

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-120-129>

Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей: оральный аллергический синдром

Гайдук И. М.¹, Колтунцева И. В.¹, Новикова В. П.¹, Ревнова М. О.¹, Лапина Е. Ю.¹, Хавкин А. И.^{2,3}

¹ ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, Россия

² ГБУЗ МО Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62, Российская Федерация

³ Белгородский государственный исследовательский университет. Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Белгород, ул. Победы, 85, 308015, Россия

Для цитирования: Гайдук И. М., Колтунцева И. В., Новикова В. П., Ревнова М. О., Лапина Е. Ю., Хавкин А. И. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей: оральный аллергический синдром. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;197(1): 120–129. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-120-129

✉ Для переписки:

Гайдук Ирина Михайловна
sheveluk@inbox.ru

Гайдук Ирина Михайловна, д.м.н., профессор, кафедры педиатрии им. академика А. Ф. Тура

Колтунцева Инна Викторовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. академика А. Ф. Тура

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней

Ревнова Мария Олеговна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии им. академика А. Ф. Тура

Лапина Елизавета Юрьевна, ассистент кафедры педиатрии им. академика А. Ф. Тура

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней

Резюме

Оральный аллергический синдром является проявлением острой аллергической реакции со стороны слизистой оболочки ротоглотки в виде зуда и покалывания на слизистой ротовой полости, дисфонии, зуда в ушных раковинах, у отдельных пациентов могут отмечаться классические проявления поллиноза в виде риноконъюнктивального синдрома. Диагностика данного заболевания включает сбор аллергоанамнеза, аллергообследование. Единственный патогенетический метод терапии проведение специфической иммунотерапии с причинно-значимыми аллергенами.

Ключевые слова: гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии, оральный аллергический синдром, дети, специфические иммуноглобулины Е, иммунотерапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-120-129>



Gastrointestinal manifestations of food allergy in children: oral allergic syndrome

I. M. Gaiduk¹, I. V. Koltuntseva¹, V. P. Novikova¹, M. O. Revnova¹, E. Yu. Lapina¹, A. I. Khavkin^{2,3}

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia

² Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region», 62, Bolshaya Serpuhovskaya street, Moscow, 115093, Russia

³ Belgorod State Research University, 85 Pobedy Street, Belgorod, the Belgorod region, 308015, Russia

For citation: Gaiduk I. M., Koltuntseva I. V., Novikova V. P., Revnova M. O., Lapina E. Yu., Khavkin A. I. Gastrointestinal manifestations of food allergy in children: oral allergic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;197(1): 120–129. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-120-129

Irina M. Gaiduk, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pediatrics named after academician A. F. Tura;

ORCID: 0000-0003-3633-4662

Inna V. Koltuncheva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics named after A. F. Tura;

ORCID: 0000-0002-4327-1260

Valeriya P. Novikova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases;

Scopus Author ID: 572006834469, ORCID: 0000-0002-0992-1709

Maria O. Revnova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics named after academician

A. F. Tura; ORCID: 0000-0002-3537-7372

Elizaveta Yu. Lapina, Assistant of the Department of Pediatrics named after academician A. F. Tura

Anatoly I. Khavkin, Doctor of Medical Sciences, Professor; Professor of the Department of Pediatrics with a Course in Pediatric

Surgical Diseases; ORCID: 0000-0001-7308-7280

✉ **Corresponding author:**

Irina M. Gaiduk

sheveluk@inbox.ru

Summary

Oral allergic syndrome is a manifestation of an acute allergic reaction from the mucous membrane of the oropharynx in the form, itching and tingling on the oral mucosa, dysphonia, itching in the auricles, some patients may experience classic manifestations of hay fever in the form of rhinoconjunctival syndrome. Diagnostics of this disease includes collection of allergic anamnesis, allergy examination. The only pathogenetic method of therapy is carrying out specific immunotherapy with causally significant allergens.

Keywords: gastrointestinal manifestations of food allergies, oral allergic syndrome, children, specific immunoglobulins E, immunotherapy

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Пищевая аллергия (ПА) – это вызванная приемом пищевого продукта патологическая реакция, в основе которой лежат иммунные механизмы (специфические IgE-опосредованные реакции, клеточный иммунный ответ (не IgE-опосредованные) или их сочетание (реакции смешанного типа). В подавляющем большинстве случаев причинно-значимыми аллергенами при ПА являются белки пищевых продуктов, как простые, так и сложные (гликопротеины), реже – полипептиды, гаптены, которые соединяются с белками пищи. Молекулярная масса большинства пищевых аллергенов составляет 10000–70000 D (1–4). Способность пищевого белка выступать в роли аллергенов у генетически предрасположенных индивидуумов зависит от наличия в его составе структур – «эпитопов», способных вызывать активацию Th2 и выработку IgE-антител [3]. Также имеет значение количество поступивших во внутреннюю среду организма белковых молекул. Определенное значение отводится несостоятельности барьерной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что приводит

к избыточному контакту иммунокомпетентных клеток с белковыми антигенами и сенсибилизации [4].

Способствуют развитию аллергических заболеваний клинические состояния, которые увеличивают проницаемость слизистых оболочек. Это повторные острые респираторно-вирусные и желудочно-кишечные инфекции, хронические очаги воспаления в миндалинах, желчном пузыре, хронические заболевания желудка и кишечника (гастриты, дуодениты, колиты, дисбактериоз, ферментативная недостаточность) [5].

Особенностью хронических заболеваний верхних отделов ЖКТ у детей является коморбидность. Предполагается, что возможно прямое аллергическое поражение слизистых оболочек пищевода, желудка и кишечника различными аллергенами, поражение других органов при повышенной проницаемости эпителиального барьера ЖКТ для аллергенов и одновременное развитие локального воспаления гастроинтестинальных слизистых оболочек и вторичное поражение органов пищеварения

при первичном аллергическом поражении других органов и систем [6].

Проведенное исследование иммунного статуса и иммунопатологических реакций у детей в возрасте от 4 месяцев до 16 лет, страдающих атопическими заболеваниями, выявило гетерогенность нарушений иммунной системы, развитие аутоиммунного процесса (продукция аутоантител к тканевым антигенам) [7].

Патогенез пищевой аллергии

Современные научные данные выделяют первый и второй тип пищевой аллергии. К первому типу относятся аллергические реакции на стабильные (полные) пищевые аллергены, для которых характерны устойчивость к высоким температурам, изменению pH и действию протеаз. При термической обработке пищевых продуктов и воздействии желудочного сока аллергены данного типа не теряют своих антигенных свойств. Сенсибилизация организма к ним происходит через желудочно-кишечный тракт. Такой тип пищевой аллергии, как правило, формируется в раннем детском возрасте, и характеризуется развитием генерализованных симптомов, не только со стороны ЖКТ в виде рвоты, диареи, но и поражением кожных покровов и подкожной клетчатки, таких как крапивница и отек Квинке, но и дыхательных путей (бронхоспазм). Типичными пищевыми продуктами, при аллергии первого класса, являются «классические аллергены»: яйца, молоко, злаки, арахис, рыба.

Пищевую аллергию второго класса провоцируют аллергены, лабильные к действию желудочного

Кроме того, различия в микробиоме слюны может влиять на пищеварение и оральные иммунные процессы, уровень секреторного IgA в слюне может быть защитой от аллергенов. Изменения в содержании секреторного иммуноглобулина А могут вызывать опосредованный IgA оральный дисбактериоз, который является вторичным из-за нарушения регуляции кишечной микробиоты [8].

сока, протеаз и термической обработке. Возникает она как у детей, так и у взрослых, сенсибилизированных к ингаляционным аллергенам. Вызывается употреблением в пищу сырых овощей, фруктов, специй, орехов. Типичным проявлением второго класса реакций является синдром оральной аллергии (СОА) [9]. Пищевые аллергены 2 класса – это, как правило, термолабильные белки, структурно схожие с пыльцевыми гомологами. Профилины и Bet v 1-подобные белки классифицируются как пищевые аллергены класса 2, ответственные за ОАС, но не за системные реакции, поскольку они обычно легко денатурируются или деградируют под действием пищеварительных ферментами и/или теплом.

Кроме того, значительное повреждение эпителиального барьера слизистой оболочки полости рта было недавно описано у пациентов с аллергией на профилин. Этот факт влияет на проникновение аллергена в слизистую оболочку полости рта, вызывая местное воспаление и способствует повышению чувствительности эффекторных клеток.

Оральный аллергический синдром

Оральный аллергический синдром диагностируют при возникновении острых аллергических реакций со стороны верхних дыхательных путей, проявляющихся в виде зуда, и покалывания на слизистой ротовой полости, дисфонии, зуда в ушах, в дальнейшем может развиваться отек губ, языка, мягкого неба и глотки. У некоторых пациентов могут отмечаться классические проявления поллиноза в виде риноконъюнктивального синдрома (РКС). Симптомы возникают после употребления в питание перекрестных пищевых аллергенов, и обычно постепенно самостоятельно уходят в течение нескольких минут [39].

Для орального аллергического синдрома (пищевая аллергия, обусловленная сенсибилизацией к пыльце) – характерен зуд, легкий отек ограничивается полостью рта. Начало проявлений обычно отмечается после установления диагноза поллиноза. Для клинических симптомов характерно как персистирование симптомов в сезон палликации, так и течение календарного года [4].

Аллергия на арахис широко распространена, характеризуется тяжелыми реакциями, в том числе анафилаксией; лишь у 20% детей с сенсибилизацией, появившейся в первые 2 года жизни, в дальнейшем развивается толерантность. В группу орехов входят грецкие орехи, орех-пекан, фисташки,

кешью, бразильские орехи, орехи букового дерева, каштаны, фундук, миндаль, орех макадамия и др. В орехах – кешью, фундуке, грецких орехах, миндале и др. содержатся *запасные белки 7S и 11S глобулины*, обладающие выраженными аллергенными свойствами и приводящие к перекрестной реакции [4].

Первые симптомы поллиноза в виде РКС обычно дебютируют в возрасте 5–9 лет, в более раннем возрасте первыми проявлениями могут быть симптомы ОАС при отсутствии явной симптоматики пыльцевой аллергии. Родители пациентов не всегда могут адекватно оценить нежелание ребенка есть фрукты, воспринимая как каприз, так как маленький пациент не способен объяснить неприятные ощущения после употребления свежих фруктов. ОАС, как правило, считается легкой формой пищевой аллергии. Редко ОАС может вызвать сильный отек ротоглотки, приводящий к затруднению глотания или дыхания. У человека с высокой чувствительностью развивается системная реакция, называемая анафилаксией.

В основе ОАС лежит перекрестная реактивность между пыльцевыми и пищевыми растительными аллергенами, возникающая из-за схожести пространственной конфигурации и аминокислотной последовательности молекул. В большинстве слу-

чаев перекрестная реактивность возникает при гомологии аллергенов, составляющей 70% и более, и реже ее вызывают аллергены с менее чем 50% идентичностью, поскольку связанные с тучными клетками IgE-антитела обладают высокой аффинностью [10].

Первое описание синдрома оральной аллергии, связанного с гиперчувствительностью к фруктам и овощам к поллинозу березы, было представлено в 1942 году Тафтом и Блумстейном [11]. В 1987 году Амлот и его коллеги первыми назвали эти симптомы «синдрома оральной аллергии» и описали оральные клинические проявления, вызванные употреблением наиболее распространенных аллергенных продуктов, таких как рыба, молоко, яйца и орехи [12]. Почти в то же время Ортолани с соавторами использовали термин «OAS» для описания пациента, страдающего риноконъюнктивитом, у которых проявлялись оральные симптомы после приема внутрь свежих фруктов и овощей. Впоследствии наличие нового аллергена 13 кДа, ответственного за OAS обнаружен в некоторых фруктах. Данный аллерген не был причиной развития поллиноза и вызывал перекрестную аллергию с плодами подсемейство *Runoideae*, такими как персик, вишня, абрикос, слива. Исследователями был сделан вывод, что «OAS» может быть индуцирован животными (яйца, молоко, морепродукты) и растительными пищевыми аллергенами при отсутствии или наличии поллиноза [13–15].

Термин «синдром пищевой аллергии на пыльцу» (PFAS) был предложен для определения оральных симптомов при наличии первичной сенсибилизации к аллергенам пыльцы, приводящей к перекрестной аллергической реакции между аэроаллергенами растений и пищевым аллергенам. В 1995 году термин PFAS (пыльцевой синдром пищевой аллергии) был использован для того, чтобы лучше охарактеризовать симптомы аллергии, которые возникают при попадании причинно-значимого аллергена, устойчивого к перевариванию в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [16].

Примером классического проявления OAS может служить перекрестная аллергия у пациентов с сенсибилизацией к пыльце березы к фруктам семейства Розовых: яблоки, груши, вишни, персики, абрикосы, черешня. Частое сочетание сенсибилизации к пыльце березы и косточковым объясняется наличием таких аллергенов как *Bet v 1* и *Bet v 2* [37–38].

По данным исследований от 20% до 70% людей с аллергией на пыльцу растений испытывают пищевую аллергию, связанную с пыльцой; приблизительно у 20% пациентов, прошедших тестирование методом кожного укола, развивается PFAS; 45% пациентов с сезонной аллергией сообщили о наличии PFAS; и от 26% до 34% взрослых пациентов с эозинофильным эзофагитом диагностируется данный синдром [17–23].

Исследования, целью которых являлось определение распространенности PFAS, проводились среди пациентов с аллергическим ринитом или пациентов с выявленной сенсибилизацией к аэроаллергенам, могут показывать ложно-

положительные завышенные показатели распространенности. Приводятся данные о частоте данного синдрома от 4,7% до 20% среди у детей, и от 13% до 53,8% у взрослых. Известно, что распространенность также варьируется в зависимости от географического местоположения, из-за вида аэроаллергенов в данном регионе и их вероятности вызвать пищевую аллергию II класса. В районах, эндемичных по березе, PFAS, диагностируется от 50% до 90% взрослых пациентов с аллергией на березу. Другими словами, учитывая, что аллергическим ринитом страдает от 20% до 50% населения и от 47% до 70% пациентов с пыльцевой аллергией испытывают PFAS, предполагаемая распространенность должна составлять от 9,4% до 35% [24–30].

Истинную распространенность данного синдрома трудно выявить, учитывая широкую географическую вариабельность, поэтому своевременная диагностика и лечение являются важной задачей для практикующего аллерголога [31].

Хотя обычно считается, что поллиноз – это заболевание с низким риском, до 3% пациентов с PFAS испытывают системные симптомы без пероральных симптомов, у 1,7% – анафилактический шок. Объем потребляемой пищи и физические нагрузки влияют как на класс I пищевая аллергия и пищевая аллергия класса 2. Во время острого эпизода PFAS, физикальное обследование может выявить несколько признаков, таких как ангионевротический отек языка, язычка, губ, лица и периорбитальной области, а также периоральные уртикарные высыпания [32–37]. Имеются сообщения о системных или тяжелых проявлениях, которые включая крапивницу, одышку и даже анафилактический шок. [38–39]. Действительно, определенные продукты питания были связаны с повышенным риском возникновения анафилаксии при пищевой аллергии класса 2 типа. К таким продуктам относятся миндаль, абрикосы, вишня, сельдерея, чечевица, персики, сливы и томаты [40].

Если рассматривать PFAS с точки зрения патогенеза, то основным этиологическим фактором являются пищевые аллергены 2 класса. Сам пищевой аллерген, как правило, не является основным сенсибилизатором, как в случае с пищевыми аллергенами класса I. Белки-переносчики липидов (LTP) – это пан-аллергены, содержащиеся во многих фруктах и овощах, которые устойчивы как к нагреванию, так и к перевариванию. *Mal d 3* (яблоко) LTP сохраняет IgE-реактивность, несмотря на термическую обработку (90С, 20 минут). Тяжелые реакции, вызванные LTP, наблюдаются у людей, не имеющих сенсибилизации к термолабильным аллергенам таким как PR-10. В исследовании, проведенном Palacin, был выполнен иммуноферментный анализ микрочипов, который показал, что LTP из *Pru p 3* (персик) действует как основной сенсибилизатор и является основным фактором полисенсибилизации [41–44]. Другое исследование Schulten показало, что *Pru p 3* является причиной сенсибилизации к *Cor a 8* (лесной орех).

Следовательно, термин PFAS не следует использовать как заменитель OAS, потому что эти два термина определяют разные процессы [16].

Диагностика пищевой аллергии

Молекулярная аллергодиагностика позволяет получить дополнительную информацию о характере сенсибилизации к отдельным белкам, входящим в состав продукта и позволяет прогнозировать особенности клинических проявлений и течения ПА. Возможности данного метода включают: распознавание маркеров истинной сенсибилизации от перекрёстной реактивности; оценку рисков развития острых системных или местных реакций; прогнозирование вероятности формирования толерантности или перехода аллергии в персистирующую форму [4].

Появление молекулярной аллергологии позволило значительно увеличить количество определяемых ингаляционных и пищевых аллергенов в последние годы, но патогенез аллергических расстройств все еще неясен. На сегодняшний день имеется гипотеза, которая предполагает, что повреждение слизистого барьера могло быть основанием для развития ОАС и PFAS. Эпителий дыхательных путей представляет собой барьер, защищающий человека от вдыхаемых вредных веществ. Дендритные клетки эпидермиса имеют ключевое значение и действуют как факторы активации и торможения аллергических реакций в слизистых оболочках [33–34].

Диагностика ОАС начинается с углубленного анамнеза истории болезни. Кожные пробы и определение уровня специфических IgE (sIgE) обычно являются первым этапом обследования, применяемого для первичной диагностики причинно-значимых аллергенов. Тем не менее, кожное тестирование может дать ложные положительные результаты. Однозначно, двойная слепая, плацебо-контролируемая пищевая проба (DBPCFC) остается золотым стандартом диагностики пищевой аллергии у пациентов с перекрестной пищевой аллергией. Однако эта процедура противопоказана у пациентов с тяжелой пищевой реакцией в прошлом, потому что может вызвать аллергические реакции непредсказуемой степени тяжести [45].

Открытые и «слепые» провокационные пробы с пищевыми продуктами во всем мире проводятся достаточно редко, поскольку связаны с высоким риском для пациента. Провокационные пробы на территории Российской Федерации не сертифицированы, решающая роль в диагностике отводится таким методам диетодиагностики, как диагностическая элиминационная диета и диагностическое введение продукта.

Тест активации базофилов (ВАТ) является функциональным тестом, полезным для диагностики пыльцевой и пищевой аллергии и может быть использован для оценки возможности более тяжелых аллергических реакций у пациентов с ОАС. Фактически, ВАТ по имеющимся данным, является достаточно специфичным тестом для диагностики и может оценить порог аллергических реакций, а также выявить различия между сенсибилизированными и симптоматическими пациентами. Однако, ВАТ сложна для проведения в рутинной практике и поэтому ограничена кругом научных исследований [46–47].

Тест активации базофилов позволяет установить неспецифическое высвобождение медиаторов из базофилов в присутствии аллергена и без связи с молекулой Ig E. Имеет ограниченное применение вследствие высокой стоимости [4].

Поиск специфических IgE в сыворотках крови несомненно, является самым простым методом для постановки диагноза, а также абсолютно безопасным для пациента. Серологические тесты могут проводиться с использованием экстрактов или очищенных аллергенных молекул в качестве реагентов. В отличие от экстрактов, молекулы аллергенов представляют собой стандартизированные реагенты, способные дать представление о сенсибилизации пациента к отдельным аллергенам. Результаты обследования имеют большое значение для лечения пациентов, страдающих от ОАС. Фактически, идентификация аллергенных молекул к которым сенсибилизирован пациент, способствует прогнозированию возможной сенсибилизации и определению перекрестной аллергии, гомологичными молекулами, содержащимися в других источниках. Эта информация может быть использована для оценки риска развития более тяжелых реакций. По этой причине молекулярно-ориентированный подход в будущем позволит применять принципы персонализированной медицины.

Аналогичным образом, техника «укол за укол» (PPT), не применяемая в России не стандартизирована, а свежие продукты не всегда содержат все аллергенные белки.

Коммерческие пищевые экстракты растительного происхождения для аллергообследования и для определения уровня сывороточного специфического IgE не являются биологически стандартизированы. По крайней мере, частично, это связано с низким содержанием и/или недостаточной стабильностью соответствующих белков. Например, деградирующие конформационные эпитопы *Bet v 1*-подобных белков и профилинов делают их не всегда достаточно представлены в коммерчески доступных экстрактах аллергенов.

Лабораторная диагностика включает определение уровня специфических антител класса IgE (sIgE). Определение уровня специфических IgE это метод диагностики IgE-опосредованной ПА. В клинической практике в настоящее время используются следующие тест-системы: колориметрический метод с использованием бумажных дисков в качестве твердой подложки, (анализатор HYTEC-288); флуориметрический метод с использованием целлюлозной губки в качестве твердо-фазовой матрицы (анализатор – ImmunoCAP); хемилюминесцентный метод, использующий биотинилированные аллергены и твердую фазу с частицами авидина (анализатор Immulite). Граница обнаружения sIgE является более низкой по сравнению с границей обнаружения молекул общего Ig E. В большинстве лабораторий для sIgE: от 0,01 до 0,35 кЕ/л.

Наиболее признанной аналитической тест-системой в области лабораторной диагностики аллергии в настоящее время является UniCAP

Systems, который реализуется на базе анализаторов ImmunoCAP. Данный метод обладает высокой чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью. Для педиатрической практики оптимальным является определение сенсибилизации по уровню sIgE к определенным пищевым аллергенам с помощью тест-системы ImmunoCAP, в которой имеются фиксированные пороговые границы уровней sIgE, определяющие риск развития клинических симптомов [4].

Определение уровня специфических IgE в сыворотке крови несомненно, является самым простым методом для постановки диагноза, а также абсолютно безопасным для пациента. Серологические тесты могут проводиться с использованием экстрактов или очищенных аллергенных молекул в качестве реагентов. В отличие от экстрактов, молекулы аллергенов представляют собой стандартизированные реагенты, способные дать представление о сенсибилизации пациента к отдельным аллергенам. Эти знания имеют большое значение для лечения пациентов, страдающих от ОАС. Фактически, идентификация аллергенных молекул к которым сенсибилизирован пациент, способствует прогнозированию возможной сенсибилизации и перекрестной реактивности [45].

Положительные результаты тестирования свидетельствуют только о наличии сенсибилизации. И напротив, отсутствие специфических IgE не исключает диагноза ПА. Все полученные результаты должны интерпретироваться только в контексте анамнестических данных.

В научных исследованиях было показано, что существует тенденция к тому, что максимальная концентрация аллерген-специфического IgE, вызывающего клинически значимые симптомы в ответствии с сезоном паллиации, выше у пациентов с ОАС, чем в отсутствие ОАС [55–56].

Для педиатрической практики оптимальным является определение сенсибилизации по уровню sIgE к определенным пищевым аллергенам с помощью тест-системы ImmunoCAP, в которой имеются

фиксированные пороговые границы уровней sIgE, определяющие риск развития клинических симптомов, а также обозначена их корреляция с возрастом (известны для белков коровьего молока, куриного яйца). Однако для взрослых пациентов и для плохо исследованных аллергенов подобных границ не разработано [35].

Перекрестная реактивность между пылью березы, различными фруктами и овощами обусловлена гомологией различных белков, связанных с патогенезом, которые важны для защиты от болезней растений. Например, Mal d1, основной аллерген яблока, на 63% гомологичен основному аллергену пыльцы березы Bet v1. В фундуке и сельдерее были идентифицированы другие белки, связанные с пылью березы и связанные с патогенезом (Ari g1). Точно так же профилин пыльцы березы Bet v2 перекрестно реагирует с профилинами, обнаруженными в яблоке (Mal d2), сельдерее (Ari g2) и картофеле.

Рекомендовано проведение кожного тестирования, которое позволяет подтвердить наличие сенсибилизации и эффективно при диагностике IgE-опосредованной ПА. Чувствительность и специфичность метода имеют зависимость от вида аллергена. Кожное тестирование должно выполняться квалифицированным персоналом с использованием стандартизированных аллергенов для прик-тестов. Противопоказаниями к кожному тестированию являются наличие в анамнезе анафилактических реакций, прием β -блокаторов, выраженное обострение аллергического заболевания, дерматогрифическая крапивница, возраст до 6 месяцев. Также нужно помнить, что применение некоторых лекарственных средств может привести к получению ложных результатов (антигистаминные препараты, антидепрессанты, системные и местные глюкокортикостероиды и др.). Иммуноглобулин IgG4 не может использоваться для диагностики пищевой аллергии, так как может быть обнаружен у бессимптомных пациентов и здоровых людей [4].

Структурное сходство аллергенных белков растений

Различные растения имеют много общих белков, включая аллергенные белки. Большой объем данных, полученных в результате десятилетий исследований в области молекулярной биологии и секвенирования генома, показывает растущее число белков, потенциально экспрессируемых во всех видах растений. Фактически, многие гены, кодирующие гомологичные белки, были обнаружены в постепенно исследуемых геномах. Некоторые из этих белков всегда обнаруживаются во всех проанализированных растительных организмах, в то время как другие не обнаруживаются регулярно, но иногда наблюдаются. Таким образом, даже белки, никогда не обнаруженные в конкретных растительных организмах, могут присутствовать и экспрессироваться в некоторых условиях. Профилин является примером аллергенного белка, обнаруженного во всех растениях, а также во всех других эукариотических организмах и вирусах.

Профилины играют ключевую роль в клеточной физиологии и демонстрируют высокую сохранность своих структурных особенностей, что подчеркивается высокой идентичностью аминокислотной последовательности между гомологичными молекулами [48].

Высокая идентичность последовательности позволяет предположить, что панель эпитопов IgE должна быть, по крайней мере, частично общей между гомологичными аллергенами. И наоборот, другие могут быть характерны для отдельных видов и могут обеспечивать моносенсибилизацию к данному источнику без каких-либо перекрестных реакций с гомологами, содержащимися в других источниках, как, например, в случае белков-переносчиков липидов (LTP) [49–50].

Это согласуется также с данными, описывающими так называемых PFAS, где распространенность пациентов, реагирующих как на пыльцу, так и на

пищевые гомологичные аллергены (такие как профилин и Bet v 1-родственный), всегда меньше 100%. Это означает, что для прогнозирования перекрестной реакции между гомологичными молекулами и, следовательно, сенсibilизация к источникам гомологов, недостаточно просто знать аллергенную молекулу. В будущем следующим шагом должно стать обнаружение различных специфических эпитопов, распознаваемых IgE, а затем определение индивидуальной панели эпитопов, которые аллерген разделяет с каждым гомологом. Действительно, предсказание сенсibilизации к различным источникам содержащих гомологичные аллергены, осложняется еще больше присутствием изоаллергенов и изоформ, выраженных в одном и том же источнике и в пределах отдельного организма, которые могут отличаться по своим аллергенным свойствам [51].

Таким образом, наличие изоаллергенов/изоформ увеличивает коллекцию эпитопов IgE, ассоциированных с отдельным аллергеном. Например, Хименес-Лопес и соавторы подчеркнули, что заметная вариабельность линейных и конформационных эпитопов между профилинов, принадлежащих к одному и тому же сорту оливы, и между различных сортов, была обнаружена как прямое следствие полиморфизма последовательности. Эти аспекты следует иметь в виду при обсуждении таких тем, как диагностика аллергии и перекрестная реактивность между гомологичными аллергенами. Нельзя забывать, что различные факторы, такие как вид, сорт, географическое положение, климатические условия и химическая обработка, могут влиять на панель эпитопов IgE организма, модулируя количество и тип аллергенов и изоформ, выраженных в источнике аллергии [52–54].

Стоит отметить, что в нескольких исследованиях сообщается также о перекрестной IgE-реактивности между неродственными аллергенами. Однако в этих исследованиях сравнение структур показало, что перекрестная реактивность между негомологичными аллергенами была основана на очень схожих и поверхностно открытых участках белковых последовательности [32]. Кроме того, значительное повреждение эпителиального барьера слизистой оболочки полости рта было недавно описано у пациентов с аллергией на профилин. Этот факт влияет на проникновение аллергена в слизистую оболочку полости рта, вызывая местное воспаление и способствует повышению чувствительности эффекторных клеток [33–35].

У отдельных пациентов симптомы могут возникать в течение года, у части пациентов только в сезон паллиации. Первые симптомы поллиноза в виде РКС обычно дебютируют в возрасте 5–9 лет, в более раннем возрасте первыми проявлениями могут быть симптомы ОАС при отсутствии явной симптоматики пыльцевой аллергии. Родители пациентов не всегда могут адекватно оценить нежелание ребенка есть фрукты, воспринимая как каприз, так как маленький пациент не способен объяснить неприятные ощущения после употребления свежих фруктов [57].

В аналогичное исследование было включено 120 пациентов с сезонным АР, диагноз был поставлен

на основании истории болезни, результатов аллергообследования и уровня специфического Ig E. Пациентам с описанием ОАС проводились пошаговые тесты со свежими фруктами или овощами. У 32 пациентов был ОАС, и он чаще встречался у пациентов женского пола, чем у пациентов мужского пола. ОАС чаще встречается у подростков, чем у маленьких детей, и у пациентов с более высоким уровнем общего Ig E. ОАС был значительно более распространен у пациентов с АР и бронхиальной астмой ($P = 0,0016$), как и у пациентов с АР и атопическим дерматитом ($P = 0,0004$) [44]. Целью этого исследования было тестирование характеристик пациентов с синдромом оральной аллергии при пыльцевой сенсibilизации и оценка диагностической ценности анамнеза, кожных тестов и специфических уровней IgE с целью сравнительной характеристики пациентов с аллергией на пыльцу и только с оральной аллергией. Проведен ретроспективный анализ случаев 85 пациентов с диагнозом аллергия на пыльцу и 30 пациентов с ОАС. В данном исследовании наиболее частым сенсibilизирующим аллергеном у пациентов с ОАС была пыльца березы, тогда как пациенты, у которых не было симптомов ОАС, были одинаково чувствительны к пыльце тимфеевки и березы. Основным продуктом питания, ответственным за присутствие ОАС в механизме перекрестной аллергии на пыльцу, было яблоко. Среди пациентов с ОАС частота поливалентной аллергии не была достоверно выше [45–46].

В исследовании профессора Елкиной Т. Н. оценивался эффект АСИТ при лечении пыльцевой аллергии, в том числе на проявления орального синдрома. Под наблюдением аллерголога-иммунолога находилось 44 пациента в возрасте от 8 до 12 лет, которые прошли трехлетний курс АСИТ. До начала лечения у всех пациентов отмечались симптомы аллергического риноконъюнктивита средней степени тяжести, у 18,2% приступы удушья и у 9,1% кожные аллергические реакции. Результаты 3-х летнего лечения пыльцевыми аллергенами продемонстрировали значительное облегчение симптомов поллиноза у всех больных; 77,3% расценили признаки болезни как незначительные, не требующие лекарственной терапии; как умеренно выраженные охарактеризовали симптомы 22,7%. У всех пациентов с перекрестной пищевой аллергией отмечали улучшение переносимости продуктов после проведения иммунотерапии [58].

В 2009–2013 гг. одним из авторов было проведено исследование, целью которого было изучение эпидемиологических, клинических и лабораторных особенностей поллиноза у детей в возрасте от 7 до 14 лет. При сборе аллергологического анамнеза признаки перекрестной ПА были выявлены у 49% пациентов. Причинно-значимые аллергены были представлены такими продуктами как яблоки (19%), орехи (21%), мед (1%), груши (1%), виноград (15%), киви (1%), морковь (3%), черешня (2%). Надо отметить, что у 2% детей первые признаки перекрестной ПА наблюдались еще до клинических проявлений поллиноза и часто сопровождался отказом ребенка употреблять данный продукт.

Клинические проявления ПА отмечались в виде зуда в ротовой полости, ушных раковин, отека слизистой губ, риноконъюнктивита, кожных высыпаний и имели место как в сезон причинно-значимых аллергенов, так и в течение года.

Симптомы перекрестной ПА отличались в зависимости от вида пищевого аллергена. При упо-

треблении в питание яблок развивался отек и зуд губ и горла, кожные высыпания, хейлит, приступы пароксизмального чихания, моркови – зуд и отек губ, орехов – зуд горла, глаз, хейлит, черешни – зуд глаз, пароксизмальное чихание, груш – зуд губ, винограда – отек губ и зуд в ротовой полости, киви – отек губ, меда – крапивница, отек губ, риноконъюнктивит [59].

Лечение

Важным этапом в терапии ОАС является соблюдение диеты с исключением причинно-значимых пищевых аллергенов, при употреблении которых были зафиксированы аллергические реакции. Перекрестные реакции могут также вызывать и генерализованные симптомы аллергии (анафилаксию), следовательно, пациенты должны иметь при себе противошоковый набор, куда входят адреналин, антигистаминные препараты и пероральные стероиды, и быть обучены правилам по их применению [60].

Единственным патогенетическим методом лечения является иммунотерапия сублингвальными пыльцевыми аллергенами при совпадении данных анамнеза и аллергологического обследования.

Вполне очевидным является вывод, что поскольку ОАС возникает при обязательной первичной сенсибилизации к пыльцевым аллергенам, то и успешно проведенная аллерген специфическая иммунотерапия (АСИТ) также эффективна по отношению к ОАС.

Заключение

Синдром оральной аллергии является одним из проявлений гастроинтестинальной пищевой аллергии и клинически проявляется в виде немедленных IgE-опосредованных аллергических реакций, локализующихся на слизистой ротоглотки, при употреблении в питание продуктов, имеющих перекрестные антигенные детерминанты с ингаляционными аллергенами. Современная диагностика

с использованием молекулярных компонентов аллергенных экстрактов позволит определить индивидуальный профиль сенсибилизации пациентов с синдромом «пыльцевой-пищевой аллергии» и рекомендовать персонализированный подход при лечении пациентов и определить прогноз эффективности аллерген-специфической иммунотерапии.

Литература | References

- Namazova-Baranova L. S. Allergies in children: from theory to practice. Moscow. Union of Pediatricians of Russia Publ. 2010–2011. 668 P. (in Russ.)
Намазова-Баранова Л. С. Аллергия у детей: от теории к практике. М.: Союз педиатров России. 2010–2011. 668 с.
- Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008–1025. doi:10.1111/all.12429
- Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Borovik T. E., Makarova S. G., et al. Food allergy. Diseases of childhood from A to Z. Moscow. *Pediatr Publ.*, 2013. (in Russ.)
Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Боровик Т. Э., Макарова С. Г., и соавт. Под редакцией: Баранова А. А., Намазовой-Барановой Л. С., Боровик Т. Э., Макаровой С. Г. Пищевая аллергия. М.: ПедиатрЪ, 2013. Сер. Болезни детского возраста от А до Я.
- Clinical guidelines “Food Allergy”. 2018, 50 p. (in Russ.)
Клинические рекомендации «Пищевая аллергия», 2018, 50 с.
- Matalygina O. A. This multifaceted allergy. *Preschool pedagogy*. 2015; 7: 4–10. (in Russ.)
Матальгина О. А. Эта многолика аллергия, Дошкольная педагогика. 2015; 7: 4–10.
- Zamyatina Yu. E., Novikova V. P., Melnikova I. Yu. Atopic dermatitis and diseases of the gastrointestinal tract. *Medicine: theory and practice*. 2020; 5. (1): 40–49. (in Russ.)
Замятина Ю. Е., Новикова В. П., Мельникова И. Ю. Атопический дерматит и заболевания желудочно-кишечного тракта. Медицина: теория и практика. 2020; 5. (1): 40–49.
- Gurina O. P., Blinov A. E., Varlamova O. N., Demytyeva E. A., Stepanova A. A., Blinov G. A. Immunity and atopy. Features in children. *Medicine: theory and practice*. 2019; 4 (1): 233–240. (in Russ.)
Гурина О. П., Блинов А. Е., Варламова О. Н., Деметьева Е. А., Степанова А. А., Блинов Г. А. Иммуниет и атопия. Особенности у детей. Медицина: теория и практика. 2019; 4 (1): 233–240.
- Nasidze I., Li J., Quinque D., Tang K., Stoneking M. Global diversity in the human salivary microbiome. *Genome Res*. 2009;19(4):636–643. doi:10.1101/gr.084616.108
- Nowak-Wegrzyn A., Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(4):371–377. doi:10.1097/ACI.0b013e32832d6315
- Breiteneder H., Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(1 Pt 1):27–36. doi:10.1067/mai.2000.106929
- Tuft L., Blumstein G. I. Studies in food allergy: II. Sensitization to fresh fruits: clinical and experimental observations. *J Allergy*. 1942; 13(6):574–82.
- Amlot P. L., Kemeny D. M., Zachary C., Parkes P., Lessof M. H. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms

- of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy*. 1987;17(1):33–42. doi:10.1111/j.1365-2222.1987.tb02317.x
13. Ortolani C, Spano M, Pastorello E, Bigi A, Ansaloni R. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy*. 1988;61(6 Pt 2):47–52.
 14. Pastorello E.A., Ortolani C., Farioli L., et al. Allergenic cross-reactivity among peach, apricot, plum, and cherry in patients with oral allergy syndrome: an in vivo and in vitro study. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94(4):699–707. doi:10.1016/0091-6749(94)90177-5
 15. Tuano K.T.S., Davis C. M. Oral allergy syndrome in shrimp and house dust mite allergies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):2163–2164. doi:10.1016/j.jaip.2018.04.035
 16. Valenta R., Kraft D. Type 1 allergic reactions to plant-derived food: a consequence of primary sensitization to pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97(4):893–895. doi:10.1016/s0091-6749(96)80062-5
 17. Webber C.M., England R. W. Oral allergy syndrome: a clinical, diagnostic, and therapeutic challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(2):101–117. doi:10.1016/j.anai.2009.11.007
 18. Bedolla-Barajas M., Kestler-Gramajo A., Alcalá-Padilla G., Morales-Romero J. Prevalence of oral allergy syndrome in children with allergic diseases. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(2):127–133. doi:10.1016/j.aller.2016.04.017
 19. Chang Y., Kim J., Song W., et al. Oral allergy syndrome in birch pollen sensitized patients in Korea: results of a retrospective chart review. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(2): AB63. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.202
 20. Cascone N., Shankar T., Petrov A., Fajt M. Seasonal allergies, how they relate to oral allergy syndrome (OAS). *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(2):83. doi:10.1016/j.jaci.2015.12.400
 21. Letner D., Farris A., Khalili H., Garber J. Pollen-food allergy syndrome is a common allergic comorbidity in adults with eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus*. 2018;31(2):10.1093/dote/dox122. doi:10.1093/dote/dox122
 22. Leigh L.Y., Spergel J. M. An in-depth characterization of a large cohort of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(1):65–72. e1. doi:10.1016/j.anai.2018.09.452
 23. Letner D., Farris A., Khalili H., Garber J. Pollen-food allergy syndrome is a common allergic comorbidity in adults with eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus*. 2018;31(2):10.1093/dote/dox122. doi:10.1093/dote/dox122
 24. Azamar-Jácume A., Borjas-Aguilar K., Mendoza-Hernández D. P281 Pollen-food syndrome in a pediatric population attending an allergy clinic in Mexico City. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 117(5):105. doi: 10.1016/j.anai.2016.09.294
 25. Dondi A., Tripodi S., Panetta V., et al. Pollen-induced allergic rhinitis in 1360 Italian children: comorbidities and determinants of severity. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(8):742–751. doi:10.1111/pai.12136
 26. Ivković-Jureković I. Oral allergy syndrome in children. *Int Dent J*. 2015;65(3):164–168. doi:10.1111/idj.12164
 27. Bedolla-Barajas M., Morales-Romero J., Ortiz-Miramontes L.R., Jáuregui-Franco R.O. Frequency and clinical features of the oral allergy syndrome in Mexican adults with nasal pollinosis. *Rev Alerg Mex*. 2013;60(1):17–25.
 28. Morfín-Maciél B.M., Flores I., Rosas-Alvarado A., Bautista M., López-López J. R. Sensibilización a pólenes de la familia Oleaceae en un grupo de pacientes de la Ciudad de México [Sensitization to pollens of Oleaceae family in a group of patients from Mexico City]. *Rev Alerg Mex*. 2009;56(6):198–203.
 29. Skypala I.J., Bull S., Deegan K., et al. The prevalence of PFS and prevalence and characteristics of reported food allergy; a survey of UK adults aged 18–75 incorporating a validated PFS diagnostic questionnaire. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(8):928–940. doi:10.1111/cea.12104
 30. Movsisyan M., Hakobyan A., Gambarov S. Pollen food allergy syndrome (PFAS) among young Armenian adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2):433. doi:10.1016/j.jaci.2018.12.981
 31. Reinmuth-Selzle K., Kampf C.J., Lucas K., et al. Air Pollution and Climate Change Effects on Allergies in the Anthropocene: Abundance, Interaction, and Modification of Allergens and Adjuvants. *Environ Sci Technol*. 2017;51(8):4119–4141. doi:10.1021/acs.est.6b04908
 32. Bublin M., Kostadinova M., Radauer C., et al. IgE cross-reactivity between the major peanut allergen Ara h 2 and the nonhomologous allergens Ara h 1 and Ara h 3. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):118–124. doi:10.1016/j.jaci.2013.01.022
 33. Mattila P., Joenväärä S., Renkonen J., Toppila-Salmi S., Renkonen R. Allergy as an epithelial barrier disease. *Clin Transl Allergy*. 2011;1(1):5. Published 2011 Jun 10. doi:10.1186/2045-7022-1-5
 34. Steelant B., Farré R., Wawrzyniak P., et al. Impaired barrier function in patients with house dust mite-induced allergic rhinitis is accompanied by decreased occludin and zonula occludens-1 expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1043–1053.e5. doi:10.1016/j.jaci.2015.10.050
 35. Sampson H. A. Food allergy. Part I: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5 Pt 1):717–728. doi:10.1016/s0091-6749(99)70411-2
 36. D'Amato G., Spiekma F. T., Liccardi G., et al. Pollen-related allergy in Europe. *Allergy*. 1998;53(6):567–578. doi:10.1111/j.1398-9995.1998.tb03932.x
 37. Kondo Y., Urisu A. Oral allergy syndrome. *Allergol Int*. 2009;58(4):485–491. doi:10.2332/allergolint.09-RAI-0136
 38. Wensing M., Akkerdaas J. H., van Leeuwen W. A., et al. IgE to Bet v 1 and profilin: cross-reactivity patterns and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(3):435–442. doi:10.1067/mai.2002.126380
 39. Konstantinou G.N., Grattan C. E. Food contact hypersensitivity syndrome: the mucosal contact urticaria paradigm. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(4):383–389. doi:10.1111/j.1365-2230.2008.02893.x
 40. Asakura K., Tamamoto T., Shirasaki H., et al. Evaluation of relationships between foods and pollen antigens in peach oral allergy patients-serous specific IgE levels of peach recombinant Antigen [in Japanese]. *Arerugi*. 2009; 58(2):133–139.
 41. Sancho A.I., Rigby N. M., Zuidmeer L., et al. The effect of thermal processing on the IgE reactivity of the non-specific lipid transfer protein from apple, Mal d 3. *Allergy*. 2005;60(10):1262–1268. doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00876.x
 42. Asero R., Antonicelli L., Arena A., et al. Causes of food-induced anaphylaxis in Italian adults: a multi-centre study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;150(3):271–277. doi:10.1159/000222679
 43. Palacín A., Gómez-Casado C., Rivas L. A., et al. Graph based study of allergen cross-reactivity of plant lipid transfer proteins (LTPs) using microarray in a multi-center study. *PLoS One*. 2012;7(12): e50799. doi:10.1371/journal.pone.0050799

44. Schulten V, Nagl B, Scala E., et al. Pru p 3, the non-specific lipid transfer protein from peach, dominates the immune response to its homolog in hazelnut. *Allergy*. 2011;66(8):1005–1013. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02567.x
45. Alessandri C., Ferrara R., Bernardi M.L., et al. Molecular approach to a patient's tailored diagnosis of the oral allergy syndrome. *Clin Transl Allergy*. 2020;10:22. Published 2020 Jun 17. doi:10.1186/s13601-020-00329-8
46. Santos A.F., Du Toit G., O'Rourke C., et al. Biomarkers of severity and threshold of allergic reactions during oral peanut challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(2):344–355. doi:10.1016/j.jaci.2020.03.035
47. Deng S., Yin J. Clinical utility of basophil activation test in diagnosis and predicting severity of mugwort pollen-related peach allergy. *World Allergy Organ J*. 2019;12(6):100043. Published 2019 Jun 21. doi:10.1016/j.waojou.2019.100043
48. Offermann L.R., Schlachter C. R., Perdue M. L., et al. Structural, Functional, and Immunological Characterization of Profilin Panallergens Amb a 8, Art v 4, and Bet v 2. *J Biol Chem*. 2016;291(30):15447–15459. doi:10.1074/jbc.M116.733659
49. Bernardi M.L., Giangrieco I., Camardella L., et al. Allergenic lipid transfer proteins from plant-derived foods do not immunologically and clinically behave homogeneously: the kiwifruit LTP as a model. *PLoS One*. 2011;6(11): e27856. doi:10.1371/journal.pone.0027856
50. Giangrieco I., Alessandri C., Rafaiani C., et al. Structural features, IgE binding and preliminary clinical findings of the 7kDa Lipid Transfer Protein from tomato seeds. *Mol Immunol*. 2015;66(2):154–163. doi:10.1016/j.molimm.2015.02.025
51. Ferreira F., Hirtenlehner K., Jilek A., et al. Dissection of immunoglobulin E and T lymphocyte reactivity of isoforms of the major birch pollen allergen Bet v 1: potential use of hypoallergenic isoforms for immunotherapy. *J Exp Med*. 1996;183(2):599–609. doi:10.1084/jem.183.2.599
52. Jimenez-Lopez J.C., Rodríguez-García M.I., Alché J.D. Analysis of the effects of polymorphism on pollen profilin structural functionality and the generation of conformational, T- and B-cell epitopes [published correction appears in *PLoS One*. 2014;9(1). doi:10.1371/annotation/3008c3af-753f-4085-b85e-5ae0c34a7889]. *PLoS One*. 2013;8(10): e76066. Published 2013 Oct 17. doi:10.1371/journal.pone.0076066
53. Ferreira F., Ebner C., Kramer B., et al. Modulation of IgE reactivity of allergens by site-directed mutagenesis: potential use of hypoallergenic variants for immunotherapy. *FASEB J*. 1998;12(2):231–242. doi:10.1096/fasebj.12.2.231
54. Reinmuth-Selzle K., Kampf C. J., Lucas K., et al. Air Pollution and Climate Change Effects on Allergies in the Anthropocene: Abundance, Interaction, and Modification of Allergens and Adjuvants. *Environ Sci Technol*. 2017;51(8):4119–4141. doi:10.1021/acs.est.6b04908
55. Chimielewska A., Mazur M., Sacha M., et al. Zespól alergii jamy ustnej u pacjentów z alergią pyłkowa [Oral allergy syndrome in patients with pollen allergy]. *Przegl Lek*. 2013;70(11):885–887.
56. Ebisawa M., Ito K., Fujisawa T.; Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, The Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology; Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for food allergy 2020. *Allergol Int*. 2020;69(3):370–386. doi:10.1016/j.alit.2020.03.004
57. Yudinseva O.S., Penkov D.G., Ulyanicheva E.S. Oral allergic syndrome. *Medicine: theory and practice*. 2020; 5 (1): 87–94. (in Russ.)
Юдинцева О. С., Пеньков Д. Г., Ульяничева Е. С. Оральный аллергический синдром. Медицина: теория и практика. 2020; 5 (1): 87–94.
58. Elkina T.N., Gribanova O. A., Surovikina E. A., Setskova S. Yu. Pollinosis in children: personification of therapy. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018; 63 (4): 156–15. (in Russ.) doi:10.21508/1027-4065-congress-2018
Елкина Т. Н., Грибанова О. А., Суrowикина Е. А., Сецкова С. Ю., Поллиноз у детей: персонификация терапии, Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63 (4): 156–15. doi: 10.21508/1027-4065-congress-2018
59. Gaiduk I.M. Respiratory allergy in children: epidemiology. A modern approach to therapy and prevention. 2013. 25 P. (in Russ.)
Гайдук И. М. Респираторная аллергия у детей: эпидемиология. Современный подход к терапии и профилактике. Автореферат дисс. док., 2013; 25 с.
60. Sergeev AV, Mokronosova MA, Oral allergy syndrome. *Medical immunology*. 2011; 13 (1): 17–28. (in Russ.)
Сергеев А. В., Мокроносова М. А., Синдром оральной аллергии. Медицинская иммунология. 2011; 13 (1): 17–28.