЗ АНАФИЛАКСИИ

Патогенез анафилаксии достаточно сложен и до конца не изучен. В настоящее время большинство работ выполнено на экспериментальной модели животных в момент и после эпизода анафилаксии, что крайне затрудняет использование полученных результатов в клинической практике. Между тем единичные работы помогают понять всю сложность и драматичность ситуации, возникающую во время эпизода анафилаксии у детей [59].

Ключевую роль в развитии пищевой анафилаксии играют тучные клетки и базофилы [60]. При

их дегрануляции по IgE-зависимым механизмам (соединение IgE-антител с высокоаффинными F_cRI-рецепторами клеток) выделяются различные медиаторы (гистамин, гепарин, триптаза, химаза, карбоксипептидаза А3, фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), фактор активации тромбоцитов (PAF), простагландин D₂, лейкотриен C₄, интерлейкины (IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13), хемокины (MIP-1α, MIP-1β, MCP-1) и другие, которые приводят к спазму гладких мышц в респираторном и желудочно-кишечном тракте, вазодилатации, увеличению сосудистой проницаемости и стимуляции чувствительных нервных окончаний [61]. Активация гистамина через H1–H4-рецепторы ведет к коронарной вазоконстрикции и сердечной недостаточности (H1-рецепторы), системной вазодилатации и тахикардии (H2-рецепторы), торможению высвобождения норадреналина (H3-рецепторы), хемотаксису и высвобождению медиаторов воспаления (H4-рецепторы). Гепарин и, возможно, триптаза способствуют активации брадикинина, процессов фибринолиза и системы комплемента [62].

Хотя повышение гистамина приводит к аллергическим симптомам, но именно фактор активации тромбоцитов (PAF) связан с тяжестью анафилаксии, что было показано в исследованиях и на мышах, и на людях [63, 64].

По данным последних исследований, доказана ключевая роль в патогенезе анафилаксии тромбоцит-активирующего фактора (PAF) и ацетилгидролазы-фактора активации тромбоцитов (PAF-AH), поскольку их концентрация коррелирует с тяжестью анафилактических реакций. PAF снижает коронарный кровоток и сократительную способность миокарда, усиливает активацию нейтрофилов и эозинофилов, вызывает локальную и системную агрегацию тромбоцитов, а также периферическую вазодилатацию и тяжелую гипотензию, возможно, через индукцию NO [65].

Было показано, что вне анафилактической реакции у ребенка снижение или отсутствие экспрессии гена PLA2G7 (ген фактора активации тромбоцитов-ацетилгидролазы) и гена ACE (ген ангиотензинпревращающего фермента) является биомаркером перенесенной среднетяжелой/тяжелой пищевой анафилаксии и может быть предиктором возникновения тяжелых анафилактических реакций у детей группы риска [59].

Работы за рубежом и у нас в стране по генетике при пищевой аллергии по определению особенностей экспрессии генов, в частности PLA2G7 (ген фактора активации тромбоцитов-ацетилгидролазы), гена TGFB1 (ген трансформирующего ростового фактора, бета-1) и гена ACE (ген ангиотензинпревращающего фермента) позволяют устанавливать детей группы риска по пищевой анафилаксии и, возможно, могут быть в недалеком будущем внедрены в работу практикующего врача [59, 66, 67].

PAF выделяется не только тучными клетками и базофилами, но также другими типами клеток: макрофаги или нейтрофилы, которые вносят существенный вклад в альтернативные пути индукции анафилаксии. Маркеры активации нейтрофилов (миелопероксидаза) также были идентифицированы в периферической крови пациентов, которые находились в отделении неотложной помощи с анафилаксией от различных триггеров, включая продукты питания [68]. Доказательства активации были отмечены и в дендритных клетках [69]. Эти данные указывают на новую роль миелоидных клеток, включая нейтрофилы и моноциты, в развитии острой аллергической реакции на пищевые продукты.

В дополнение к активации миелоидных клеток обнаружено взаимодействие базофилов с тромбоцитами после стимуляции арахисом у аллергичных пациентов на арахис, но не у здоровых людей [70]. Таким образом, выявленная перекрестная связь между базофилами и тромбоцитами может быть еще одним новым механизмом, с помощью которого PAF может способствовать тяжести анафилаксии.

В последние годы некоторые авторы отмечают существенную роль в патогенезе пищевой аллергии регуляторной субстанции Т-клеток [70, 71], маркерным цитокином которой является трансформирующий фактор роста бета [71].

На сегодняшний день есть небольшое количество работ, посвященных изучению роли ангиотензинпревращающего фермента (ACE) в развитии симптомов и тяжести анафилаксии. Известно, что во время анафилаксии активируются компенсаторные механизмы, в частности ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Вследствие развития анафилаксии повышается секреция норадреналина из локальных симпатических нервных

окончаний, что может привести к аритмии и другим сердечно-сосудистым катастрофам [14].

Безусловно, практическую значимость и актуальность приобретут новые исследования по изучению глубоких механизмов патогенеза анафилаксии (роли Т-клеток, TLR, различных посредников: интерлейкинов, нейропептидов, гормонов в патологическом процессе), на результатах которых впоследствии будут строиться и разрабатываться новые терапевтические подходы по ведению пациентов с пищевой анафилаксией [72, 73, 74].

КЛИНИКА

Безусловно, ряд обстоятельств (возникновение реакции впервые, скрытый аллерген, неустановленный ранее аллерген) затрудняет постановку диагноза пищевой анафилаксии при первом эпизоде анафилактической реакции у детей раннего возраста [22]. Ребенок в силу возраста, как правило, не может описать жалобы и ощущения, выраженность проявлений. Кроме того, срыгивания, жидкий стул, кашель могут возникать и у практически здоровых детей, и их трудно соотносить с патологической реакцией при возникновении на аллерген впервые. Достаточно сложно заподозрить и задокументировать гипотензию у детей. А широкое распространение в домашних аптечках населения антигистаминных препаратов 1-го поколения у части детей может маскировать симптомы анафилаксии (вялость, сонливость, чрезмерное возбуждение) и не вызывать беспокойство родителей состоянием здоровья ребенка в силу уменьшения симптомов анафилаксии и стертости клинических проявлений (уменьшение зуда, выраженности высыпаний) [75].

Диагностика анафилаксии в значительной степени определяется знаниями врача о клинических проявлениях заболевания и наличием соответствующей настороженности. Необходимо заметить, что время от употребления пищевого продукта, содержащего аллерген, до клинической манифестации симптомов может сильно различаться у разных пациентов или широко варьировать у одного и того же пациента при повторных эпизодах анафилаксии [6, 12].

Учет возможности возникновения повторных эпизодов анафилаксии у пациента и реальность

фатальной/почти фатальной реакции при повторном эпизоде, принципиально важны для всей популяции, а тем более для каждого конкретного случая в детской практике. Так, дети с аллергией к арахису в раннем детстве с легкими и умеренными симптомами с возрастом страдают тяжелыми фатальными реакциями [76].

Анафилаксия представляет собой острую аллергическую реакцию, возникающую в течение секунд-минут (как правило, не позднее двух часов) после контакта с аллергеном. Бывает и молниеносное развитие анафилаксии. Причем чем раньше по времени возникают симптомы анафилаксии, тем больше вероятность ее тяжелого течения. При этом симптомы анафилаксии уменьшаются постепенно, зачастую проходя несколько волн ухудшения (через 1–72 часа) после начала реакции и следуя одна за другой в течение нескольких дней (редко недель). Такое повторное появление симптомов анафилаксии после их исчезновения носит название «двухфазная» или «бифазная анафилаксия» [77].

По мнению исследователей, занимающихся изучением анафилаксии, частота подобных бифазных реакций составляет 1–25% [78]. Риск развития бифазной анафилаксии у пациента выше, если во время начальной фазы ему потребовались высокие дозы адреналина, либо адреналин был введен поздно. Вероятность возникновения бифазной анафилаксии у детей может достигать 6% [79].

Анафилаксия может носить характер «продленной анафилаксии». Данное понятие введено для тех случаев, когда симптомы анафилаксии не угасают в течение длительного времени (от нескольких часов до нескольких суток или даже недель). Распространенность продленной анафилаксии неизвестна. Есть единичные данные, что она регистрируется у четверти больных [80].

В настоящее время введено понятие «кофакторная анафилаксия». В данном случае развитие симптомов анафилаксии зависит от нескольких факторов и их обязательного сочетания. Так, описаны случаи возникновения анафилаксии после употребления продуктов (например, рыбы или пшеницы) и последующей сильной физической нагрузкой [14, 38].

Точные данные о бифазной, продленной и кофакторной анафилаксии зачастую трудно полу-

чить в силу определенных сложностей сбора анамнеза и жалоб у маленького пациента.

Симптомы анафилаксии хорошо известны и затрагивают сразу несколько систем организма: отек гортани, крапивница, ангиоотек, обильная ринорея, стридор, бронхообструкция, одышка, рвота, абдоминальные боли, загрудинные боли, гипотензия, сердечная аритмия, коллапс и другие [76, 80].

В литературных источниках есть данные, что респираторные симптомы при пищевой анафилаксии отмечаются у 86% детей, кожные — у 96%, желудочно-кишечные — у 37%, сердечно-сосудистые — у 36% [59]. Тогда как в случае анафилактических реакций, не связанных с пищевыми аллергенами (лекарственная и инсектная аллергии), респираторные симптомы были отмечены в 78% случаев, кожные — в 80%, желудочно-кишечные — в 4,8%, сердечно-сосудистые — в 34% [14].

Первыми клиническими проявлениями пищевой анафилаксии у детей часто называются симптомы, возникающие в полости рта и глотке: металлический привкус, возникновение ощущения покалывания слизистой оболочки сходной с чувством выпитой минеральной воды с газом, зуд и отек губ, слизистой полости рта, зуд нёба и глотки. Дети первых лет жизни могут чесать язык, небо, переднюю поверхность шеи, наружный слуховой канал, прищелкивать языком, издавая необычные звуки [22].

Схожие симптомы возникают у пациентов с оральным аллергическим синдромом при поллинозе после употребления свежих овощей и фруктов, имеющих перекрестно-реагирующие компоненты с пыльцевыми аллергенами. Необходимо заметить, что если наряду с оральными симптомами появляются клинические проявления со стороны других органов и систем, то данный эпизод должен интерпретироваться как анафилактическая реакция [80].

Кожные проявления в виде генерализованной гиперемии, уртикарий, ангиоотека, эритематозных проявлений у части пациентов могут отсутствовать при тяжелых анафилактических реакциях [80].

Симптомы со стороны респираторного тракта при анафилактической реакции многообразны: выраженная ринорея, заложенность носа, ларингоспазм, чувство сдавления грудной клетки,

одышка, дисфония (обычно после плача), кашель, стридор, хрипы, диспноэ, апноэ, цианоз. У части пациентов могут быть проявления отека гортани — изменение голоса, дисфония, «сухой стаккато», лающий кашель, дисфагия [22]. Установлено, что тяжелый отек верхних дыхательных путей возникает редко, однако он может быть причиной летального исхода при анафилаксии [81].

Гастроинтестинальные симптомы в эпизод анафилаксии проявляются в виде тошноты, рвоты, колик, диареи и часто следуют за первыми проявлениями со стороны полости рта. Рвотные массы нередко содержат тягучую слизь, могут возникать молниеносно [80].

При вовлечении в анафилактическую реакцию сердечно-сосудистой системы у пациентов отмечаются чувство слабости, сердцебиение, гипотензия, нитевидный пульс, аритмия, потливость, бледность, чувства жара и страх смерти. Снижение объема внутрисосудистой жидкости, вазодилатация и миокардиальная дисфункция могут приводить к развитию гипотензии, аритмии сердца и потере сознания [23]. Необходимо еще раз заметить, что гипотензия относится к редко документированным симптомам анафилаксии у детей раннего возраста, а первым признаком гипотонии у детей может быть нарастающая тахикардия [82].

Симптомы со стороны центральной нервной системы включают в себя острую потерю чувствительности, спутанность сознания, сонливость, головокружение, судороги, кому. Тяжелые проявления анафилаксии могут сопровождаться вторичными постгипоксическими осложнениями в виде нарушения функций миокарда, головного мозга, легких, почек, кишечника [75].

Исходя из вышесказанного, принципиальное значение приобретают клинические критерии диагностики анафилаксии, которые были обсуждены и изложены в последних согласительных документах Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии и Российских рекомендациях по анафилаксии [6, 8, 14, 83], из которых следует, что анафилаксия высоковероятна при наличии одного из трех перечисленных критериев:

1. Острая реакция (минуты-часы), вовлекающая кожу и/или слизистые (например, генерализованная крапивница, зуд, приливы, отек губ или языка) и имеющая хотя бы один из следующих критериев: респираторные симптомы (напри-

мер, диспноэ, бронхоспазм, стридор, гипоксия), кардиоваскулярные симптомы (например, гипотензия, коллапс).

2. Два или более из нижеперечисленного происходит сразу (минуты-часы) после воздействия вероятного аллергена:
 - вовлечение кожи или слизистой (крапивница, зуд, приливы, отек губ или языка);
 - респираторные симптомы (диспноэ, бронхоспазм, стридор, гипоксия);
 - кардиоваскулярные симптомы (гипотензия, коллапс);
 - персистирующие желудочно-кишечные симптомы (острая боль в животе, рвота).
3. Гипотензия после воздействия известного аллергена (в течение минут-часов). Гипотензия для детей определяется как систолическое артериальное давление:
 - <70 мм рт. ст. — у детей от 1 мес. до 1 года;
 - <70 мм рт. ст. + (2 x возраст) — от 1 года до 10 лет;
 - <90 мм рт. ст. — от 11 до 17 лет.

При разработке представленных выше диагностических критериев анафилаксии учитывалось отсутствие признака, обеспечивающего 100% чувствительность и специфичность диагноза. Однако использование предложенных симптомов предполагает охват более 95% случаев заболевания. Так как при анафилактических реакциях более чем в 80% всех случаев вовлечена кожа, то ее поражение служит одним из ключевых критериев. При этом следует помнить, что у 20% детей с пищевой анафилаксией кожные покровы не поражаются [10].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика IgE-зависимой анафилаксии базируется на использовании традиционных для аллергологии методов исследования [83].

- Сбор подробного анамнеза у пациента (особенно аллергологического).
- Оценка клинических симптомов (см. выше).
- Диагностические тесты *in vivo* проводятся через 4 недели после эпизода анафилаксии (ведение дневника, прик-тесты, провокационные тесты с пищевыми продуктами).
- Лабораторные тесты *in vitro* (определение базового уровня триптазы сыворотки крови, уровня гистамина плазмы крови, его метаболитов в моче, специфических IgE).

Всем детям с подозрением на анафилаксию, вызванную пищевыми продуктами, должно проводиться аллергологическое обследование в аллергологических отделениях или клиниках, имеющих опыт ведения таких больных [8]. Известно, что в случае пищевой аллергии убедительным для диагностики является применение элиминационной диеты. Между тем положительный эффект на нее, а затем провокационный тест/проба клинически хорошо виден(а) у пациента с atopическим дерматитом, имеющим сенсibilизацию к пищевым аллергенам, и практически не подлежит врачебной оценке у детей с пищевой анафилаксией. Кроме того, проведение провокационной пробы может быть чревато тяжелыми последствиями для здоровья пациента, перенесшего ранее эпизод пищевой анафилаксии.

Количественные измерения уровня IgE к ключевым компонентам могут идентифицировать пациентов с аллергическим фенотипом риска тяжести пищевой аллергии и развития анафилаксии. Компонентная диагностика (Immuno CAP, ISAC) вместо цельных пищевых экстрактов использует для измерения специфического IgE рекомбинантные или нативные очищенные компоненты аллергенов (аллергенные молекулы) [84]. В течение нескольких лет данная диагностика была успешно внедрена в практическое здравоохранение с целью улучшения специфичности диагностики и, как в случаях с пищевой анафилаксией, для получения лучшего прогноза клинического фенотипа. В настоящее время имеется потребность в дополнительных исследованиях с целью достижения консенсуса по оптимальным значениям уровня IgE для выявления групп риска [85].

В ряде случаев для подтверждения клинического диагноза анафилаксии могут быть также полезны лабораторные тесты [13], однако имеющиеся технологические и методические трудности усложняют диагностику. Важно знать, что необходимо оценивать уровень гистамина и общей триптазы в крови в течение 1–3 часов после появления симптомов. Нужно иметь в виду, что следует обследовать на триптазу повторить, так как более эффективно исследование в динамике. Необходимо также помнить, что эти показатели не обладают высокой специфичностью и чувствительностью. Были попытки использовать измере-

ние уровня триптазы как свидетельство дегрануляции тучных клеток, возникающей при анафилаксии, но позднее установлено, что даже если взятие крови проведено в оптимальное время, уровень триптазы редко значительно увеличивается в случае анафилаксии, вызванной пищевыми продуктами. Поэтому в настоящее время определение уровня триптазы при пищевой анафилаксии считается малоинформативным. Вместе с тем при подозрении на анафилаксию желательнее провести забор крови и в дальнейшем определить уровень «зрелой» бета-триптазы, как более информативный маркер дегрануляции тучных клеток, чем тест на общую триптазу [13].

Информативность определения концентрации гистамина в плазме или N-метилгистамина в моче как маркера анафилаксии до настоящего времени не ясна.

Другие потенциальные маркеры дегрануляции тучных клеток и базофилов, такие как, карбокси-пептидаза А3, химаза и PAF, находятся в процессе изучения.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальный диагноз анафилаксии у детей следует проводить с теми заболеваниями, для которых характерны схожие симптомы [8]. Аналогичные проявления со стороны кожных покровов возникают при крапивнице/ангиоотеке, мастоцитозе; респираторного тракта — при аспирации инородного тела, ларингоотеке, пороках развития, бронхиальной астме; желудочно-кишечного тракта — при пилоростенозе, инвагинации, инфекционном гастроэнтерите; центральной нервной системы — при эпилепсии, инсульте, отравлении; сердечно-сосудистой системы — при аритмии, вазовагальных приступах. Следует помнить, что на арахис и орехи деревьев приходится треть всех случаев аспираций инородного тела, что в значительной степени осложняет дифференциальную диагностику с анафилаксией на арахис и орехи.

На практике чаще всего при проведении дифференциальной диагностики анафилаксии включают: геморрагический, кардиогенный, эндотоксический шок; острую сердечно-сосудистую недостаточность; инфаркт миокарда; сердечную аритмию; обмороки; тромбоэмболию легочной артерии; эпилепсию, судорожный синдром, истерию; солнечные и тепловые удары; гипоглике-

мию; гиповолемию; передозировку лекарственных средств; аспирацию пищи или другого инородного тела; генерализованную холодовую крапивницу; «приливные реакции» при карциноидном или постменопаузальном синдромах; системный мастоцитоз; синдром дисфункции голосовых связок; синдром Мюнхгаузена; наследственный ангионевротический отек; вазовагальный коллапс (обморок, развивающийся у пациента после инъекций или других болезненных манипуляций и проявляющийся слабым пульсом, бледностью кожных покровов, выраженным потоотделением, тошнотой, при этом чаще всего артериальное давление бывает нормальным, а зуд кожи, крапивница, ангиоотек, тахикардия, затруднение дыхания отсутствуют) [3].

Достаточно трудно проводить диагностику, когда анафилаксия развилась без видимой причины. Такую идиопатическую анафилаксию диагностируют в тех случаях, когда на основании анамнеза болезни, результатов кожных проб и тестов *in vitro* (определение специфических IgE-антител в сыворотке крови, лучше в комбинации с клеточными реакциями) не удается обнаружить причину развития анафилаксии. В этой ситуации также следует исключить системный мастоцитоз. При необъяснимой анафилаксии или анафилаксии, сопровождающейся тяжелыми сердечно-сосудистыми симптомами (гипотензия и обмороки при отсутствии крапивницы), также следует заподозрить наличие клональных расстройств тучных клеток. У больных с не диагностированным мастоцитозом могут быть указания в анамнезе на необычные ощущения, возникающие после воздействия тепла (горячий душ) или приема алкоголя, которые активируют тучные клетки, а также необъяснимые переломы. Идиопатическая рецидивирующая анафилаксия может сопровождать вялотекущий (индолентный) мастоцитоз, при котором кожные проявления могут отсутствовать [3].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение анафилаксии у детей раннего возраста основано на эмпирических подходах к терапии, показавшей свою эффективность у детей старшей возрастной группы и у взрослых. К лекарственным препаратам, клиническая эффективность которых доказана при анафилаксии, рекомен-

дуются адреналин, селективные агонисты β_2 -адренорецепторов, глюкокортикостероиды [86].

Адреналин является препаратом первой линии помощи, однако не только в России, но и в других странах не всегда терапию анафилаксии начинают с него [86, 87], что является ошибкой в оказании первой помощи при пищевой анафилаксии. Механизм работы адреналина при анафилактической реакции заключается в следующем: за счет своего α -адренергического эффекта адреналин вызывает увеличение сопротивления периферических сосудов, также повышая артериальное давление и перфузию коронарных артерий. В то же время он купирует отек и крапивницу. β_1 -адренергический эффект повышает ЧСС, а β_2 -адренергический эффект приводит к расширению бронхов и уменьшению выбросов медиаторов воспаления [88]. Адреналин должен быть введен немедленно при подозрении на анафилаксию внутримышечно в дозе 0,01 мг/кг раствор 1:1000 (1 мг/мл), максимальная доза у детей — 0,3 мг. Данная доза полностью основана на эмпирическом подходе, а не на проспективных клинико-фармакологических исследованиях [89].

При отсутствии эффекта от первой дозы через 5–10 минут необходимо ввести адреналин повторно. Учитывая, что при внутримышечном введении адреналин распадается через 30 минут, третья доза может быть введена по истечении данного срока при отсутствии положительной динамики от первых двух доз. Поскольку в стрессовой ситуации правильно и своевременно набрать необходимую дозу адреналина из ампулы затруднительно даже обученным людям, не говоря уже о несвязанных с медициной лицах, во многих странах мира адреналин доступен в виде аутоинжекторов (шприц-ручек). Поскольку большинство детей раннего возраста имеют массу тела менее 15 кг, то доза аутоинжектора для маленьких детей 0,15 мг/шприц-доза. Для детей старшего возраста — 0,3 мг/шприц-доза [90]. К сожалению, в России аутоинжекторы до сих пор не зарегистрированы, что серьезно осложняет оказание неотложной помощи детям [13].

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

того, такое возможно при использовании препарата при неправильном диагнозе или синдроме пустой полый вены *vena cava/empty ventricle*, который развивается при вертикализации больного, находящегося в состоянии шока, при этом давление в полый вене снижается, и в течение нескольких секунд адреналин не циркулирует в организме больного [87].

При внутривенном введении адреналина необходим точный расчет дозы препарата, а также контроль скорости инфузии. Врачом может быть заподозрена передозировка препарата в случае появления бледности, тремора, кашля и нарушения дыхания (отек легких) у пациента [82].

В дополнение к адреналину при первой же возможности необходимо обеспечить пациенту доступ кислорода, желательна со скоростью 6–8 л/мин, а также следить за оксигенацией крови при помощи пульсоксиметрии [3]. Кроме того, необходим контроль проходимости дыхательных путей. Должна быть установлена и поддерживаться внутривенная катетеризация.

Агонисты β_2 -адренорецепторов не дают сосудосуживающего эффекта и не уменьшают отек слизистых, однако бронхорасширяющие препараты могут быть использованы ингаляционно как вспомогательные средства для купирования бронхоспазма у тех пациентов, у которых он не купировался после введения адреналина.

Глюкокортикостероидные препараты (ГКС) также не являются препаратами выбора при анафилаксии, а могут быть дополнением к адреналину. ГКС-препараты могут помочь предотвратить развитие бифазной анафилаксии и сократить продолжительность симптомов. Имеются наблюдения ведущих специалистов, что ГКС не оказывают быстрого воздействия на обструкцию верхних или нижних дыхательных путей, снижение давления и другие проявления анафилаксии [91]. Однако, по мнению других специалистов, применение системных ГКС у пациентов с бронхиальной астмой приводило к улучшению самочувствия [92].

H1-антигистаминные препараты могут облегчить кожные проявления (зуд, крапивницу, ангиоотек), между тем следует помнить, что H1-антигистаминные препараты применяются после адреналина после стабилизации давления. Данные препараты являются препаратами второй очереди и не могут служить заменой адреналину. Кроме того,

многие из H1-антигистаминных препаратов первого поколения, обладая седацией, могут существенно усложнить диагностику анафилаксии. Кроме того, применение этих лекарственных средств может привести к остановке дыхания у детей раннего возраста [93].

Всем детям в случае анафилаксии и с подозрением на анафилаксию необходима госпитализация с целью неотложной терапии и мониторинга симптомов не менее чем в течение суток [76] в связи с возможностью развития бифазных проявлений.

К основным причинам фатальных исходов при анафилаксии относятся: сосудистая недостаточность, тромбозы сосудов, инсульты, кровоизлияния в надпочечники, асфиксия, гипотензивная анафилаксия, обструкция верхних/нижних дыхательных путей, плохо контролируемая бронхиальная астма [2]. Нельзя не отметить, что поздно введенный адреналин, так же как и недостаточная доза адреналина, могут быть причиной развития фатальных симптомов [12].

ПРОГНОЗ АНАФИЛАКСИИ

Тяжесть реакции на пищевой аллерген невозможно предсказать, исходя из клиники предыдущих эпизодов, что обусловлено особенностями каждого нового случая анафилаксии (количество съеденного пищевого продукта, скорость абсорбции и переваривания пищи, воздействие провоцирующих факторов, соматическое состояние здоровья ребенка на конкретный временной период, прием лекарственных препаратов до эпизода и после эпизода анафилаксии) [94, 95].

Между тем в настоящее время известны факторы развития и риска тяжелых эпизодов анафилаксии [96, 97]. Так, наличие в анамнезе у ребенка атопических заболеваний является фактором риска возникновения анафилаксии, так же как и отягощенная наследственность по атопическим заболеваниям [98]. Кроме того, если ребенок переносил уже ранее эпизод анафилаксии, то вероятность повторения подобного эпизода велика [20, 97].

Тяжелые жизнеугрожающие/фатальные анафилактические реакции часто ассоциированы у детей с наличием у них бронхиальной астмы [20]. Причем риск фатального исхода резко возрастает в случае тех пациентов, у кого астма находится под плохим контролем [99].

По мнению ведущих специалистов, к факторам риска стоит отнести подростковый возраст. Дети в этот возрастной период перестают следовать наставлениям и рекомендациям взрослых, в связи с чем вероятность употребления ими в пищу продукта, вызывающего аллергию, возрастает многократно [8]. В одном из исследований установлен повышенный риск развития анафилаксии при проведении пероральной иммунотерапии пищевыми аллергенами из-за недостаточной приверженности подростков к базисной терапии, нарушения протокола иммунотерапии, несвоевременного обращения за помощью при ухудшении состояния [100].

К неблагоприятным факторам, предрасполагающим к развитию фатальной/почти фатальной анафилаксии, относятся также наличие у больного сопутствующей пигментной крапивницы/системного мастоцитоза, как при манифестных проявлениях, так и при бессимптомном течении [101, 102].

Физическая нагрузка, этанол, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), острые инфекции, стресс могут уменьшить пороговую дозу аллергена для развития анафилактической реакции, а также усилить риск анафилаксии у пациентов с низким или пограничным уровнем сенсибилизации [103, 104, 105].

Кроме того, быстрое возникновение симптомов, задержка с введением адреналина и недостаточный эффект от начальной терапии, двухфазная или продленная анафилаксия, высокая степень гиперчувствительности (симптомы возникают при употреблении минимальных или следовых количеств продукта), наличие в прошлом тяжелых аллергических реакций, появление симптоматики со стороны сразу нескольких «шоковых» органов также могут сыграть решающую роль в фатальном исходе аллергической реакции [12].

Установлено, что некоторые аллергены сами по себе (например, орехи, арахис, куриное яйцо) с большой степенью вероятности вызывают более тяжелые жизнеугрожающие реакции, чем другие пищевые триггеры [8].

Следует заметить, что дети с IgE-зависимыми заболеваниями, а также пациенты со *spina bifida* или дети, перенесшие оперативные вмешательства, находятся в группе риска по развитию анафилаксии на латекс [3, 106].

ПРОФИЛАКТИКА

Важная задача настоящего времени — изучение механизмов формирования толерантности к пищевым аллергенам [107, 108]. Ранее уже было показано, что у пациентов с персистирующей аллергией к молочным протеинам формирование толерантности будет зависеть не только от степени сенсибилизации к белкам молока, но и от тяжести проявлений атопического дерматита и сенсибилизации к другим пищевым и ингаляционным аллергенам [109]. Значит, возможность появления повторных эпизодов анафилаксии будет зависеть от скорости формирования толерантности к пищевому аллергену, вызвавшему анафилактическую реакцию: чем быстрее сформируется толерантность, тем меньше вероятность повторных реакций.

Успешное оказание помощи детям с анафилаксией, вызванной пищевыми продуктами, возможно только при наличии соответствующей врачебной настороженности на местах, а также должного отношения к данной проблеме всех взрослых, окружающих ребенка.

В семьях, чьи дети перенесли эпизод анафилаксии, для снижения вероятности развития повторного случая, вызванного пищевыми продуктами, родителям рекомендуется использовать список «разрешенных» продуктов, минимизировать употребление полуфабрикатов из многокомпонентных продуктов, внимательно читать их маркировку. Взрослым следует быть осведомленными об особенностях маркировки. Так, куриное яйцо может скрываться под названием «сухой яичный порошок», а аллергены коровьего молока — «сыворожка, молочные протеины, сывороточные белки» и другие [110]. Эта мера особенно актуальна в связи с отсутствием в России четких законов, контролирующих деятельность производителей пищевых продуктов [111].

При нахождении в стационаре, детском коллективе (школа/детский сад) ребенка с анафилаксией в анамнезе также требуется жесткий контроль пищевого рациона, обучение необходимым знаниям по первой помощи при анафилаксии медицинского персонала и педагогов, разработка плана экстренных действий конкретного учреждения, тренировка сотрудников навыкам введения адреналина. Медицинский персонал и педагоги в данном случае должны иметь необходимые лекарственные средства.

Особую практическую значимость и актуальность приобретут новые знания, полученные в ходе медицинских исследований по уточнению особенностей течения клинических симптомов пищевой анафилаксии в разные возрастные периоды, по изучению иммунологических механизмов разви-

тия повторных эпизодов и появлению предикторов развития толерантности, которые в дальнейшем помогут врачам на ранних этапах болезни дифференцировать данную патологию и сократить количество острых эпизодов пищевой анафилаксии у детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Johansson S.G., et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. // *J. Allergy Clin Immunol.* 2004. Vol. 113. № 5. P. 832–836.
2. Muraro A., Roberts G., Worm M. et al. *Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology.* // *Allergy.* 2014. № 69. P. 1026–1045.
3. Simons F.E.R., Arduzzo L.R.F., Bilo M.B. et al. *World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis* // *World Allergy Organ. J.* 2011. № 2. P. 13–37.
4. Simons F.E.R., Arduzzo L.R.F., Bilo M.B. et al. 2012 Update: *World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis* // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012. № 12. P. 389–399.
5. Simons F.E.R., Arduzzo L.R.F., Dimov V. et al. *World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base* // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013. Vol. 162. № 3. P. 193–204.
6. Simons F.E.R., Ebisawa M., Sanchez-Borges M. et al. 2015 Update of the evidence base: *World Allergy Organization anaphylaxis guidelines* // *World Allergy Organ. J.* 2015. Vol. 8. № 1. P. 32–38.
7. Khodoun M.V., Strait R., Armstrong L. et al. *Identification of markers that distinguish IgE- from IgG-mediated anaphylaxis* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. № 108. P. 1241–1248.
8. Muraro A. et al. *The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology* // *Allergy.* 2007. Vol. 62. № 8. P. 857–871.
9. *Аллергология и иммунология: нац. рук. / ред. Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 656 с.*
10. Sampson H.A., Munoz-Furlong A., Campbell R.L. et al. *Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium* // *J. Allergy Clin Immunol.* 2006. № 117. P. 391–397.
11. Jerschow E., Lin R.Y., Scaperotti M.M. et al. *Fatal anaphylaxis in the United States, 1999–2010: Temporal patterns and demographic associations* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. № 134. P. 1318–1328.
12. Muraro A., Roberts G., Worm M. et al. *Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology* // *Allergy.* 2014. № 69. P. 1026–1045.
13. Фомина Д.С., Горячкина Л.А. *Анафилаксия — диагностика и лечение: учебное пособие/ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования».* — М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017. — 95 с.
14. *Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Translating knowledge into clinical practice.* EAACI. 2014. — 276 p.
15. Simons F.E., Sampson H.A. *Anaphylaxis epidemic: factor fiction?* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. 122. P. 1166–1168.
16. Luvik M., Namork E., Fjæste C., Egeas E. *The Norwegian National Reporting System and Register of Severe Allergic Reactions to Food* // *Norsk Epidemiologi* 2004. 14. P. 155–160.
17. Sicherer S.H. and H.A. Sampson. *Food allergy* // *J. Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 125 (2 Suppl 2). P. 116–125.
18. Rance F., Kanny G., Dutau G., Moneret-Vautrin D.A. *Food hypersensitivity in children: Clinical aspects and distribution of allergen* // *Pediatr. Allergy Immunol.* 1999. 10. P. 33–38.
19. Bohlke K., Davis R.L., DeStefano F., Marcy S.M., Braun M.M., Thompson R.S. *Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004 Mar. Vol. 113 № 3. P. 536–542.

20. Macdougall C., Cant A., Colver A. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland // *Archiv Dis Childh.* 2002. P. 236–239.
21. Young M.C. General treatment of anaphylaxis. In: D.Y.M. Leung, H.A. Sampson, R.S. Geha, S.J. Szeffler (eds.). *Pediatric allergy principles and practice.* St Louis (MO): Mosby, Inc 2003. P. 643–654.
22. Simons F., Peterson S., Black C.D. Epinephrine dispensing patterns for an out of hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis // *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 647–651.
23. Brown A.F., D. McKinnon, and K. Chu. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001. Vol. 108. № 5. P. 861–866.
24. Järvinen K.M., Sicherer S.H., Sampson H.A., Nowak-Wegrzyn A. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. 122. P. 133–138.
25. Alberse R.K. Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immune.* (2000) 106: 228–238.
26. Johansson S.G., et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003 // *J. Allergy Clin Immunol.* 2004. Vol. 113, № 5. P. 832–836.
27. Lehrer S.B., Ayuso R., Reese G. Current understanding of food allergens // *Ann. NY Acad. Sci.* 2002. Vol. 964. P. 69–85.
28. Monti G., Marinaro L., Libanore V. et al. Anaphylaxis due to fish hypersensitivity in an exclusively breast-fed infant // *Acta Paediat.* 2006. 2. P. 15–22.
29. Bertuzzi Z, Coco RR, Muraro A, Nowak-Wegrzyn A. Contribution of molecular allergen analysis to the diagnosis of milk Allergy // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2017. 17. P. 46.
30. Hochwaliner H., Schulmeister U., Swoboda I., Spitrauer S., Valenta R. Cow's milk allergy. From allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention // *Methods.* 2014 Mar. 1. Vol 66. № 1. P. 22–33.
31. Remington B.C., Westerhout J., Campbell D.E., Turner P.J. Minimal effect of intensive heating of chicken eggs and cow's milk in the food matrix on the threshold dose distribution curves // *Allergy.* 2017. 72. P. 1806–1809.
32. Ehn B.M., Ekstrand B., Bengtsson U., Ahlstedt S. Modification of IgE binding during heat processing of the cow's milk allergen beta-lactoglobulin // *J. Agric. Food Chem.* 2004. Vol. 52. № 5. P. 1398–1403.
33. Caubet J.C., Lin J., Ahrens B., Gimenez G., Bardina L., Niggemann B. etc. Natural development of tolerance in children with allergies to cow's milk: binding of IgE and IgG4 epitopes // *Allergy.* 2017. 72. P. 1677–1685.
34. Calvani M., Arasi S., Bianchi A., Caymmi D'uomo B., Donde A. etc. Is it possible to make a diagnosis of Allergy to raw, heated and baked eggs in children using slicers? Systematic review // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015. 26. P. 509–521.
35. Petrosino M.I. et al. Usefulness of molecular diagnosis in egg allergic children. // *Arch Med Sci* 2018. Vol. 14. № 1. P. 132–137.
36. Lin H.Y., Shyur S.D., Fu J.L., Lai Y.C., Lin J.S. Fish induced anaphylactic reaction: report of one case // *Allergy.* 1998. Vol. 39. № 3. P. 200–202.
37. Armentia A. Anaphylaxis caused by hidden soybean allergens in pillows // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. 13. P. 228–230.
38. Matsuo H., Morita E., Tatham A.S., Morimoto K., Horikawa T., Osuna H., Ikezawa Z., Kaneko S., Kohno K., Dekio S. Identification of the IgE-binding epitope in omega-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. № 13. P. 12135–12140.
39. Shadick N.A., Liang M.H., Partridge A.J. et al. The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. 104. P. 123–127.
40. Dalal I., Binson I., Levine A. et al. The pattern of sesame sensitivity among infants and children // *Pediatr Allergy Immunol.* 2003. 14. P. 312–316.
41. Roberts J.R., Gerstner T.V., Grewar D.A. et al. Allergy to caribou and seal meats in Inuit children: a report of three cases // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. 117. P. 42–46.
42. Ballardini N., Nopp A. Anaphylactic Reaction to Novel Foods: case Report of a Child with Severe Crocodile Meat Allergy // *Pediatrics.* 2017. Vol. 139. № 4. P. 5–7.
43. Moriyama T. Diversity of food allergy // *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo).* 2015. 61. P. 106–108.
44. Price A., Ramachandran S., Smith G.P., Stevenson M.L., Pomeranz M.K., Cohen D.E. Oral allergy syndrome (Pollen-food allergy syndrome) // *Dermatitis.* 2015. 26. P. 78–88.

45. Díaz-Perales A., Sanz M.L., García-Casado G., Sánchez-Monge R., García-Selles F.J., Lombardero M., Polo F., Gamboa P.M., Barber D., Salcedo G. Recombinant Pru p 3 and natural Pru p 3, a major peach allergen, show equivalent immunologic reactivity: a new tool for the diagnosis of fruit allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. Vol. 111. № 3. P. 628–633.
46. Martinez A., Asturias J.A., Monteseirin J., Moreno V., Garcia-Cubillana A., Hernandez M., de la Calle A., Sanchez-Hernandez C., Perez-Formoso J.L., Conde J. The allergenic relevance of profilin (Ole e 2) from *Olea europaea* pollen // *Allergy.* 2002. 57 Suppl 71. P. 17–23.
47. Menz G., Dolecek C., Schonheit-Kenn U., Ferreira F., Moser M., Schneider T., Suter M., Boltz-Nitulescu G., Ebner C., Kraft D., Valenta R. Serological and skin-test diagnosis of birch pollen allergy with recombinant Bet v I, the major birch pollen allergen. // *Clin Exp Allergy* 1996; 26(1): 50–60.
48. Hoffmann-Sommergruber K. Pathogenesis-related (PR)-proteins identified as allergens // *Biochemical Society Transactions.* 2002. 30 (Pt 6). P. 930–935.
49. Werfel T., Asero R., Ballmer-Weber B.K., Beyer K., Enrique E., Knulst A.C. et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens // *Allergy.* 2015. 70. P. 1079–1090.
50. Guillet M.H., Guillet G. Food urticaria in children. Review of 51 cases. [French] // *Allerg Immunol (Paris).* 1993. Vol. 25, № 8. P. 333–338.
51. Maeda N., Inomata N., Morita A., Kirino M., Moriyama T., Ikezawa Z. Anaphylaxis due to peach with negative ImmunoCAP result to peach allergens, including rPru p 1, rPru p 3, AND rPru p 4: A report of two cases. [Japanese] // *Alerugi.* 2009. Vol. 58. № 2. 140–147.
52. Eriksson N.E. Food sensitivity reported by patients with asthma and hay fever. A relationship between food sensitivity and birch pollen-allergy and between food sensitivity and acetylsalicylic acid intolerance // *Allergy.* 1978. Vol. 33. № 4. P. 189–196.
53. Asero R., Mistrello G., Amato S., Roncarolo D., Martinelli A., Zaccarini M. Peach fuzz contains large amounts of lipid transfer protein: is this the cause of the high prevalence of sensitization to LTP in Mediterranean countries? // *Allerg. Immunol. (Paris)* 2006. Vol. 38(4): 118–121.
54. Asero R., Amato S., Alfieri B., Folloni S., Mistrello G. Rice: Another potential cause of food allergy in patients sensitized to lipid transfer protein // *Int Arc Allergy Immunol.* 2006. Vol. 143. № 1. P. 69–74.
55. Asero R., Mistrello G., Roncarolo D., de Vries S.C., Gautier M.F., Ciurana C.L., Verbeek E., Mohammadi T., Knul-Brettlova V., Akkerdaas J.H., Bulder I., Aalberse R.C., van Ree R. Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion // *Int. Arch. Allergy. Immunol.* 2000. Vol. 122. № 1. P. 20–32.
56. Brehler R., Theissen U., Mohr C., Luger T. «Latex-fruit syndrome»: frequency of cross-reacting IgE antibodies // *Allergy.* 1997. Vol. 52, №4. P. 404–410.
57. Barral P., Batanero E., Palomares O., Quiralte J., Villalba M., Rodriguez R. A major allergen from pollen defines a novel family of plant proteins and shows intra- and interspecies [correction of interspecies] cross-reactivity // *J. Immunol.* 2004. Vol. 172, № 6. P. 3644–3651.
58. Chiang W.C. et al. Anaphylaxis to cow's milk formula containing short-chain galacto-oligosaccharide // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. 130. P. 1361–1367.
59. Есакова Н.В. Клинико-иммунологические маркеры пищевой анафилаксии у детей. Автореф. на соиск. учен. степени к.м.н. М., 2014. — 26 с.
60. Larsen L.F., Juel-Berg N., Hansen K.S., Claire Mills E.N., van Ree R., Poulsen L.K., etc. a Comparative study on testing the activation of basophil, assay of histamine release, and passive assay of histamine release sensitization in the diagnosis of peanut Allergy // *Allergy.* 2018. 73. P. 137–144.
61. Tordesillas L., Berlin M.C., Sampson H.A. Immunology of food Allergy // *Immunity.* 2017. 47. P. 32–50.
62. Renz H., Allen K.J., Sicherer S.H., Sampson H.A., Black G., Beyer K., etc. Food Allergy // *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018. 4. P. 17098–17102.
63. Arias K., Baig M., Colangelo M. et al. Concurrent blockade of platelet-activating factor and histamine prevents life-threatening peanut-induced anaphylactic reactions // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. 124. 307–314.

64. Vadas P., Gold M., Perelman B. et al. Platelet - activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis // *N. Engl. J. Med.* 2008. 4. P. 35828–35835.
65. Vadas P., Perelman B. and Liss G. Platelet- activating factor, histamine and tryptase levels in human anaphylaxis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. 131. P. 144–149.
66. Carter K.A., Freesmeyer Guerrero P.A. Genetics of food Allergy // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2018. 18. P. 2–12.
67. Krogulska A., Borowiec M., Polakowska E., Dynowski J., Młynarski W., Wasowska-Królikowska K. FOXP3, IL-10 and TGF-beta gene expression in children with IgE-dependent food Allergy // *J. Clin. Immunol.* 2011. 31. P. 205–215.
68. Francis A., Bosio E., Stone S.F. et al. Neutrophil activation during acute human anaphylaxis: analysis of MPO and sCD62L // *Clin. Exp. Allergy.* 2017. 47. P. 361–370.
69. Tordesillas L., Mondoulet L., Blazquez A.B. et al. Mass cytometry profiling the response of basophils and the complete peripheral blood compartment to peanut // *J. Allergy Clin Immunol.* 2016. 139. P. 189–201.
70. Dang T.D., Allen K.J., Martino D. Kaplin J.J., Licciardi P.V., Tang M.L. In children with food allergies, the regulatory reactions of T cells after exposure to the allergen in vivo are impaired // *Pediatr Allergy Immunol.* 2016. 27. P. 35–44.
71. Carrier Y., Yuan J., Kuchroo V.K., Weiner H.L. Th3 cells in peripheral tolerance. Induction of Foxp3-positive regulatory T cells by Th3 cells derived from TGF-beta t cells in transgenic mice // *J. Immunol.* 2007. 178. P. 179–185.
72. Suzuki H., Sekine S., Kataoka K., Pascual D.W., Maddaloni M., Kobayashi R., etc. Ovalbumin-protein sigma 1 m-cell targeting facilitates oral tolerance with reduction of antigen-specific CD4+ T cells // *Gastroenterology.* 2008. 135. P. 917–925.
73. Curotto de Lafaille M.A., Kutchukhidze N., Shen S., Ding Y., Yee H., Lafaille J.J. Adaptive Foxp3 + regulatory T-cell-dependent and independent control of allergic inflammation // *Immunity* 2008. 29. P. 114–126
74. Palladino C., Net M.S., Bublik M., Schreiner M., Humeniuk P., Gschwandtner M., etc. The Lipids of peanut shows potential adjuvanticity by triggering a proinflammatory response in human keratinocytes // *Allergy.* 2018. 73. P. 1746–1749.
75. Simons F.E.R., Chad Z.H., Gold M. Anaphylaxis in children: real-time reporting from a national network // *Allergy Clin. Immunol.* 2004. Suppl 1. P. 242–244.
76. Sampson H. Anaphylaxis and Emergency Treatment // *Pediatrics.* 2003. 111. P. 1601–1608.
77. Ellis A.K., Day J.H. Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007. Vol. 98. № 1. 64–69.
78. Ellis A. Biphasic Anaphylaxis: A Review of the Incidence, Characteristics and Predictors // *Open Allergy J.* 2010. 3. P. 24–28.
79. Lee J.M., Greenes D.S. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics // *Pediatrics.* 2000. 106. P. 762–766.
80. Sampson H.A., Mendelson L.M., Rosen J.P. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 327. 6. P. 380–384.
81. Pumphrey R.S., Roberts I.S. Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions // *J. Clin. Pathol.* 2000. 53. P. 273–276.
82. Simons F.E.R. First-aid treatment of anaphylaxis to food: focus on epinephrine // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. 113. P. 837–844.
83. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анафилаксии, анафилактического шока. М., 2018.
84. Aalberse R.K. Structural biology of allergens // *J. Allergy Clin Immune.* 2000. 106. P. 228–238.
85. Kim F. et al. Diagnostic accuracy, risk assessment, and cost- effectiveness of component-resolved diagnostics for food allergy: a systematic review // *Allergy.* 2018. Jan 10. 3. P. 6–13.
86. Simons F.E.R., Sampson H.A. Anaphylaxis: Unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years) // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. 135. P. 1125–1131.
87. Soar J. et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions-guidelines for healthcare providers // *Resuscitation,* 2008, Vol. 77, № 2. P. 157–169.

88. Gu X., F.E. Simons, and K.J. Simons. Epinephrine absorption after different routes of administration in an animal model. *Biopharm Drug Dispos*, 1999. 20 (8), p. 401–405.
89. Brown S.G., Mullins R.J., Gold M.S., *Anaphylaxis: diagnosis and management* // *Med. J. Aust*, 2006. Vol. 185. № 5. P. 283–289.
90. Simons F.E. et al. Epinephrine for the out-of-hospital (first-aid) treatment of anaphylaxis in infants: is the ampule/syringe/needle method practical? // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001. Vol. 108. № 6. P. 1040–1044.
91. Simons F. *Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment.* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. 124. P. 625–636.
92. Smith M. et al. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003(2). P. CD002886.
93. Sheikh A., Broek V.M., Brown S.G.A., Simons F.E.R. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. 1: CD006160.
94. Bøgh K.L., Madsen C.B. Food allergens: is there a correlation between digestive resistance and allergenicity? // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2016. 56. P. 1545–1567.
95. Dubois A.E.J., Tuner P.J., Hourihane J., Balmer-Weber B., Beyer K., Chance C., et al. How does the dose affect the severity of food allergic reactions and can it improve the risk assessment of allergenic products?: report of the expert group and the ILSI Europe food Allergy task force workshop // *Allergy*. 2018. 73. P. 1383–1392.
96. Pettersson I., Kopelman G.H. et al. Prediction of the severity of allergic reactions to food // *Allergy*. 2018. 73. P. 1532–1540.
97. Mullins R.J. *Anaphylaxis: risk factors for recurrence* // *Clin Exp Allergy*. 2003. Vol. 33, № 8. P.1033–1040.
98. Topal E., Bakirtas A., Yilmaz O., Ertoy Karagol I.H., Arga M., Demirsoy M.S. et al. *Anaphylaxis in infancy compared with older children* // *Allergy Asthma Proc.* 2013 May-Jun. Vol. 34, № 3. P. 233–238.
99. Pumphrey R.S. and M.H. Gowland. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006 // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 119, №4. P. 1018–1019.
100. Vazquez-Ortiz M., Alvaro M., Piquer M. et al. Life-threatening anaphylaxis to egg and milk oral immunotherapy in asthmatic teenagers // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014. 113. P. 482–484.
101. Valent P. Risk factors and management of severe life-threatening anaphylaxis in patients with clonal mast cell disorders // *Clin. Exp. Allergy*. 2014. 44. P. 914–920.
102. Broesby-Olsen S., Oropeza A.R., Bindslev-Jensen C. et al. Recognizing mastocytosis in patients with anaphylaxis: Value of KIT D816V mutation analysis of peripheral blood // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. 135. P. 262–264.
103. Brockow K., Kneissl D., Valentini L. et al. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. 135. P. 977–984.
104. Ansley L., Bonini M., Delgado L. et al. Pathophysiological mechanisms of exercise-induced anaphylaxis: an EAACI position statement // *Allergy*. 2015. 70. P. 1212–1221.
105. Hox V., Desai A., Bandara G. et al. Estrogen increases the severity of anaphylaxis in female mice through enhanced endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. 135. P. 729–736.
106. Gold M. et al. Intraoperative anaphylaxis: an association with latex sensitivity // *J. Allergy Clin Immunol*, 1991, 87 (3), p. 662–666.
107. Смолкин Ю.С., Грищенко Е.А. Современные представления о формировании оральной толерантности (часть 1) // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2015. №4 (43). С. 29–35.
108. Смолкин Ю.С., Грищенко Е.А. Современные представления о формировании оральной толерантности (часть 2) // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2016. №1 (44). С. 8–14.
109. Варламов Е.Е., Пампура А.Н. Значение клинико-лабораторного фенотипа прогнозирования течения аллергии к белкам коровьего молока // *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12(6): 19–22.
110. Muraro A., Hoffmann- Sommerguber K., Hotzhauser et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guideline. Protecting consumers with food allergies: understanding food consumption, meeting regulations and indentifying unmet needs // *Allergy*. 2014. 69. P. 1464–1472.
111. Laguda B., Coren M.E., Lack G. Read the label carefully // *Arch. Dis. Child*. 2004. 89. P. 797.