

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-7

Может ли компонентная алергодиагностика помочь в установлении траектории формирования «атопического марша»?

Т.С. Лепешкова¹, Е.В. Андропова^{1,2}¹ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация²ООО «Семейный доктор», Магнитогорск, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

В последнее время «атопический марш» (АМ) уже не рассматривается как однозначное и последовательное формирование сменяющих друг друга аллергических заболеваний (АЗ): атопического дерматита (АтД), бронхиальной астмы и аллергического ринита (АР). Исследования последних лет показали, что взаимосвязи между аллергическими нозологиями у детей гораздо сложнее и могут представлять собой различные варианты траекторий формирования АМ. Ранее в литературе было описано 8 типов (классов) АМ: 1-й тип — отсутствие АЗ, 2-й тип — «классический» АМ, 3-й тип — АтД и периодическое свистящее дыхание (визинг), 4-й тип — АтД и позднее развитие АР, 5-й тип — периодическое свистящее дыхание и позднее развитие АР, 6-й тип — периодическое свистящее дыхание, 7-й тип — только АтД, 8-й тип — только АР. Исследователи определили, что те или иные формы последовательного формирования АЗ наблюдались у 48,3% детей, однако профили, напоминающие «классический» АМ, встречались только у 7% детей.

Целью данной публикации было проанализировать траектории формирования АМ в реальной клинической практике на примере педиатрических пациентов и обсудить роль компонентной диагностики при анализе путей его формирования.

В статье приводятся анамнестические данные пациентов и данные их обследования, выполненного методом компонентной диагностики с использованием мультиплексной панели.

Показано, что описанные в литературе типы АМ не всегда совпадают с реальной клинической картиной конкретного пациента, что указывает на существование не описанных ранее траекторий формирования АМ. Использование молекулярной алергодиагностики на мультиплексной панели для каждого сложного клинического случая позволяет выявить истинную и перекрестную сенсibilизацию, обдумать причины появления установленной сенсibilизации и осмыслить клинические симптомы и формирование АЗ по индивидуальной траектории пациента при обязательном условии, что сенсibilизация к истинным алергенам доказана и клинически подтверждена.

Так как при анализе анамнестических сведений возникают сложности в понимании последовательности развития АЗ, использование компонентной алергодиагностики существенно облегчает диагностический поиск, ведь она позволяет предположить очередность появления сенсibilизации и клинических проявлений и сделать прогноз возможной тяжести аллергических реакций на установленные алергены.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атопический марш, атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма, дети, компонентная алергодиагностика, респираторные алергены.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Лепешкова Т.С., Андропова Е.В. Может ли компонентная алергодиагностика помочь в установлении траектории формирования «атопического марша»? РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(3):163–170. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-7.

Can component resolved diagnosis help establish "atopic march" trajectory?

T.S. Lepeshkova¹, E.V. Andronova^{1,2}¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation²LLC "Semeynyy doctor", Magnitogorsk, Russian Federation

ABSTRACT

Recently, the atopic march (AM) is no longer considered a clear and sequential development of successive allergic diseases, such as atopic dermatitis (AD), asthma, and allergic rhinitis (AR). Recent studies have shown that associations between allergic disorders in children are much more complex, and there may be different variants of AM trajectories. Previously, eight classes of AM were described: (1) no allergic disorders, (2) AM, (3) AD and transient wheeze, (4) AD with later-onset rhinitis, (5) transient wheeze and later-onset rhinitis, (6) transient wheeze only, (7) eczema only, and (8) rhinitis only. 48.3% of children exhibit specific types of sequential development of allergic disorders, but only 7% exhibit profiles resembling 'classic' AM.

The aim of this article was to analyze AM trajectories in real clinical practice in children and to discuss the role of component resolved diagnosis (CRD) in the analysis of AM. The article presents anamnestic patient data and CRD results using a multiplex panel.

The literature shows that AM classes do not always match the actual clinical presentation of a patient, indicating the presence of previously unreported AM trajectories. Molecular allergy diagnostics can identify true and cross-sensitization in complex clinical cases, allowing for consideration of the causes of established sensitization and conceptualization of clinical symptoms and individual AM trajectory. It is important to ensure that sensitization to true allergens is established and clinically verified.

The analysis of anamnestic data can make it difficult to understand the sequence of allergic disease development. However, CRD significantly facilitates diagnostic search by allowing consideration of the order of sensitization and clinical manifestations. This can help predict the possible severity of allergic reactions to established allergens.

KEYWORDS: atopic march, atopic dermatitis, allergic rhinitis, asthma, children, component resolved diagnosis, respiratory allergens.

FOR CITATION: Lepeshkova T.S., Andronova E.V. Can component resolved diagnosis help establish "atopic march" trajectory? *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(3):163–170 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-7.

ВВЕДЕНИЕ

Для врачей-аллергологов, так же как и для врачей-педиатров, занимающихся и интересующихся вопросами клинической аллергологии и иммунологии, важно понимать, каков прогноз у ребенка с ранним дебютом аллергического заболевания (АЗ) в младенчестве или в раннем детском возрасте. Будут ли у него формироваться более тяжелые АЗ в дальнейшем как проявление «атопического марша» (АМ)?

Долгое время считалось, что АМ характеризуется ранним и последовательным появлением клинических симптомов атопического дерматита (АтД) и пищевой аллергии (ПА) с последующим присоединением к ним аллергических респираторных проявлений [1]. Сейчас выдвигаются и обсуждаются идеи, что далеко не все дети проходят путь АМ одинаково [2]. Было показано, что взаимосвязи между формирующимися АЗ у детей значительно сложнее, чем первоначально предполагалось в ранних эпидемиологических исследованиях [3].

Наиболее распространенным вариантом развития АМ, согласно данным зарубежных исследователей, проводивших наблюдения за детьми с момента их рождения до совершеннолетия, явилось последовательное формирование АтД, бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита (АР) (ПА в исследовании не рассматривалась) [4]. Были предложены дополнительные траектории, при которых БА и АР возникали раньше АтД как первые проявления АМ у 20,4 и 10,5% детей соответственно.

В работе M. Ödling et al. [5] описано 4 варианта формирования БА у детей (отсутствие астмы, транзиторная астма с ранним началом, подростковая и персистирующая астма). Было замечено, что раннее формирование сопутствующих АЗ у детей соответствовало вариантам 3 или 4, которые характеризовали АМ, но только треть из этих детей страдали АтД в раннем детстве и были чувствительны к пищевым аллергенам. В более раннем проспективном исследовании было установлено, что АтД с поздним началом повышает риск развития БА, но не АР [6], при этом на разнообразии траекторий, по которым формируется БА и АМ, одновременно оказывают влияние наследственные факторы и факторы окружающей среды [7, 8].

Недавно было предложено рассматривать формирование АМ по двум преобладающим траекториям: первая — АтД с дальнейшим развитием респираторной аллергии (БА и/или АР), вторая — АтД с последующим формированием ПА (опосредованная IgE ПА и/или эозинофильный эзофагит) [9]. Действительно, в практике врача-клинициста руководствоваться именно таким подходом было бы просто и понятно, однако в ряде работ определенное место отводится развитию АМ, начинающегося с IgE-опосредованной ПА, как совершенно отдельному пути формирования АМ. Известно, что у детей с IgE-зависимой ПА АМ может прогрессировать даже без проявлений АтД [10]. В таком случае на первый план выходят респираторные симптомы или симптомы пищевой анафилаксии. Скорее всего, ПА является независимым фактором риска развития АР и БА,

особенно в случае доказанной истинной аллергии к арахису, молоку и яйцам [10].

В популяционном когортном исследовании было предложено выделение восьми различных траекторий формирования АМ [11]. Изучив 2 независимые популяционные когорты, авторы описали модели, демонстрирующие гетерогенность и наибольшую встречаемость АЗ, распределив их по различиям формирования на типы (классы): 1-й тип — отсутствие АЗ, 2-й тип — «классический» АМ, 3-й тип — АтД и периодическое свистящее дыхание (визинг), 4-й тип — АтД и позднее развитие АР, 5-й тип — периодическое свистящее дыхание и позднее развитие АР, 6-й тип — периодическое свистящее дыхание, 7-й тип — только АтД, 8-й тип — только АР [11]. Исследователи определили, что те или иные формы последовательного формирования АЗ наблюдались у 48,3% детей, однако профили, напоминающие «классический» АМ, встречались только у 7% детей.

На сегодняшний день, спустя десятилетие после опубликования предложенных восьми типов (классов) АМ [11], единого мнения по траекториям его формирования у ученых так и не появилось. По анамнестическим данным пациента не всегда просто понять, какой из аллергенов подействовал на больного первым и какие клинические симптомы болезни имелись раньше, а какие присоединились позднее, проявляясь как респираторная аллергия и АМ. Пониманию и прояснению информации, полученной из анамнеза, может помочь компонентная диагностика [12]. По наличию и уровню сенсибилизации к истинным и перекрестным аллергенам можно предположить, какие из триггерных молекул аллергенов являются мажорными и воздействуют дольше и раньше остальных, а какие, являясь перекрестными, оказываются менее значимыми и, следовательно, слабее влияют на пациента.

Целью данной работы было проанализировать траектории формирования АМ в реальной клинической практике на примере педиатрических пациентов и обсудить роль компонентной диагностики при анализе путей его формирования.

Подробно анализируются 8 типов (классов) АМ [11].

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

1. Мальчик Р., 9 лет. Наследственный анамнез по атопии отягощен: у старшего брата — проявления АтД, поллиноз, БА; у матери — лекарственная аллергия на антибиотики из группы пенициллинов; у бабушки со стороны матери — поллиноз, лекарственная аллергия на антибиотики из группы пенициллинов.

Особенности быта: мальчик проживает в благоустроенной квартире на 4-м этаже многоэтажного панельного дома, животных нет.

Из анамнеза заболевания: проявления АтД и гастроинтестинальной ПА — с первых месяцев жизни. С 1 года стал появляться навязчивый сухой кашель, в том числе и в ночное время, но главным образом на фоне острых респираторных

инфекций. С 2 лет присоединились повторяющиеся эпизоды острого бронхита с бронхообструктивным синдромом. Постоянный сухой кашель стал беспокоить круглогодично, однако при выезде за город самочувствие ребенка улучшалось. С 3,5 года в сезон цветения березы появились симптомы аллергического риноконъюнктивита. Приступы бронхоспазма стали возникать и при респираторных инфекциях, и в период цветения. В 4 года пациенту были установлены диагнозы БА и АР.

По поводу продолжающегося кашля и бронхиальных обструкций, не связанных с острой респираторной инфекцией, было решено провести компонентную аллергодиагностику на мультиплексной панели (рис. 1).

В результате обследования, наряду с пыльцевой сенсибилизацией к березе и сенсибилизацией к пищевым аллергенам (куриное яйцо, орехи, киви), была установлена высокая степень сенсибилизации к липокалину мыши и плесневым грибам (кисломu гликопротеину и энoлазе альтернaрии). Принимая во внимание тот факт, что мальчик проживал в квартире на 4-м этаже, а не на 1-м и не в частном доме, анамнез жизни ребенка был собран более тщательно. Родители мальчика подтвердили присутствие плесени и грызунов в многоквартирном доме, а также проведение дератизации в квартире жилищной коммунальной службой. После смены места жительства самочувствие ребенка значительно улучшилось, кашель и обструкции прекратились.

2. Мальчик Г., 5 лет. Наследственный анамнез по атопии отягощен: у папы — поллиноз; у бабушки со стороны отца — АтД, ПА; у старшей сестры — поллиноз, оральнuй аллергический синдром.

Особенности быта: пациент проживает в благоустроенной квартире, есть кошка.

Из анамнеза заболевания: до 1 года аллергоанамнез без особенностей. Первые проявления АтД начали беспокоить ребенка на втором году жизни (регресса высыпаний на фоне терапии достигнуто не было). С 2 лет появились первые симптомы АР. Кроме того, периодически отмечались ангиоотеки лица и век.

Было проведено аллергологическое обследование, которое включало определение специфического IgE (slgE) (ImmunoCAP) к бытовым и эпидермальным аллергенам: клещам домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* — 0,48 kU_A/l, *Dermatophagoides farinae* — 0,50 kU_A/l, кошке — <0,1 kU_A/l; к пищевым аллергенам: белку коровьего молока — 0,65 kU_A/l, белку куриного яйца — 1,32 kU_A/l, пшенице — <0,1 kU_A/l, кровати — 0,39 kU_A/l (референтные значения <0,35 kU_A/l). Ни коррекция питания, ни тщательная уборка дома не купировали симптомы АтД и АР, ангиоотеки сохранялись. Поводом для назначения компонентной аллергодиагностики послужил эпизод генерализованной острой крапивницы с ангиоотекoм в 2,5 года. В результате определения slgE на мультиплексной панели была обна-

Результаты исследования по аллерген-специфическим IgE / Allergen-specific IgE test results















Главные специфические компоненты пищевых продуктов / Main specific food components				
Белок яйца / Egg protein	nGal d 1	Овомукоид / Ovomucoid	8,8 ISU-E	
	nGal d 2	Овальбумин / Ovalbumin	1,9 ISU-E	
Фундук / Hazelnut	nCor a 9	Белок хранения, 11s глобулин / Storage protein, 11s globulin	0,3 ISU-E	
Грецкий орех / Walnut	rJug r 1	Белок хранения, 2s альбумин / Storage protein, 2s albumin	19 ISU-E	
	nJug r 2	Белок хранения, 7s глобулин / Storage protein, 7s globulin	1,2 ISU-E	
Киви / Kiwi	nAct d 1	Цистеинпротеиназа / Cysteine proteinase	0,4 ISU-E	
Главные специфические компоненты ингаляционных аллергенов (аэроаллергенов) / Major specific components of inhalant allergens (aeroallergens)				
Пыльца трав / Grass pollen	nCyn d 1	Группа трав 1 / Grass group 1	0,6 ISU-E	
	nPhl p 4	Берберин бридж-энзим / Berberine bridge enzyme	0,5 ISU-E	
Пыльца деревьев / Tree pollen	rBet v 1	Pr-10 протеин / Pr-10 protein	54 ISU-E	
Пыльца сорных трав / Weed pollen	rPar j 2	Белки — переносчики липидов (nsItp) / Lipid transfer proteins (nsItp)	0,9 ISU-E	
Животные / Animals	rFel d 4	Липокалин / Lipocalin	0,6 ISU-E	
	nMus m 1	Липокалин / Lipocalin	83 ISU-E	
Грибки / Fungi	rAlt a 1	Кислый гликопротеин / Acidic glycoprotein	84 ISU-E	
	rAlt a 6	Энолаза / Enolase	6,8 ISU-E	

Рис. 1. Результаты обследования пациента Р. (в 4 года) с помощью определения slgE на мультиплексной панели. Здесь и далее в таблицах: ISU-E <0,3 — необнаруживаемый уровень, ISU-E 0,3–0,9 — низкий уровень, ISU-E 1–14,9 — умеренный/высокий уровень, ISU-E ≥15,0 — очень высокий уровень

Fig. 1. Results of examination of a 4-year-old child by determining slgE on a multiplex panel. Here and further in the tables: ISU-E <0.3 — undetectable level, ISU-E 0.3–0.9 — low level, ISU-E 1–14.9 — moderate/high level, ISU-E ≥150 — very high level

Сводные данные по положительным результатам тестов на IgE / Summary of positive IgE test results, ISU-E				
Перекрестно-реактивные компоненты / Cross-reactive components				
Анизакиды / Anisakidae	Ani s 3	Тропомиозин / Tropomyosin	36	
Таракан / Cockroach	Bla g 7	Тропомиозин / Tropomyosin	38	
<i>D. pteronyssinus</i> (клещ домашней пыли) / <i>D. pteronyssinus</i> (house dust mite)	Der p 10	Тропомиозин / Tropomyosin	39	
Креветка / Shrimp	Pen m 1	Тропомиозин / Tropomyosin	34	

Рис. 2. Результаты обследования пациента Г. (в 2 года) с помощью определения sIgE на мультиплексной панели
Fig. 2. Results of examination of a 2-year-old child by determining sIgE on a multiplex panel

ружена единственная и редкая для детей центральной части России сенсibilизация к белкам из группы тропомиозинов очень высокого уровня (рис. 2).

Поскольку других сенсibilизирующих аллергенов у ребенка установлено не было, семье были даны следующие рекомендации: убрать из рациона питания морепродукты (креветки), обеспечить гипоаллергенный быт (не допускать появления тараканов и других насекомых в жилище, проводить акарицидную обработку), провести обследование ребенка и соответствующее лечение при обнаружении гельминтов. После выполнения всех рекомендаций все АЗ были купированы.

3. Девочка Б., 4 года. Наследственный анамнез по атопии отягощен: у мамы — аллергический дерматит, у прабабушки со стороны матери — поллиноз.

Особенности быта: девочка проживает в частном доме, была кошка (порода сфинкс); у бабушек — кошки и собака.

Индивидуальные особенности семьи: в семье ежедневно готовят продукты из рыбы и морепродуктов, поскольку отец не ест мясо, а по роду деятельности он ежедневно контактирует с животными (владелец сети зоомагазинов).

Из анамнеза заболевания: формирование АтД у девочки с первого месяца жизни с резким усилением симптомов до диффузных проявлений и тяжелого течения к 6 мес. жизни. В 7 мес. родители отметили усиление зуда кожи (особенно на ладонях) после пребывания у бабушек. В возрасте 1 года было проведено лабораторное обследование на sIgE (ImmunoCAP). Была выявлена сенсibilизация к перхоти кошки — 51,60 kU/l, яичному белку — 28,60 kU/l, белку коровьего молока — 0,65 kU/l и пшенице — 0,67 kU/l (референтные значения <0,35 kU/l). Первоначально клинические проявления были расценены как АтД + гастроинтестинальная ПА, однако элиминационные диеты (безмолочная, безъяичная, безглютеновая) эффекта не давали. Состояние кожи не улучшалось, даже несмотря на удаление кошки из дома и ограничение контакта с родственниками, где есть животные.

Аллергологическое обследование с применением компонентной диагностики на мультиплексной панели было проведено после эпизода острой аллергической реакции (отечность и зуд губ, выраженное покраснение лица и кожи рук, уртикарные высыпания, возникшие в 1 год 6 мес. после контакта слизистой оболочки рта и кожи рук девочки с арахисом — несколько секунд держала в руке, которой прикоснулась ко рту) (рис. 3).

Методом молекулярной алергодиагностики была подтверждена истинная сенсibilизация к арахису, которая вызвала острую аллергическую реакцию на слизистой оболочке полости рта и коже ребенка. Впервые была уста-

новлена высокая чувствительность пациентки к парвальбумину рыб и тропомиозину креветки. Сенсibilизация к этим молекулам была расценена как причинно-значимая, а парвальбумин и тропомиозин — как первично сенсibilизирующие аллергены. Установленные исследованием перекрестно реагирующие компоненты из группы тропомиозинов подтвердили предположение, что контакт с тропомиозином креветки имел место продолжительный период времени. Полное прекращение контакта пациентки с рыбой и креветками (отказ от приготовления рыбы и морепродуктов дома, исключение посуды и предметов, контактирующих с рыбой/креветками, а также случайного употребления внутрь), дообследование пациентки на антитела и яйца гельминтов, дополнительная коррекция питания (исключение куриных яиц), а также выполнение рекомендаций по созданию гипоаллергенного быта (недопущение контакта больной с животными, проведение акарицидной обработки) сначала существенно улучшили самочувствие девочки, а позже привели к стойкой клинической ремиссии заболевания как со стороны кожи, так и со стороны слизистых оболочек.

4. Мальчик З., 8 лет. Наследственный анамнез отягощен по атопии: у мамы — поллиноз и БА, у брата — поллиноз.

Особенности быта: проживает в частном доме, есть постоянный контакт с домашними животными (кошка, собака) и крупным рогатым скотом.

Из анамнеза заболевания: симптомы ринита в виде обильных слизистых выделений из носа отмечались с первых дней жизни ребенка (мальчик получал адаптированную молочную смесь в роддоме). При переводе на грудное вскармливание и исключении молочных продуктов из рациона матери ринорея была купирована. В 3 мес. на фоне приема биопрепарата, содержащего живые бифидумбактерии, появились покашливание и первые проявления АтД. Все попытки ввести прикормы с 4,5 мес. заканчивались неудачей и обострением АтД. В 6 мес. пациент был проконсультирован нутрициологом, который порекомендовал докармливать ребенка бульоном из конского мяса, а также ввести рис и овощи. На грудном вскармливании пациент был до 14 мес., а дальше в рационе до 6 лет были преимущественно мясо-костные бульоны. Известно, что пациента стали беспокоить постоянные симптомы со стороны респираторного тракта (бронхиальные обструкции).

Приступ спастического кашля и бронхоспазм впервые случились у пациента в возрасте 1 года. С 1 года 5 мес. эпизоды острого бронхита с бронхообструктивным синдромом, не связанные с острыми респираторными инфекциями, стали повторяться. Каждую бронхиальную обструкцию купировали в стационаре внутривенным введением глюкокортико-

Сводные данные по положительным результатам тестов на IgE / Summary of positive IgE test results, ISU-E				
В основном видоспецифичные пищевые компоненты / Mainly species-specific food components				
Белок яйца / Egg protein	nGal d 1	Овомукоид / Ovomucoid	0,5 ISU-E	
	nGal d 2	Овальбумин / Ovalbumin	0,5 ISU-E	
Треска / Cod	Gad c 1	Парвальбумин / Parvalbumin	18 ISU-E	
Арахис / Peanut	Ara h 1	Белок хранения, 7s глобулин / Storage protein, 7s globulin	2,6 ISU-E	
	Ara h 2	Белок хранения, 7s глобулин / Storage protein, 7s globulin	9,3 ISU-E	
	Ara h 6	Белок хранения, 2s альбумин / Storage protein, 2s albumin	5,2 ISU-E	
В основном видоспецифичные аэроаллергенные компоненты / Mainly species-specific aeroallergenic components				
Животные / Animals	Собака / Dog	Can f 1	Липокалин / Lipocalin	19 ISU-E
	Лошадь / Horse	Equ c 1	Липокалин / Lipocalin	2,7 ISU-E
	Кошка / Cat	Fel d 1	Утероглобин / Uteroglobulin	3,9 ISU-E
		Fel d 4	Липокалин / Lipocalin	7,4 ISU-E
Перекрестно-реактивные компоненты / Cross-reactive components				
Сывороточный альбумин Serum albumin	Собака / Dog	Can f 3	Сывороточный альбумин / Serum albumin	1 ISU-E
	Кошка / Cat	Fel d 2	Сывороточный альбумин / Serum albumin	3 ISU-E
Тропомиозин / Tropomyosin	Анизакиды / Anisakidae	Ani s 3	Тропомиозин / Tropomyosin	22 ISU-E
	Таракан / Cockroach	Bla g 7	Тропомиозин / Tropomyosin	17 ISU-E
	<i>D. pteronyssinus</i> (клещ домашней пыли) / <i>D. pteronyssinus</i> (house dust mite)	Der p 10	Тропомиозин / Tropomyosin	14 ISU-E
		Креветка / Shrimp	Pen m 1	Тропомиозин / Tropomyosin

Рис. 3. Результаты обследования пациента Б. (в 1,5 года) с помощью определения sIgE на мультиплексной панели
Fig. 3. Results of examination of a 1.5-year-old child by determining sIgE on a multiplex panel

стероидных препаратов и раствора аминофиллина. Тяжелые приступы одышки стали отмечаться в весенне-летнее время, сопровождаясь симптомами АР.

В 2 года пациенту впервые было проведено аллергологическое обследование: общий IgE (718 МЕ/мл, референтные значения <60 МЕ/мл) и sIgE методом RIDA. Выявлена сенсibilизация к молоку и α -лактальбумину — >100 IU/ml (6-й класс), казеину — 43,48 IU/ml (4-й класс), β -лактоглобулину — 14,31 IU/ml (3-й класс), сое (бобы) — 5,86 IU/ml (3-й класс), пшенице — 5,35 IU/ml (3-й класс), белку яйца — 0,95 IU/ml (2-й класс), а также лесному ореху — >100 IU/ml (6-й класс) и арахису — >100 IU/ml (6-й класс) (референтные значения <0,35 IU/ml).

Диагноз БА был выставлен больному в 6 лет. Тогда же из-за неконтролируемого течения астмы на фоне адекватной базисной терапии с целью выявления «скрытой» сенсibilизации была проведена молекулярная аллергодиагностика (рис. 4).

Компонентной диагностикой на мультиплексной панели подтверждена высокая гиперчувствительность пациента к белкам коровьего молока, проявившаяся клинически АР и АтД. Кроме того, у ребенка с БА и АР вместе с предполагаемой по анамнезу сенсibilизацией к респираторным аллергенам (береза и домашние животные) было установлено повышение уровня sIgE к плесневым грибам (альтернатива) и найдена гиперчувствительность к группе сывороточных альбуминов (главным образом к бычьему сывороточно-му альбумину Bos d 6) высокого уровня. Являясь респираторным и пищевым аллергеном, бычий сывороточный альбумин присутствует как минорный аллерген в коровьем молоке, а также обнаруживается в перхоти коровы и является мажорным аллергеном мяса. Постоянное проживание рядом с крупными рогатым скотом и домашними животными, а также прямой и косвенный контакт с коровьим молоком и неограниченное употребление мясокостных бульонов в течение продолжительного времени предопределило сенсibilизацию ребенка, установленную компонентной диагностикой. Исключение из рациона питания коровьего молока и мясокостных бульонов существенно улучшило самочувствие пациента, однако полностью устранить контакт ребенка с животными семья не смогла.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании приведенных выше клинических случаев нами была сделана попытка определить типы формирования АМ по восьми траекториям, которые были указаны выше [11].

В клиническом наблюдении 1 после обследования ребенка было установлено, что сенсibilизация к белкам куриного яйца (Gal d 1, Gal d 2) является доминирующей и с раннего детского возраста проявлялась в виде АтД. Поражение кожи способствовало трансдермальной сенсibilизации пациента к аллергенам мыши (Mus m1), которая в дальнейшем стала причиной формирования БА и АР и была выявлена методом компонентной диагностики. Клинические

Сводные данные по положительным результатам тестов на IgE, ISU-E / Summary of positive IgE test results, ISU-E				
В основном видоспецифичные пищевые компоненты / Mainly species-specific food components				
Белок яйца / Egg protein	nGal d 2	Овальбумин / Ovalbumin	0,6 ISU-E	
Коровье молоко / Cow's milk	Bos d 4	α-Лактальбумин / α-Lactalbumin	47 ISU-E	
	Bos d 5	β-Лактоглобулин / β-Lactoglobulin	46 ISU-E	
	Bos d 8	Казеин / Kazein	39 ISU-E	
Орех кешью / Cashew nut	Ana o 2	Белок хранения, 11s глобулин / Storage protein, 11s globulin	0,7 ISU-E	
Лесной орех / Hazelnut	Cor a 9	Белок хранения, 11s глобулин / Storage protein, 11s globulin	10 ISU-E	
Грецкий орех / Walnut	Jug r 1	Белок хранения, альбумин 2s / Storage protein, 2s albumin	11 ISU-E	
	Jug r 2	Белок хранения, 7s глобулин / Storage protein, 7s globulin	3,1 ISU-E	
Арахис / Peanut	Ara h 1	Белок хранения, 7s глобулин / Storage protein, 7s globulin	2,3 ISU-E	
	Ara h 3	Белок хранения, 11s глобулин / Storage protein, 11s globulin	0,6 ISU-E	
Соевые бобы / Soybean	Gly m 5	Белок хранения, β-конглицинин / Storage protein, beta-conglycinin	0,4 ISU-E	
	Gly m 6	Белок хранения, глицинин / Storage protein, glycinin	13 ISU-E	
В основном видоспецифичные аэроаллергенные компоненты / Mainly species-specific aeroallergenic components				
Пыльца деревьев / Tree pollen				
Береза / Birch	rBet v 1	Белок PR-10 / PR-10 protein	12 ISU-E	
Животные / Animals				
Собака / Dog	Can f 2	Липокалин / Lipocalin	3,3 ISU-E	
Кошка / Cat	Fel d 1	Утероглобин / Uteroglobulin	12 ISU-E	
Плесень / Mold				
<i>Alternaria</i>	Alt a 1	Кислый гликопротеин / Acidic glycoprotein	54 ISU-E	
<i>Aspergillus</i>	Asp f 1	Семейство митогиллина / Mitogillin family	1,4 ISU-E	
	Asp f 3	Пероксисомальный белок / Peroxisomal protein	0,9 ISU-E	
Другие, в основном видоспецифичные компоненты / Other mostly species-specific components				
Яд животного происхождения / Animal venom				
Оса обыкновенная / Common wasp	Ves v 5	Антиген 5 / Antigen 5	1,1 ISU-E	
Перекрестно-реактивные компоненты / Cross-reactive components				
Сывороточный альбумин / Serum albumin				
Коровье молоко/мясо / Cow's milk/meat	Bos d 6	Сывороточный альбумин / Serum albumin	35 ISU-E	
Собака / Dog	Can f 3	Сывороточный альбумин / Serum albumin	0,4 ISU-E	
Кошка / Cat	Fel d 2	Сывороточный альбумин / Serum albumin	0,8 ISU-E	
Белок PR-10 / Protein PR-10				
Береза / Birch	Bet v 1	Белок PR-10 / Protein PR-10	12 ISU-E	
Ольха / Alder	Aln g1	Белок PR-10 / Protein PR-10	0,6 ISU-E	
Пыльца лесного ореха / Hazelnut pollen	Cor a 1.0101	Белок PR-10 / Protein PR-10	0,3 ISU-E	
Лесной орех / Hazelnut	Cor a 1.0401	Белок PR-10 / Protein PR-10	4,1 ISU-E	
Яблоко / Apple	Mal d 1	Белок PR-10 / Protein PR-10	3,4 ISU-E	
Персик / Peach	Pru p 1	Белок PR-10 / Protein PR-10	1,7 ISU-E	

Рис. 4. Результаты обследования пациента 3. (в 6 лет) с помощью определения sIgE на мультиплексной панели

Fig. 4. Results of examination of a 6-year-old child by determining sIgE on a multiplex panel

проявления сезонной аллергии были доказаны установленной сенсibilizацией к мажорному аллергену березы (Bet v 1) высокой степени сенсibilizации, а сформировавшаяся чувствительность к мажорной молекуле (Alt a 1) плесневого грибка *Alternaria alternata* и присоединение клинических симптомов респираторной аллергии внесли свой

вклад в персистенцию симптомов БА у пациента. Таким образом, молекулярная диагностика установила скрытые и подтвердила явные молекулы аллергенов, ответственные за формирование клинических симптомов аллергии у данного пациента. По нашему мнению, развитие АМ произошло по 2-му типу формирования — «классическому».

Клиническое наблюдение 2 условно можно отнести к 4-му типу АМ. Но стоит заметить, что симптомы АР у мальчика сформировались довольно рано (к 2 годам), что подтверждает индивидуальный сценарий формирования АЗ. Всеми виной оказалась гиперчувствительность к мажорным и минорным аллергенам из группы тропомиозинов (Pen m 1, Der p 10, Bla g 7, Ani s 3), обнаруженная в ходе исследования. Установленная сенсibilизация явилась причиной как респираторных проявлений аллергии (АР и высокий риск формирования БА), так и острых (ангиоотеки) и персистирующих (АтД) симптомов поражения кожи. Удивительно то, что сенсibilизация к одной группе аллергенов стала причиной разных клинических проявлений. Своевременно проведенное обследование предопределило дальнейшую тактику ведения пациента и привело к ремиссии клинических симптомов.

Углубленное компонентное обследование пациентки с диффузным персистирующим течением АтД в клиническом наблюдении 3 показало, что истинными сенсibilизаторами у ребенка являются парвальбумин рыб (Gad s 1) и тропомиозин креветки (Pen m 1). И несмотря на то, что пациентка ни разу не пробовала ни рыбу, ни креветки, установленная сенсibilизация сформировалась трансэпидермально, через поврежденную при АтД кожу или ингаляционным путем при вдыхании виновных аллергенов. Из-за высокой схожести тропомиозинов членистоногих развилась сенсibilизация не только к креветке (Pen m 1), но и к клещам домашней пыли (Der p 10), тараканам (Bla g 7) и анизакидам (Ani s 3). Позже за счет прямого контакта с перхотью, шерстью и слюной животных, а также опосредованно через одежду и кожу отца присоединилась сенсibilизация к кошке (Fel d 1, Fel d 4) и собаке (Can f 1). Выявленные причинно-значимые аллергены стали виновными в тяжелом поражении кожи у ребенка. Они же создают риск формирования у пациентки в будущем респираторной аллергии, т. е. развития сценария АМ.

Высокая гиперчувствительность к белкам хранения арахиса (Ara h 1, Ara h 2, Ara h 6), проявившаяся симптомами острой аллергической реакции, высоковероятно также появилась трансдермально [13]. Сенсibilизация к главным аллергенам куриного яйца (Gal d 1, Gal d 2) подтвердила обнаруженную ранее гиперчувствительность к яйцу в моноplexном исследовании, при этом демонстрируя десенсibilизацию к данному продукту.

Вследствие маленького возраста ребенка точно определить вариант формирования АМ на сегодняшний день не получается и однозначно сказать, к какому классу относится траектория развития АМ у пациентки, пока сложно (возможно, «классический» или 7-й тип). Только по прошествии времени будет ясно, по какому пути сформируются АЗ — будет ли это АМ или только АтД.

Наконец, в клиническом наблюдении 4 развитие аллергических симптомов протекает по ранее не описанному типу. Дебют АМ начался в первые дни жизни ребенка с респираторных проявлений (АР), позже появились симптомы АтД и БА. Вероятно, ведущими на этапе формирования АР, а также ответственными за клинические проявления АтД явились белки коровьего молока: сывороточная (Bos d 4, Bos d 5) и казеиновая (Bos d 8) фракции. Особенности питания пациента с 6 мес. до 6 лет (регулярное употребление мясо-костного бульона и большого количества мяса) предопределили гиперчувствительность к бычьему сывороточному альбумину (Bos d 6), который

является мажорным аллергеном мяса крупного рогатого скота и может стать ответственным за клинические проявления респираторной аллергии.

При молекулярном обследовании также была обнаружена сенсibilизация пациента к аллергенам группы белков хранения: орехам (Ana o 2, Cor a 9, Jug r 1, Jug r 2), арахису (Ara h 1, Ara h 3), соевым бобам (Gly m 5, Gly m 6). Большой спектр сенсibilизации ребенка к орехам может быть обусловлен косенсibilизацией. Заметим, что ребенок никогда внутрь не употреблял эти продукты. Что же могло послужить причиной возникновения столь опасной сенсibilизации? Существует несколько предположений, которые в разной степени могут быть связаны с развитием такой гиперчувствительности.

Первая версия заключается в том, что ребенка сенсibilизировала мать. Известно, что мама пациента употребляла эти растительные продукты в больших количествах в период беременности и во время лактации. Позже, после прекращения грудного вскармливания, она часто ела орехи и арахис вне дома. Последнее обстоятельство могло послужить причиной трансдермальной сенсibilизации мальчика при условии, что крупинки продуктов оставались на губах и коже рук матери. В доступной нам литературе нет однозначного мнения в отношении высоты и частоты риска развития сенсibilизации у младенца при употреблении женщиной арахиса и сои во время беременности и грудного вскармливания [14, 15].

Другой причиной появления подобной сенсibilизации может быть генетический фактор, предрасполагающий к развитию сенсibilизации к арахису, в частности у людей с мутацией в гене белка филаггрина [16].

Наконец, использование косметических средств — кремов, шампуней, лосьонов, бальзамов, — которые содержат растительные масла, например ореховое или арахисовое, при нанесении их на кожу ребенка с АтД может инициировать формирование сенсibilизации к этим растительным аллергенам трансдермально [17].

Рецидивирующие бронхиальные обструкции вследствие сенсibilизации к респираторным аллергенам кошки (Fel d 1), собаки (Can f 2), коровы (Bos d 6) и плесневым грибам (Alt a 1, Asp f 1, Asp f 3) могут долго оставаться в жизни мальчика, поскольку он проживает в частном доме с подпольем, а семья держит скот и домашних животных. Повышенная чувствительность к мажорному аллергену березы (Bet v 1) стала причиной клинических проявлений аллергии в весенне-летний сезон и значительно ухудшила состояние пациента в этот период.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оказалось сложнее, чем казалось изначально, охарактеризовать каждый клинический случай с точки зрения формирования траектории АМ. Более раннее, «классическое» понимание формирования АМ давало практикующему врачу знание, что у ребенка сначала происходит присоединение новой сенсibilизации, а после прослеживается прогрессирование клинических симптомов болезни. Сейчас, в условиях отсутствия единого мнения в отношении вариативности и последовательности АЗ при АМ, не просто определиться с вопросом: имеющиеся у пациента заболевания являются отдельными нозологиями или происходит развитие АМ? Описанные в литературе типы АМ не всегда совпадают с реальной клинической

картиной конкретного пациента, что указывает на существование не описанных ранее траекторий формирования АМ. Использование молекулярной алергодиагностики на мультиплексной панели для каждого сложного клинического наблюдения позволяет выявить истинную и перекрестную сенсibilизацию, обдумать причины появления установленной сенсibilизации и осмыслить клинические симптомы и формирование АЗ по индивидуальной траектории пациента при обязательном условии, что сенсibilизация к истинным алергенам доказана и клинически подтверждена.

Литература / References

1. Yang L., Fu J., Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol.* 2020;11:1907. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01907.
2. Belgrave D.C., Simpson A., Buchan I.E. et al. Atopic Dermatitis and Respiratory Allergy: What is the Link. *Curr Dermatol Rep.* 2015;4(4):221–227. DOI: 10.1007/s13671-015-0121-6.
3. Ker J., Hartert T.V. The atopic march: what's the evidence? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103(4):282–289. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60526-1.
4. Punekar Y.S., Sheikh A. Establishing the sequential progression of multiple allergic diagnoses in a UK birth cohort using the General Practice Research Database. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(12):1889–1895. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03366.x.
5. Ödling M., Wang G., Andersson N. et al. Characterization of Asthma Trajectories from Infancy to Young Adulthood. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2368–2376.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.007.
6. Lowe A.J., Angelica B., Su J. et al. Age at onset and persistence of eczema are related to subsequent risk of asthma and hay fever from birth to 18 years of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(4):384–390. DOI: 10.1111/pai.12714.
7. Hirota T., Nakayama T., Sato S. et al. Association study of childhood food allergy with genome-wide association studies-discovered loci of atopic dermatitis and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(6):1713–1716. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.034.

8. Wang B., Chen H., Chan Y.L. et al. Why Do Intrauterine Exposure to Air Pollution and Cigarette Smoke Increase the Risk of Asthma? *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:38. DOI: 10.3389/fcell.2020.00038.
9. Gabryszewski S.J., Hill D.A. One march, many paths: Insights into allergic march trajectories. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(3):293–300. DOI: 10.1016/j.anai.2021.04.036.
10. Hill D.A., Grundmeier R.W., Ram G. et al. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2016;16:133. DOI: 10.1186/s12887-016-0673-z.
11. Belgrave D.C., Granell R., Simpson A. et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med.* 2014;11(10):e1001748. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001748.
12. Steering Committee Authors; Review Panel Members. A WAO — ARIA — GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(2):100091. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100091.
13. Geng Q., Zhang Y., Song M. et al. Allergenicity of peanut allergens and its dependence on the structure. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2023;22(2):1058–1081. DOI: 10.1111/1541-4337.13101.
14. Järvinen K.M., Westfall J., De Jesus M. et al. Role of Maternal Dietary Peanut Exposure in Development of Food Allergy and Oral Tolerance. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143855. DOI: 10.1371/journal.pone.0143855.
15. Kotz D., Simpson C.R., Sheikh A. Incidence, prevalence, and trends of general practitioner-recorded diagnosis of peanut allergy in England, 2001 to 2005. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):623–630.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.021.
16. Brown S.J., Asai Y., Cordell H.J. et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):661–667. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.031.
17. Lack G., Fox D., Northstone K., Golding J. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med.* 2003;348(11):977–985. DOI: 10.1056/NEJMoa013536.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лепешкова Татьяна Сергеевна — д.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, врач алерголог-иммунолог; 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; ORCID iD 0000-0002-0716-3529.

Андронova Елена Владимировна — соискатель кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; врач алерголог-иммунолог ООО «Семейный доктор»; 455017, Россия, г. Магнитогорск, ул. Доменищиков, д. 8А; ORCID iD 0000-0002-9506-6365.

Контактная информация: Андронova Елена Владимировна, e-mail: andronova.elena@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 19.02.2024.

Поступила после рецензирования 11.03.2024.

Принята в печать 29.03.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Tatyana S. Lepeshkova — Dr. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Polyclinic Pediatrics, Ural State Medical University; 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0716-3529.

Elena V. Andronova — applicant of the Department of Polyclinic Pediatrics, Ural State Medical University; 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; allergist immunologist, LLC "Semeynyy doctor"; 8, Domenshchiki str., Magnitogorsk, 455017, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9506-6365.

Contact information: Elena V. Andronova, e-mail: andronova.elena@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 19.02.2024.

Revised 11.03.2024.

Accepted 29.03.2024.