

Министерство здравоохранения
Донецкой Народной Республики
Государственная образовательная организация
высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

На правах рукописи

Ткаченко Ксения Евгеньевна

**АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ И СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ
К СОРТАМ ЯБЛОКА С ОЦЕНКОЙ ОТДЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ
У ЛИЦ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
ПРИЛУЦКИЙ Александр Сергеевич

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию с другими экземплярами,
которые были представлены в диссертационный совет

Ученый секретарь диссертационного совета
Д 01.011.03
Золотухин С.Э.

Донецк – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ. АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ. ЧАСТОТА И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ К АНТИГЕНАМ РАЗЛИЧНЫХ СОРТОВ ЯБЛОКА	16
1.1 Пищевая аллергия и атопический дерматит.....	17
1.2 Аллергия к яблоку.....	21
1.2.1 Различия состава аллергенов яблока.....	26
1.2.2 Изменения аллергенов при созревании и хранении.....	29
1.2.3 Генные технологии изменения аллергенов яблок.....	30
1.2.4 Формы сенсibilизации и клинические проявления пищевой аллергии на яблоко.....	31
1.2.5 Диагностика аллергии и специфической сенсibilизации к антигенам яблока.....	35
1.2.5.1 Подтверждение и определение профиля сенсibilизации - кожные пробы и тесты in vitro.....	35
1.2.5.2 Клиническое значение чувствительности - провокационные тесты	38
1.2.6 Лечение аллергии на яблоко.....	39
1.2.6.1 Элиминационная диета.....	39
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	41
2.1 Дизайн исследования и контингент обследованных больных.....	41
2.2 Методы исследования.....	45
2.2.1 Лабораторные методы исследования.....	45
2.2.1.1 Определение общего IgE.....	47
2.2.1.2 Определение специфических IgE.....	48
2.2.1.3 Определение уровня цитокинов.....	52
2.3 Статистическая обработка полученных материалов.....	53

РАЗДЕЛ 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЧАСТОТА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ К АНТИГЕНАМ ЯБЛОКА	60
РАЗДЕЛ 4. ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К РАЗЛИЧНЫМ СОРТАМ ЯБЛОКА У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ ЛИЦ	79
РАЗДЕЛ 5. ПОКАЗАТЕЛИ КОНЦЕНТРАЦИИ ОБЩЕГО И СПЕЦИФИЧЕСКИХ IgE, IL-4, IL-5 И ИХ КОРРЕЛЯЦИИ	96
РАЗДЕЛ 6. УРОВНИ И ПОКАЗАТЕЛИ КОРРЕЛЯЦИИ ОБЩЕГО И СПЕЦИФИЧЕСКИХ IgE, IL-4, IL-5 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА	108
РАЗДЕЛ 7. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНДИВИДУАЛЬНО ПОДОБРАННОЙ ДИЕТОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ	123
РАЗДЕЛ 8. АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ...	133
ВЫВОДЫ	159
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	162
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	164
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	166

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Работы последних лет показывают, что пищевая аллергия регистрируется у миллионов людей (более 1-2% мировой популяции), принимая характер пандемии XXI века [205]. Продукты растительного происхождения наиболее распространены среди прочих причин пищевой аллергии у детей. В нашем обществе яблоко принято относить к гипоаллергенным продуктам. Так, его часто включают в рацион детского питания. Яблоко является одним из первых и основных прикормов. Кроме того, следует упомянуть о широком спектре полезных свойств данного продукта. Так, согласно ряду клинических, *in vivo* и *in vitro* исследований, употребление яблок может уменьшить риск развития различных хронических заболеваний посредством задействования многих механизмов, в том числе антиоксидантного, антипролиферативного и прочих [118]. Следует, однако, отметить, что исследованиями показана способность различных фруктов семейства Розоцветных довольно часто вызывать аллергические реакции, при этом на одном из первых мест находится именно яблоко. По данным последних публикаций, аллергия к фруктам встречается у 0,4 – 6,6% взрослых и 2,2 – 11,5% детей в возрасте до 6-ти лет, среди которых у 8,5% регистрируется аллергия к яблоку [141]. Имеются также документальные сведения, подтверждающие, что аллергии к яблоку подвержено до 2% населения Европы [51,146].

Вышеуказанные результаты говорят о возможности, при введении в рацион пациентов яблок, довольно частого возникновения аллергических реакций. Вместе с тем, учитывая такой спектр положительных для человеческого здоровья качеств данного фрукта и его высокую востребованность в нашем обществе, становится понятным, что назначение гипоаллергенной диеты, исключающей из рациона питания яблоки, должно основываться исключительно на результатах достоверной диагностики специфической аллергии.

Степень разработанности темы

В настоящее время работы, посвященные изучению частоты сенсibilизации к аллергенам яблока в Донецкой Народной Республике, Украине, России и других странах постсоветского пространства, отсутствуют. Подобные работы в мире единичны [46, 158]. Никогда в мире не проводились исследования особенностей сенсibilизации к отдельным сортам яблока, употребляемым населением Донбасса, России и Украины и др. Практически не изучались связи показателей специфической сенсibilизации и уровней цитокинов. Нет работ, характеризующих наличие и ассоциации специфических IgE к различным сортам яблока и интерлейкина-4, интерлейкина-5, общего иммуноглобулина Е, а также прочих показателей иммунитета. Нет или единичны работы, посвященные изучению частоты сенсibilизации к яблоку в зависимости от возраста, других особенностей анамнеза жизни и развития детей и взрослых [141], знание которых могло бы позволить выбрать оптимальную диагностическую и лечебно-профилактическую тактику относительно данной патологии.

Связь работы с научными программами планами темами

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» «Особенности изменений иммунитета и аллергической реактивности у жителей Донецкого региона» (шифр работы: УН 16.03.23). Диссертант выполняла фрагмент научно-исследовательской работы кафедры, посвященный изучению распространенности и особенностей клинических проявлений аллергических реакций, сенсibilизации к антигенам яблока, в том числе к различным его сортам, а также их связи с уровнями интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-5 (IL-5), общего иммуноглобулина Е (общий IgE) у лиц с пищевой аллергией (атопическим дерматитом и др.).

Цель исследования: улучшение диагностики специфической аллергии и сенсibilизации, а также профилактики аллергических реакций на яблоко, в том

числе на различные его сорта, употребляемые населением Донбасса, у лиц с пищевой аллергией (ПА) и атопическим дерматитом (АД), повышение эффективности терапии.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Охарактеризовать частоту и клинические особенности аллергических реакций на яблоко у жителей Донбасса.
2. Изучить частоту специфической сенсибилизации к аллергенам яблока, в том числе к отдельным его сортам.
3. Изучить уровни специфической сенсибилизации к аллергенам яблока, в том числе к отдельным его сортам, установить возможные коррелятивные связи данных показателей.
4. Выявить особенности уровней общего IgE, IL-4, IL-5 у лиц с ПА, сенсибилизированных к аллергенам яблока, концентрацию и коррелятивные связи данных показателей, в том числе в зависимости от содержания специфических IgE антител к яблоку.
5. Выявить особенности показателей общего и специфических IgE к яблоку, IL-4, IL-5 у лиц с пищевой аллергией, страдающих АД, в зависимости от степени тяжести заболевания, установить возможные коррелятивные связи.
6. Оценить эффективность индивидуальной диетотерапии, основанной на результатах определения специфической сенсибилизации, у лиц с ПА, страдающих АД.
7. Оценить динамику уровней IL-4 в сыворотке крови у пациентов с ПА, страдающих АД, в процессе индивидуальной диетотерапии.

Объект исследования: аллергические реакции и сенсибилизация к антигенам яблока у лиц с пищевой аллергией и атопическим дерматитом.

Предмет исследования: частота и клинические особенности аллергических реакций на яблоко, уровни специфических иммуноглобулинов E (sIgE) к антигенам яблока, в том числе к отдельным его сортам (Антоновка, Айдаред, Лиголь, Джонатан, Симиренко, Голден, Чемпион, Снежный кальвиль); взаимосвязь специфической сенсибилизации с показателями общего IgE, IL-4,

IL-5; эффективность индивидуальной диетотерапии, основанной на результатах исследования специфической сенсibilизации, у больных с ПА и АД.

Научная новизна работы

Впервые был проведен анализ частоты и клинических особенностей аллергических реакций на яблоко в Донбассе у лиц, страдающих ПА.

Впервые описаны особенности частоты и интенсивности специфической сенсibilизации к антигенам яблока в Донбассе у лиц, страдающих ПА.

Впервые в мире проведен сравнительный анализ особенностей сенсibilизации к отдельным сортам яблока (Антоновка, Айдаред, Лиголь, Джонатан, Симиренко, Голден, Чемпион, Снежный кальвиль) у лиц, страдающих ПА.

Впервые определены возрастные особенности специфической сенсibilизации к антигенам яблока, в том числе к отдельным его сортам. Установлены особенности уровней общего IgE, а также показателей IL-4, IL-5 у лиц с ПА, в том числе сенсibilизированных к аллергенам яблока. Впервые установлены коррелятивные связи данных показателей, в том числе в зависимости от содержания специфических IgE антител к антигенам яблока и отдельным его сортам.

Впервые показаны многообразные коррелятивные связи уровней цитокинов (IL-4, IL-5), показателей общего и специфических иммуноглобулинов E к антигенам яблока с тяжестью клинических проявлений атопического дерматита (индекс SCORAD). Показана эффективность индивидуальной гипоаллергенной диеты, основанной на показателях специфической IgE сенсibilизации к отдельным сортам яблока и другим аллергенам, у лиц с ПА и АД.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании полученных данных подтверждены связи продукции общего IgE и специфических IgE с выработкой интерлейкинов-4,5. Эти данные обосновывают значимость данных цитокинов в обеспечении продукции общего и специфических IgE к различным сортам яблока. Объективно доказана необходимость тестирования специфических IgE антител к отдельным сортам

яблока, широко используемых в Донбассе, в сравнении с аналогичными показателями к общим антигенам яблока. Установлены особенности сенсibilизации к различным сортам яблока, широко используемым в Донбассе, России, Белоруссии и Украине. Все вышеуказанное позволило улучшить диагностику специфической сенсibilизации и профилактики аллергических реакций на различные сорта яблока, избежать до 30% ложноотрицательных и более 70% ложноположительных реакций, что в комплексе обусловило увеличение эффективности лечения лиц с АД и ПА, притом, что устойчивая ремиссия заболевания была достигнута у 23% лиц только использованием индивидуально подобранной диетотерапии. Назначение индивидуально подобранной диеты с исключением сортов яблока, к которым была зарегистрирована сенсibilизация, обусловило достоверное снижение тяжести АД с увеличением длительности клинической ремиссии и снижением частоты применения топических глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов.

Материалы диссертационной работы внедрены в практику Донецкого клинического территориального медицинского объединения МЗ ДНР (акт внедрения от 11.02.2019 г.), Детского клинического центра г. Макеевки (акт внедрения от 27.02.2019 г.), Коммунального учреждения «Городская детская клиническая больница №1 г. Донецка» (акт внедрения от 15.04.2019 г.), используются в учебном процессе кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО.

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автором под руководством научного руководителя определены цель и задачи исследования, самостоятельно проведен патентный поиск и анализ научной литературы по данной теме. Автором лично проведен сбор, изучение, анализ и обобщение полученных данных. Тематический подбор больных и клинические исследования проведены на базе Донецкого клинического территориального медицинского объединения (г. Донецк) и Детского клинического центра г. Макеевки, где больные находились на амбулаторном лечении. Диссертантом

самостоятельно проводился сбор и подготовка материала для лабораторных исследований. Автором лично проведены клинические исследования, клинико-эпидемиологические и клинико-иммунологические сопоставления у больных с ПА и АД. Соискателем самостоятельно разработано и проведено лечение больных с ПА и АД с включением в традиционную терапию индивидуально подобранной гипоаллергенной диеты. Автором проведен статистический анализ полученных данных, написаны все разделы диссертации, сформулированы ее основные положения, практические рекомендации и выводы. В работах, выполненных в соавторстве, реализованы идеи соискателя. В процессе выполнения работы не использованы идеи и разработки соавторов.

Методология и методы исследования

При проведении работы для характеристики изучаемой группы больных использованы клинические методы; лабораторно-диагностические – для оценки особенностей специфической сенсибилизации и показателей общего IgE, интерлейкинов-4,5 у пациентов с ПА и АД; статистические – для обработки полученных данных.

На первом этапе работы было отобрано 318 больных (211 детей и 97 лиц взрослого возраста) с пищевой аллергией. Иммуноферментным методом исследовались концентрации общего IgE, специфических IgE к антигенам 8-ми сортов яблока (Антоновка, Айдаред, Лиголь, Джонатан, Симиренко, Голден, Чемпион, Снежный кальвиль), общему антигену яблока, IL-4, IL-5. Тест-системы для иммуноферментного анализа разработаны ООО «Укрмед-Дон» (г. Донецк) совместно с сотрудниками кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО, прошли регистрацию и были разрешены для использования, как в научных исследованиях, так и в практическом здравоохранении. Сравнительный анализ показал их высокую чувствительность и специфичность [11, 13].

Далее было проведено анкетирование 137 больных на предмет связи аллергических реакций с конкретным продуктом питания, в случае указания пациентом в качестве причинно-значимого аллергена яблока, заполнялся

детальный опросник, направленный на выявление клинико-анамнестических особенностей аллергических реакций на данный плод.

В последующем было отобрано 84 пациента с атопическим дерматитом, которым наряду с традиционной терапией была назначена индивидуальная гипоаллергенная диета, основанная на результатах исследования специфической сенсибилизации к различным сортам яблока и другим аллергенам. В ходе динамического наблюдения и лечения пациентов при первичном осмотре, а также через 3 и 6 месяцев проводилась оценка тяжести атопического дерматита с использованием индекса SCORAD, учетом продолжительности среднемесечной ремиссии заболевания, среднемесечной продолжительности использования топических глюкокортикостероидов (ТГКС) и антигистаминных препаратов (АГП), а также уровней IL-4 повторно через 3 месяца от начала лечения.

На этапе математической обработки количественных признаков осуществлялась оценка вариационных рядов на нормальность распределения результатов. При этом использовался критерий χ^2 , а при выборке небольшого объема (менее 30) – тест Шапиро-Уилка. Учитывая непараметрический характер распределения данных, в дальнейшем использовались непараметрические методы статистического анализа.

Статистическую обработку полученных материалов проводили с использованием статистической программы «MedStat», а также программного обеспечения «Microsoft Excel for Windows 2010». Все статистические расчеты проводились отдельно для пациентов детского и взрослого возраста, а также в объединенной группе больных, включавшей все возрастные категории.

Для представления количественных признаков использованы показатели медианы, 25% и 75% квартилей, минимума, максимума, ошибки медианы и 95% доверительного интервала (ДИ) уровней исследуемых показателей. Удельный вес различных показателей в работе приведен в виде относительной частоты P (в %) и стандартной ее ошибке $\pm m\%$ [6].

Для оценки различий центральных тенденций двух независимых выборок использовался W -критерий Вилкоксона. Для сравнения двух связанных выборок

использовался Т-критерий Вилкоксона. Для проведения множественных сравнений уровней исследуемых показателей был произведен однофакторный ранговый анализ Крускала-Уоллиса, а также использован критерий Данна. Сравнение доли признака для двух групп осуществлялось при помощи углового преобразования Фишера с учетом поправки Йейтса. Множественные сравнения частоты регистрации признака выполнялись с использованием критерия χ^2 , а также процедуры Мараскуило-Ляха-Гурьянова. При проведении корреляционного анализа использовался коэффициент ранговой корреляции Кендалла. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

Установлено, что частота возникновения аллергических реакций на яблоко среди лиц различного возраста, страдающих ПА, и у лиц с АД отмечается соответственно в $8,76 \pm 2,42\%$ и $8,33 \pm 3,02\%$, причем у всех 7 больных детского возраста отмечены реакции в виде обострений АД, тогда как во взрослом возрасте реакции на яблоко отмечались в виде острой крапивницы (1), ангиоотека (1), орального аллергического синдрома (2 человека), кашлевого синдрома (1). В последних двух случаях (у одного из лиц с ОАС) вышеуказанные симптомы сочетались с гастроинтестинальными нарушениями.

Уровни сенсибилизации к различным сортам яблока, выше ($p < 0,01$) среди сортов, относящихся к группе со смешанной красной окраской (Джонатан, Айдаред, Чемпион, Лиголь) по сравнению с сортами без покровной окраски (Антоновка, Симиренко, Снежный кальвиль, Голден), а также выше ($p < 0,01$) к сорту Голден по сравнению с другими сортами без покровной окраски (Антоновка, Симиренко, Снежный кальвиль) как у детей, так и в общей группе обследованных, а также у взрослых с уменьшением различий ($p < 0,05$) между sIgE к сортам Голден и Антоновка; Голден и Снежный кальвиль и отсутствием их при сравнении sIgE у Голден и Симиренко. Выявлены достоверные корреляционные связи между исследованными сортами яблока во всех группах, с большей частотой регистрации коэффициентов Кендалла 0,7-0,9 ($p < 0,001$) у детей и среди

всех обследованных между сортами яблока, имеющими высокую сенсibilизирующую активность.

Регистрация сенсibilизации к различным сортам яблока, существенно превышает частоту клинически зарегистрированных аллергических реакций к яблоку ($p < 0,001$), с наибольшей частотой регистрации sIgE хотя бы к одному из сортов яблока со смешанной красной окраской у детей ($p = 0,043$), взрослых ($p < 0,001$) и в общей группе обследованных лиц ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичным показателем у сортов без покровной окраски, и достоверным ($p < 0,05 - 0,001$) превышением удельного веса сенсibilизированных лиц к ряду сортов яблока со смешанной красной окраской у детей и в общей группе обследованных.

Тестирование sIgE к 8 наиболее широко используемым сортам яблока позволяет избежать у 78% обследованных лиц ложноположительных результатов исследования, в связи с отсутствием сенсibilизации как минимум к одному из вышеуказанных сортов (в сравнении с sIgE антителами к общему антигену яблока), и в 30% - ложноотрицательных результатов, и обеспечить в обоих случаях введение в рацион тех сортов яблока, к которым нет повышенной чувствительности.

У больных с пищевой аллергией выявлены достоверно более высокие концентрации показателей общего IgE, IL-4, IL-5 ($p < 0,01$) по сравнению со здоровыми лицами; положительные корреляционные зависимости между уровнями общего IgE, IL-4, IL-5 и sIgE к различным сортам яблока ($p < 0,05 - 0,01$), с определением, как правило, более сильных связей интерлейкинов-4 и 5 и общего IgE, чем между sIgE и другими исследованными маркерами.

Установлено, что уровни общего IgE, IL-5 у обследованных с тяжелым атопическим дерматитом существенно выше ($p = 0,04$ и $p = 0,014$ соответственно) аналогичных показателей в группе лиц, имеющих более легкое течение заболевания (концентрация IL-4 имела тенденцию, близкую к статистически значимой – $p = 0,053$), при наличии достоверных положительных корреляций между индексами SCORAD и интерлейкином-4 ($p < 0,01$), интерлейкином-5

($p=0,02$), общим ($p<0,01$) и sIgE ($p<0,05-0,01$), причем более сильные и стабильные связи сенсibilизации с интенсивностью проявлений АД выявлялись для сортов яблока, имеющих смешанную красную окраску ($p\leq 0,01$).

Назначение индивидуально подобранной диеты с исключением сортов яблока, к которым была зарегистрирована сенсibilизация, обусловило через 3 месяца снижение ($p<0,001$) индексов SCORAD с увеличением ($p<0,001$) длительности клинической ремиссии и снижением частоты применения ТГКС ($p<0,001$), с сохранением клинического улучшения через 6 месяцев наблюдения ($p<0,001$), уменьшением использования всех анализируемых лекарственных препаратов, в том числе и антигистаминных ($p=0,049$).

Показано, что наряду с клинической эффективностью и снижением потребности в медикаментозном лечении, включение индивидуальной диетотерапии в комплексное лечение атопического дерматита сопровождалось достоверным снижением уровней интерлейкина-4 ($p=0,001$).

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного клинического материала, использованием современных средств и методов исследований, адекватных целям и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа полученных данных.

Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Апробация работы состоялась 29.03.2019 г. на межкафедральном заседании кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии и кафедры дерматовенерологии и косметологии ФИПО Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького».

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на: научно-практической конференции с международным участием «Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та

алергологічних захворювань» (г. Киев, 2014 г.), 76-м Международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы клинической, экспериментальной, профилактической медицины, стоматологии и фармации» (г. Донецк, 2014 г.), 77-м Международном медицинском конгрессе молодых ученых, посвященном 85-летию ДонНМУ «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (г. Донецк, 2015 г.), 4-м Европейском Иммунологическом Конгрессе (Вена, 2015 г.), XV Всероссийском научном Форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (г. Санкт-Петербург, 2015 г.), 78-м Международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (г. Донецк, 2016 г.), 79-м Международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины», (г. Донецк, 2017 г.), XVI Всероссийском научном Форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (г. Санкт-Петербург, 2017 г.), Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать болезнь» (г. Донецк, 2017 г.), Всероссийской научно-практической конференции «Клиническая иммунология и аллергология – практическому здравоохранению» (г. Москва, 2018 г.), 80-м Международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины», (г. Донецк, 2018 г.), Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать болезнь» (г. Донецк, 2018 г.), IV Всероссийском Съезде АДАИР и педиатров, работающих с детьми, страдающими аллергическими заболеваниями (г. Москва, 2018 г.).

Публикации

Результаты диссертационной работы полностью изложены в 27 печатных работах, из них 11 статей – в изданиях, рекомендованных ВАК МОН ДНР.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на русском языке на 191 странице компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 6 разделов собственных исследований, анализа и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 93 таблицами на 37 страницах и 6 рисунками на 2 страницах. Список использованной литературы содержит 239 научных публикаций, из них 19 изложены кириллицей, 220 – латиницей, и занимает 26 страниц.

РАЗДЕЛ 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ. АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ. ЧАСТОТА И
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ К
АНТИГЕНАМ РАЗЛИЧНЫХ СОРТОВ ЯБЛОКА

Пищевая аллергия, согласно традиционным представлениям, может быть вызвана термостабильными аллергенами, устойчивыми к действию пищеварительных ферментов, которые попадая в организм человека, могут без изменений пройти через пищеварительную систему, и таким образом привести к развитию аллергической сенсibilизации. При этом развитие симптомов вызывает каждый последующий контакт с тем же аллергеном. Такие аллергены, называются полными пищевыми аллергенами, а пищевая аллергия, при которой один и тот же аллерген приводит к сенсibilизации организма и вызывает возникновение симптомов, называется пищевой аллергией первого типа [54, 204, 239].

В последнее время было обнаружено, что пищевую аллергию могут вызвать и термолабильные аллергены и аллергены, чувствительные к пищеварительным ферментам. Однако симптомы могут иметь место только при употреблении пищи, не подвергавшейся предварительной термической обработке, прежде всего на слизистой оболочке полости рта, так как при контакте с пищеварительными ферментами аллергены теряют свою аллергенность. Данные аллергены не имеют способности сенсibilизировать организм, и могут вызывать клинические симптомы только в ранее сенсibilизированном организме. Поэтому такие аллергены называются неполными пищевыми. Сенсibilизация при этом развивается на структурно похожие аллергены, сенсibilизировавшие организм ингаляционным, контактным или другим путем. Пищевая аллергия, при которой один аллерген приводит к сенсibilизации организма, а другой обуславливает появление симптомов, называется пищевой аллергией второго типа [54, 204, 239].

Патофизиологический механизм описанного явления обусловлен перекрестной реактивностью IgE антител, т.е. возможностью связывания одного

антитела с двумя или более аллергенами, их эпитопами [24, 213]. Сходство трехмерной структуры конформационных эпитопов аллергенов, на которые вырабатываются антитела, распознающие аллерген [25], представляет собой молекулярную основу перекрестной реактивности. Именно благодаря структурному сходству белковых молекул, большое количество существующих в природе аллергенов может быть разделено на несколько групп [30, 55], и среди членов каждой группы существует возможность перекрестной реактивности. В таблицах 1.1 и 1.2 показаны возможные перекрёстные реакции, опосредованные различными молекулами, содержащимися в различных фруктах, орехах и бобовых (табл.1.1), пыльце, различных злаках, сорных травах и растениях (табл.1.2).

1.1 Пищевая аллергия и атопический дерматит

Клинические проявления пищевой аллергии весьма многообразны [5, 8]. В настоящее время накоплено множество данных о важной роли пищевых аллергенов в развитии атопического дерматита (АД) [4, 7] АД является хроническим воспалительным заболеванием кожи у лиц с генетической предрасположенностью к атопии, характеризующееся рецидивирующим течением, возрастными особенностями клинических проявлений, первично возникающим зудом, гиперчувствительностью ко многим иммунным и не иммунным стимулам [10, 53]. Наличие и персистирование воспалительного процесса в коже больных АД связывают с увеличением синтеза интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-5 (IL -5), интерлейкина-13 (IL-13) [218]. IL-4 и IL-13 поддерживают процессы пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов, а также стимулируют продукцию иммуноглобулинов Е [53, 154, 214, 218]. Кластер генов цитокинов, характеризующих профиль Т-хелперов 2 типа, а именно IL-4, IL-5, IL -13 и ГМ-КСФ, расположен на 5 хромосоме (5q31-33) [127]. IL-4 синтезируется CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитами, тучными клетками и эозинофилами [2]. Считается, что IL-4 играет важную роль в инициации иммунного ответа, выполняя роль медиатора дифференцировки предшественников Т-хелперов в Th2,

Таблица 1.1

Особенности перекрестной реактивности отдельных молекул фруктов, орехов и бобовых

№	Аллергены			Возможная перекрестная реактивность																																		
	Источник	Компонент	Семейство белка	яблоко	груша	персик	абрикос	слива	черешня	клубника	малина	банан	ананас	киви	томат	паприка	морковь	сельдерей	петрушка	соя	фасоль	арахис	кукуруза	чечевица	миндаль	фундук	другие орехи	береза	граб	каштан посевной	пшеница	олуванчик	полынь	амброзия	тимopheвка	подсолнух	латекс	
1.	Киви	Act d 1*	Цистеинпротеаза																																			
2.		Act d 2	Тауматин-подобный белок																																			
3.		Act d 8	PR-10																																			
4.	Яблоко	Mal d 1	PR-10																																			
5.	Персик	Pru p 1	PR-10																																			
6.		Pru p 3	Белки–переносчики липидов																																			
7.	Фундук	Cor a 1	PR-10																																			
8.		Cor a 8	Белки–переносчики липидов																																			
9.		Cor a 9*	Запасной белок, 11S глобулин																																			
10.	Грецкий орех	Jug r 1*	Запасной белок, 2S альбумин																																			
11.		Jug r 2*	Запасной белок, 7S глобулин																																			
12.		Jug r 3	Белки–переносчики липидов																																			
13.	Арахис	Ara h 1*	Запасной белок, 7S глобулин																																			
14.		Ara h 2*	Запасной белок, 2S альбумин																																			
15.		Ara h 3*	Запасной белок, 11S глобулин																																			
16.		Ara h 6*	Запасной белок, 2S альбумин																																			
17.		Ara h 8	PR-10																																			
18.		Ara h 9	Белки–переносчики липидов																																			
19.	Бобы сои	Gly m 4	PR-10																																			
20.		Gly m 5*	Запасной белок, β-конглицинин																																			
21.		Gly m 6*	Запасной белок, глицинин																																			

 - перекрестнореактивные аллергены

* - первичный видоспецифичный аллерген

Таблица 1.2

Особенности перекрестной реактивности отдельных молекул злаков, пыльцы сорных трав и растений

№	Аллергены			Возможная перекрестная реактивность																																							
	Источник	Компонент	Семейство белка	яблоко	груша	персик	абрикос	слива	черешня	клубника	малина	банан	ананас	киви	томат	паприка	морковь	сельдерей	петрушка	соя	фасоль	арахис	кукуруза	чечевица	миндаль	фундук	другие орехи	береза	граб	каштан	пшеница	олуванчик	полынь	амброзия	тимopheвка	полсолнух	ракообразные	латекс	тараканы	клещи	плесень		
1.	Пшеница	Tri a 14	Белки–переносчики липидов																																								
2.		Tri a 19*	Омега-5-глиадин																																								
3.	Амброзия	Amb a 1*	Пектатлиаза																																								
4.	Полынь	Art v 1*	Дефенсин																																								
5.		Art v 3	Белки-переносчики липидов																																								
6.	Береза	Bet v 1	PR-10																																								
7.		Bet v 2	Профилин																																								
8.		Bet v 4	Полкальцин																																								
9.	Латекс	Hev b 1	Фактор элонгации резины																																								
10.		Hev b 5	Кислый белок																																								
11.		Hev b 6	Прогевеин																																								
12.		Hev b 8	Профилин																																								



- перекрестнореактивные аллергены

* - первичный видоспецифичный аллерген

предотвращая апоптоз Th2-лимфоцитов, он способствует поддержанию аллергического иммунного ответа [18]. IL-4 ограничивает синтез макрофагами провоспалительных IL-1, IL-6, IL-8, IL -12, ФНО- α . IL-4 служит кофактором пролиферации неактивных В-лимфоцитов, а также индуцирует в этих клетках синтез IgE и IgG₄. Дисрегуляция секреции IL-4 является ключевой в развитии аллергической патологии. Увеличение синтеза IgE в ответ на стимуляцию IL-4 приводит к усилению IgE-стимулированного синтеза цитокинов тучными клетками, способными вырабатывать IL-4 и IL -6. Кроме того, IL-4 стимулирует экспрессию сосудистых молекул адгезии-1, увеличение концентрации которых происходит на поверхности эндотелиальных клеток вследствие воспалительного процесса. Сосудистые молекулы адгезии-1 обеспечивают миграцию эозинофилов и моноцитов в очаг воспаления, т. е. клеточную инфильтрацию, характерную для развития последней фазы атопической реакции. При наличии островоспалительных изменений в участках кожного поражения определялось повышение продукции IL-4 [19]. IL-5 впервые был описан в 1980-х годах как замещающий фактор Т клеток [215,31]. Основными клетками, продуцирующими данный цитокин, являются Т хелперы 2 типа и тучные клетки [184, 216]. В последние годы установлено, что IL-5 в больших количествах продуцируют также врожденные лимфоидные клетки 2 типа [144]. Определено, что сывороточный уровень интерлейкина-5 поддерживается именно тканевыми долгоживущими врожденными лимфоидными клетками 2 типа [230].

Интерлейкин-5, как и многие из цитокинов, обладает плейотропными эффектами [215]. Показано, что он влияет на функцию В лимфоцитов, нейтрофилов [31, 125, 134, 148, 215]. Вместе с тем основными его эффектами считают влияние на дифференциацию, активацию и выживаемость эозинофилов [145]. Они и изучены больше всего. Имеются мнения о наличии субтипов атопического дерматита, связанных патогенетически именно с IL-5, в связи с наличием высоких концентраций его у лиц, страдающих вышеуказанной патологией и имеющих

нормальные концентрации IgE [145]. В отдельных работах показано, что именно этот цитокин связан с тяжестью поражений кожи при хроническом течении атопического дерматита, когда с IL-4 ассоциированы острые кожные атопические реакции [76, 112]. Подчеркивается, что вышеуказанная патология и другие аллергические заболевания, включая астму, характеризуются воспалением и выраженной инфильтрацией Т клетками и гранулоцитами, включающими тучные клетки, эозинофилы и нейтрофилы [31]. Именно CD4⁺ Т клетки и эозинофилы характерны для поздней фазы аллергической реакции [76].

Многие пациенты с АД считают, что на течение их заболевания влияет потребление определенных продуктов. При этом наиболее часто аллергические реакции алиментарного генеза выступают триггером атопического дерматита у детей [7]. Особенно четко данная связь прослеживается у лиц, у которых обострения кожного процесса отмечаются непосредственно после употребления определенных продуктов, что указывает на важную роль пищевых аллергенов в воспалительных процессах при АД. [95, 119] Кроме того, у большинства лиц, страдающих атопическим дерматитом, регистрируются положительные кожные пробы и/или IgE-зависимая сенсibilизация к пищевым аллергенам.

Несмотря на то, что точная роль гиперчувствительности в АД еще не до конца изучена, известно, что элиминация пищевых продуктов, к которым чувствителен пациент, может привести к улучшению состояния больного [171]. К числу наиболее хорошо охарактеризованных триггерных пищевых аллергенов относятся такие продукты, как куриное яйцо, коровье молоко, пшеница, соя, арахис, рыба и морепродукты. В то время как роль ряда других важных пищевых продуктов в развитии АД и других аллергических реакций изучена не так хорошо. К их числу относится и яблоко.

1.2 Аллергия к яблоку

Яблоко является одним из немногих видов фруктов, которые наиболее широко культивируются по всему миру. Простота хранения и транспортировки яблок

обеспечивает доступность их в любое время года. А благодаря широкому применению, как в сыром, так и обработанном виде, яблоко занимает важное место в питании человека. Однако в настоящее время установлено, что яблоко относится к фруктам, которые довольно часто вызывают аллергические реакции [47, 68, 113].

По данным последних публикаций аллергия к фруктам встречается у 0,2 – 6,6% взрослых и 0,4 – 11,5% детей в возрасте до 6-ти лет, среди которых у 8,5% регистрируется аллергия к яблоку [141]. В другой работе показано, что реакции к яблокам, среди лиц с повышенным уровнем общего иммуноглобулина Е, регистрируются в 12,8% случаев [158]. Также имеются документальные сведения подтверждающие, что аллергии к яблоку подвержено до 2% населения Европы [52]. Кроме того, исследования European Community Respiratory Health Survey показали, что в профилях сенсibilизации 4522-х молодых людей, проживающих в 13-ти различных странах Европы, яблоко являлось одним из наиболее частых продуктов - причин пищевой аллергии. Частота сенсibilизации к пищевым продуктам в данном исследовании колебалась в пределах 2,8 – 7,2% [205].

Частота сенсibilизации к яблоку на территории ДНР, Украины, России и других стран бывшего СССР практически не изучена. Также нет данных по изменению частоты сенсibilизации к аллергенам яблока в зависимости от возраста, других особенностей развития и анамнеза жизни населения данных регионов и др.

Таксономически яблоко относится к семейству Розоцветных. Данное семейство состоит из подсемейства *Pomoideae*, к которому помимо яблока относятся и груша (*Pyrus communis*), и подсемейства *Prunoideae*, главные представители которого персик (*Prunus persica*), абрикос (*Prunus armeniaca*), слива (*Prunus domestica*) и вишня (*Prunus avium*). Частота и клиника аллергических реакций на яблоко варьирует в разных географических регионах. В северной и центральной Европе они в основном связаны с сенсibilизацией на пыльцу березы и опосредованной перекрестной реактивностью IgE антител, продукция которых вызвана аллергенами пыльцы. Клинические симптомы проявляются в основном

оральным аллергическим синдромом (ОАС) [94,224]. В южных частях Европы и в Средиземноморском регионе, где растительность бедна березами, аллергия на яблоко может быть связана с повышенной чувствительностью к пыльце трав, но может развиваться и без ассоциированных поллинозов. В первом случае, механизмы клинических проявлений аналогичны тем, которые связаны с сенсibilизацией к пыльце березы. В случае аллергии на яблоко без ассоциированного поллиноза, сенсibilизация происходит оральным путем после употребления яблок или других фруктов, обычно персиков. Клиническая картина обычно проявляется системными реакциями, такими как крапивница, отек Квинке, симптомами со стороны пищеварительной системы, бронхообструкцией и даже анафилактическим шоком [103].

К аллергенам яблока относятся: Mal d 1 – главный аллерген, термолабильный протеин (18 кДа); Mal d 2 – тауматин-подобный протеин (31 кДа); Mal d 3 – белок-переносчик липидов (9 кДа); Mal d 4 – профилин (14 кДа) и ряд других аллергенов, клиническая значимость которых не была доказана.

Mal d 1 принадлежит к 1-й группе пылевых аллергенов деревьев порядка Букоцветных, гомологи которого присутствуют в пыльце деревьев (березы – Bet v 1, орешника – Cor a 1, ольхи – Aln g 1, граба – Car b 1, бука – Fag s 1 и т.д.), фруктов и овощей (груши – Pyr c 1, абрикоса – Pru ar 1, вишни – Pru av 1, моркови – Dau c 1, сельдерея – Api g 1) и в бобовых, орехах и семенах, плодах (фундуке – Cor a 1.04, сое – Gly m 4) [30]. Гомологи Bet v 1 – основного аллергена пыльцы березы, обуславливают возникновение перекрестной реактивности и, следовательно, появление симптомов ОАС к яблоку у большинства пациентов северной и центральной Европы [47, 66, 68, 137].

Mal d 2 принадлежит к группе тауматин-подобных протеинов (TLP – Taumatin-Like Protein) [30,56], которые присутствуют в некоторых видах фруктов и овощей (вишне – Pru av 2, киви – Act c 2), а среди пыльцы, на данный момент, выделены из пыльцы горного кедра – Jun a 3 [30], и пыльцы кипариса – Cup a 3 [65]. Сходство в

аминокислотной последовательности между отдельными белками этой группы указывает на потенциальную перекрестную реактивность, которая еще не была доказана [30]. Несмотря на большое количество сенсibilизированных пациентов [116], клиническая значимость данного аллергена до сих пор не подтверждена.

Mal d 3 принадлежит к группе белков переносчиков липидов (LTP – Lipid Transfer Protein), которые присутствуют в основном в различных видах овощей и фруктов (груше – Pru c 3, персике – Pru p 3, абрикосе – Pru ar 3, сливе – Pru d 3, вишне – Pru av 3, кукурузе – Zea m 14 и т.д.), бобовых, орехах и семенах (фундуке – Cor a 8, каштане – Cas s 8, грецком орехе – Jug r 3), но также в пыльце деревьев (маслины – Ole e 7) и сорных трав (полыни – Art v 3, постеннице – Par j 1, Par j 2, амброзии – Amb a 6) и в других источниках (латексе – HEV b 12) [30,114]. Гомологии LTP имеются и в других видах растений, что дает возможность широкой перекрестной реактивности [43, 151-153, 180]. Данный аллерген отвечает в основном за появление симптомов у пациентов с аллергией на яблоко, проживающих в Средиземноморском регионе, без ассоциированных поллинозов [45, 64].

Mal d 4 принадлежит к группе профилинов, повсеместно распространенных белков, присутствующих во всех эукариотических клетках: пыльце деревьев (березы – Bet v 2, орешника – Cor a 2, маслины – Ole e 2 и т.д.), травах (timoфеевке – Phl p 12, мятлике луговом – Roa p 12 и т.д.) и сорных травах (полыни – Art v 4, постеннице – Par j 3 и т.д.), во фруктах и овощах (груше – Pru c 4, персике – Pru p 4, вишне – Pru av 4, моркови – Dau c 4, сельдерее – Api g 4 и т.д.), бобовых, орехах и семенах (фундуке – Cor a 2, арахисе – Ara h 5, сое – Gly m 3) и в других источниках (латексе – Nev b 8, клетках человека – Hom s ?) [30]. Перекрестная реактивность IgE-антител, обусловленная действием профилинов различных источников, структурно схожих с Mal d 4, достаточно высока, и играет важную роль в развитии большого количества перекрестных реакций, в том числе так называемого «березо-полынь-фруктово-овощного синдрома» [8, 124].

Благодаря широкому использованию и высокой распространенности аллергических реакций, вызванных хорошо изученными и надлежащим образом охарактеризованными аллергенами, чьи гомологи находятся в других пищевых продуктах, яблоко является хорошей моделью гиперчувствительности к пищевым продуктам растительного происхождения [40, 113].

Гомологи основного аллергена пыльцы березы (Bet v 1), ответственного за сенсibilизацию больных с пищевой аллергией 2 типа, были выделены из различных растительных субстратов: яблока (Mal d 1) [66], сельдерея (Api g 1) [173], вишни (Pru av 1, который ранее назывался Pru a 1) [175], моркови (Dau с 1) [174], груши (Pyr с 1) [187] и так далее. Степень гомологичности аллергенов тесно связана с их таксономической принадлежностью. Например, между Dau с 1 и Api g 1 (морковь и сельдерей принадлежат к одному и тому же семейству Сельдереевых) около 80% аминокислотной последовательности идентичны, в то время как между таксономически отдаленными Dau с 1 и Mal d 1 (яблоко принадлежит к семейству Розоцветных) и Dau с 1 и Bet v 1 (береза относится к семейству Буковых) степени идентичности аминокислотной последовательности около 40% [174].

Кроме того, гомологи LTP персика (Pru p 3), который приводит к сенсibilизации больных с пищевой аллергией типа 1, были выделены из семейства Розоцветных фруктов: яблока (Mal d 3) [153], персика (Pru p 3) [223], абрикоса (Pru ar 3) [98], сливы (Pru d 3) [61], вишни (Pru av 3) [190], а также из неродственных растительных продуктов, например, кукурузы (Zea m 14) [222]. Гомология в первом случае составила около 90% идентичности в аминокислотной последовательности [45], а втором около 60% [98].

О подобии механизмов аллергических реакций на различные фрукты и овощи свидетельствуют и имена "синдромов", описанных во время изучения перекрестной реактивности IgE-антител между различными аллергенами, присутствующими в некоторых продуктах и их гомологах, в различных типах пыльцы или других источниках: "синдром яблоко-береза"; "синдром береза-фрукты"; "синдром

сельдерей-полынь-специи"; "синдром сельдерей-морковь-полынь-специи"; "синдром береза-полынь-сельдерей"; "синдром латекс-фрукты" и т.д. [8, 73, 123, 179, 232, 239].

1.2.1 Различия состава аллергенов яблока

Количество определенных аллергенов в яблоке может сильно варьировать в зависимости от сорта, степени зрелости, условий хранения, а кроме того и от целенаправленных изменений в экспрессии данных аллергенов.

На сегодняшний день описано более 1000 различных сортов яблок, из которых около ста используется в питании человека. Следует отметить, что работы, изучающие сенсibilизацию к различным сортам яблок в мире весьма немногочисленны, и основаны в основном на результатах прик-прик тестов и проведении оральных провокационных проб, а также на изучении содержания в сортах отдельных молекул аллергенов. Исследований сенсibilизации к сортам яблока, которые произрастают в ДНР, России, Украине, Белоруссии и других странах бывшего СССР вообще не проводилось.

Поскольку Mal d 1 является аллергеном, ответственным за появление симптомов у большинства пациентов в северной и центральной Европе, в наиболее часто употребляемых сортах исследуется именно его количество. Среди испытанных сортов можно выделить сорта с высоким (Granny Smith, Golden Delicious, Jonagold, Braeburn, Prime Rouge, Cox Orange, Apollo), средним (Sternrenette, Alkmene), низким (Boskoop) и очень низким (Jamba, Macoun, Ellison's Orange, Gloster, Altlander, Hammerstein) относительным содержанием Mal d 1. Сорта с большей относительной долей Mal d 1 показали более высокую способность к связыванию IgE-антител при иммунологическом тестировании *in vitro* [41]. Количественный анализ показал, что разница в содержании Mal d 1 между отдельными сортами яблок может различаться более чем в десять раз [185].

Учитывая значимость Mal d 3 в Средиземноморском регионе, группа испанских авторов [57] исследовала экспрессию данного аллергена в наиболее часто употребляемых сортах яблок в этой области. Среди протестированных сортов (Royal Gala, Pink Lady, Starking, Granny Smith, Verdedoncella, Fuji, Golden Delicious, Golden Perlim, Reineta, Reineta Parda), наибольшее количество Mal d 3 зафиксировано в Starking, а низкое в -Granny Smith и Golden Delicious. Другое исследование 88 различных культур продемонстрировало, что между сортами яблока существует примерно 100-кратная разница в уровнях Mal d 3. Сравнение с ранее определенными уровнями Mal d 1 в тех же самых сортах показало, что разделение сортов на низкоаллергенные и высокоаллергенные не всегда совпадает для двух данных аллергенов [166].

Ряд авторов исследовал аллергенность различных сортов яблока, основываясь на результатах прик+прик тестов. При этом из 21 протестированного сорта, исходя из диаметра папулы, 2 сорта (Golden Delicious и Gala) были классифицированы как наиболее высокоаллергенные. Наименее аллергенным был сорт Santana. Данные кожного тестирования были подтверждены проведением слепого провокационного тестирования, в ходе которого были установлены достоверные различия ($p < 0,05$) сортов Golden Delicious и Santana. Интересно отметить воспроизводимость полученных результатов. При повторном проведении прик+прик тестирования у 9-ти обследованных пациентов спустя год были получены аналогичные результаты [130]. В другой работе аллергенность различных сортов яблока также сравнивалась у пациентов с аллергией на яблоко, как по результатам прик тестов, так и по ответу на оральную провокационную пробу. Преварительно были отобраны сорта содержащие высокое (Golden Delicious) и низкое (Orim, G 198 и Vienna) количество Mal d 1. Однако у большинства пациентов при проведении прик теста диаметр папул, индуцированных различными сортами был одинакового размера. А при пероральном приеме ни один из данных больных не сообщил о полном отсутствии

симптомов оральной аллергии после употребления яблок с высоким или низким содержанием Mal d 1 [197].

Данные о невысокой информативности прик тестов для определения аллергенного потенциала подтверждены результатами и других авторов [121]. В исследовании проведенном среди 33 жителей Нидерландов, страдающих ОАС, на основании оральной провокационной пробы сорта Elise и Santana были идентифицированы как низкоаллергенные. При этом результаты прик тестов никак не отражали тяжесть симптомов оральной аллергии у обследованных больных [121]. В Великобритании, Швейцарии и Северной Италии, также как в Нидерландах, яблоки Elise и Santana были идентифицированы как низкоаллергенные сорта, но по результатам прик тестов [27].

Среди наиболее поздних работ, посвященных изучению аллергенного потенциала различных сортов яблока, выделяются исследования, посвященные изучению уровней экспрессии и транскрипции генов определяющих содержание основных молекул аллергенов в яблоке, в основном Mal d 1 [44, 69, 177].

В 2019 году в печать вышла пионерская работа, показывающая, что сенсibiliзирующая и аллергическая активность различных сортов яблока может зависеть от содержания в них полифенолов, которые обуславливают многогранное воздействие на эти процессы [131]. Также было показано, что мякоть старых сортов яблока (Dulmener Rosenapfel и Ontario) характеризуется более высоким общим содержанием полифенолов, чем новых сортов (Braeburn and Granny Smith). При этом старые сорта яблок переносились лучше, чем новые, у лиц с аллергией на пыльцу березы. Аллергенность яблока *in vitro* (активация эффекторных клеток) зависила от общего содержания полифенолов и степени ферментативного потемнения мякоти яблока.

1.2.2 Изменения аллергенов при созревании и хранении

Установлено, что количество и аллергенный потенциал Mal d 1 может варьировать в пределах одного и того же сорта. В исследовании немецких авторов [235] было проведено сравнение количества аллергена в яблоках различных степеней зрелости (собранных с одних и тех же побегов в разные временные промежутки). Результаты показали, что незрелые яблоки содержат меньшее, а зрелые большее количество Mal d 1.

Наращение содержания аллергенов во время созревания было более выражено в сортах, которые конститутивно экспрессируют большее количество Mal d 1 (*Golden Delicious*), по отношению к сортам с меньшей экспрессией (*Boskoop*). Конститутивное увеличение экспрессии во время фазы роста было замечено и для Mal d 2 в сорте Fuji [138].

Яблоки, которые были подвергнуты достаточно длительному хранению (купленные в магазине), содержат значительно большее количество Mal d 1 и Mal d 2 по сравнению со свежесобранными того же сорта. В тоже время яблоки, которые длительно хранились при температуре + 4°C демонстрировали сравнительно небольшое увеличение экспрессии Mal d 1 [116].

Увеличение количества данных аллергенов при хранении объясняет их физиологическую роль как PR (Pathogenesis-Related) протеинов [66,116], и связанных с ними белков, защищающих растения от различных болезнетворных микроорганизмов и вредных воздействий окружающей среды. Их синтез может быть вызван вирусной, бактериальной или грибковой инфекцией и воздействиями окружающей среды, такими как засухи, наводнения, заморозки, озон, УФВ - излучение и механические повреждения [170]. Некоторые PR-протеины могут быть экспрессированы в определенных органах растений или в определенные этапы развития, в то время как в стрессовых условиях или при воздействии патогенных микроорганизмов происходит повышение их синтеза [114].

Во время хранения и транспортировки яблоки также подвергаются различным стрессовым воздействиям окружающей среды, а также действию различных патогенов. Именно эти факторы могут вызвать повышенную экспрессию Mal d 1 [226], и, возможно, Mal d 2, которые повышают сопротивляемость плода.

Несмотря на то, что Mal d 3 также принадлежит к группе PR-протеинов [153] и его количество во время созревания увеличивается, во время хранения содержание данного аллергена уменьшается. Причём снижение более выражено при хранении в контролируемых атмосферных условиях [165].

1.2.3 Генные технологии изменения аллергенов яблок

По экономическим причинам производители часто стремятся увеличить сопротивляемость растительной пищи к патогенам и другим воздействиям окружающей среды. Увеличение сопротивления может быть достигнуто путем внесения изменений в кодирующие гены или путем увеличения экспрессии PR-протеинов [114]. Таким аллергеном в яблоке может быть Mal d 2, так как его аналоговый белок (TLP) ранее использовался для повышения устойчивости других трансгенных растений. Однако, поскольку теперь TLP классифицируется как аллерген, необходимо с большой осторожностью использовать данную специальную группу протеинов с целью повышения устойчивости растений [182].

В Европейском Союзе был создан мультидисциплинарный консорциум, в задачи которого входила разработка стратегий по снижению заболеваемости аллергическими реакциями на пищевые продукты растительного происхождения [113]. Одной из задач научно-исследовательского проекта SAFE явилась оценка возможности выращивания гипоаллергенных сортов яблока. В настоящее время с помощью метода РНК-интерференции удалось получить несколько молодых саженцев яблони со значительно сниженной экспрессией Mal d 1 в листьях [206]. Достигнутый эффект был подтвержден путем кожных проб и методом иммуноблоттинга. Трансформированные растения не демонстрировали каких-либо

фенотипических отклонений по сравнению с диким типом. Однако продолжает стоять вопрос о создании необходимых условий для дальнейшего выращивания трансформированных растений, поскольку снижение экспрессии Mal d 1 сопровождается снижением их устойчивости к патогенам и другим воздействиям окружающей среды. Тем не менее, авторы РНК-интерференции, считают данный метод перспективным для селекции гипоаллергенных сортов яблок.

1.2.4 Формы сенсибилизации и клинические проявления пищевой аллергии на яблоко

Воздействие различных аллергенных источников в определенном географическом регионе приводит к формированию различных профилей сенсибилизации [40]. Это значит, что спектр выработанных специфических IgE антител отражает различия в растительном мире, климатических условиях и пищевых привычках различных групп населения. Различия в чувствительности к аллергенам яблока, или их гомологам, наиболее заметны между Северной и Центральной Европой (где соответственно доминирующим является соединение Bet v 1- Mal d 1) и Средиземноморским районом (в котором доминируют Pru p 3 - Mal d 3) [40].

В странах северной и центральной Европы к развитию сенсибилизации приводит в основном пыльца березы. Тем не менее, различная экспрессия индивидуальных аллергенов пыльцы березы вызывает определенные отличия в профилях сенсибилизации даже между жителями этих стран [81]. Установлено, что сенсибилизация к Bet v 1 (основному аллергену берёзы) у пациентов с повышенной чувствительностью к пыльце березы присутствует почти постоянно (98-100%) в общей численности населения Финляндии, Швеции и Австрии; чуть меньше (85-90%) в общей численности населения Франции и Словении; и еще меньше (<65%) в общей численности населения Швейцарии и северной Италии [81, 194, 231]. Частота сенсибилизация к Bet v 2 (профилину) редко присутствует в популяции населения

Скандинавии (<12%), несколько выше в популяции Центральной Европы (20-30%), и наибольшая среди населения Швейцарии и северной Италии (43-45%) [81, 194, 231]. Относительно сенсibilизации к Bet v 4 (полкальцину) не было показано никакого существенного различия среди обследованного населения [81,194]. В районах северной Италии береза лишь относительно недавно (1980-е годы) стала популярным декоративным растением и "новым" источником мощных аллергенов [42]. В дополнение к березе важными источниками аллергенов в данном регионе являются оливковое дерево и травы. Их пыльца не содержит Bet v 1 гомологов. Однако, оба вида пыльцы содержат профилин (Ole e 2, Phl p 12), гомологичные Bet v 2 и полкальцин (Ole e 3, Phl p 7) гомологичные Bet v 4). Низкая частота Bet v 1 -реактивности и высокая частота Bet v 2 -реактивности у жителей Швейцарии и северной Италии демонстрируют, что некоторые из этих пациентов в первую очередь сенсibilизированы именно аллергенами из этих дополнительных источников [81].

В странах Средиземноморья сенсibilизация может осуществляться, как ингаляционным путем, так и пероральным. Реакционная способность IgE антител к отдельным аллергенам пыльцы березы была продемонстрирована для Bet v 1 у 40%, для Bet v 2 у 50%, а для Bet v 4 у 23% пациентов, проживающих в южных районах Италии [161]. Первичная сенсibilизация ввиду отсутствия березы объясняется воздействием других типов пыльцы. Реактивность относительно Bet v 1 является результатом воздействия Bet v 1 - гомологов, представленных в пыльце других деревьев порядка Букоцветных. Одним из наиболее важных представителей является дуб каменный (*Quercus ilex*), широко распространенный в центральной части Испании [40] Реактивность относительно паналлергенов Bet v 2 и Bet v 4 является результатом взаимодействия с их гомологами, присутствующих в пыльце различных видов растений [161]. Основными источниками являются клен (*Platanus acerifolia*), который часто используется в качестве декоративного дерева [183] и различные виды трав, в том числе сорных. В сыворотке пациентов из южной Италии и Испании

часто могут выявляться LTP-реактивные IgE-антитела. Их образование, как правило, является следствием первичной пероральной сенсibilизации к Pru p 3 (LTP персика).

Остается открытым вопрос о том, почему сенсibilизация к LTP происходит в Средиземноморском регионе, но не в странах Северной и Центральной Европы. Считается, что воздействие на персик некоторых видов пыльцы (платан, полынь) в раннем периоде развития увеличивает риск такой сенсibilизации, в то время как экспозиция Bet v 1 - гомологов – уменьшает [40]. Кроме того, важно понять, может ли непрерывное потребление яблок или персиков, сопровождающееся умеренными симптомами, опосредованной сенсibilизацией к Bet v 1 увеличить риск дальнейшей сенсibilизации к LTP [160].

Клинические проявления аллергии к яблоку являются прямым отражением профиля сенсibilизации. В странах северной и центральной Европы типичными являются симптомы ОАС (зуд, жжение и/ или отек губ, языка и/ или полости рта, чувство «комка» в горле) вскоре после приема пищи. Mal d 1, как неполный пищевой аллерген, приводит к возникновению симптомов у пациентов, ранее сенсibilизированных к Bet v 1 пыльцы березы (пищевая аллергия типа II) [188, 232]. В странах Средиземноморья симптомы ОАС могут присутствовать только в начале заболевания (или полностью отсутствовать), а после часто развиваются системные проявления (крапивница, ангионевротический отек, желудочно-кишечные симптомы, астма, анафилактический шок). Симптомы, локализованные в начальном отделе пищеварительного тракта, вызванные термолабильным аллергеном Mal d 1 и / или Mal d 4, обусловлены чувствительностью к Bet v 1 - гомологам и /или профилинам (пищевая аллергия II типа), в то время как за развитие системных реакций преимущественно отвечает сенсibilизация к LTP - термостабильному аллергену Mal d 3 (пищевая аллергия I типа) [45, 64, 153]. В то же время установлено, что профилины могут быть причиной системных реакций, например тяжелых анафилактических реакций на арахис и сою [8]. А

термостабильные LTP в ряде случаев ответственны за развитие симптомов оральной аллергии [105].

Количество аллергена растительного происхождения, способного индуцировать аллергическую реакцию, может быть очень мало. Описан случай ОАС, развившегося сразу после поцелуя партнера, который незадолго до того употреблял в пищу яблоко [237]. Описаны также несколько случаев, когда после поцелуя (которому предшествовало потребление арахиса или орехов) наблюдалось развитие симптомов, связанных со слизистой оболочкой полости рта, которые также сопровождались системными реакциями [111].

Сенсибилизация к повсеместно распространенным аллергенам растений, таким как профилины и перекрестно-реактивные углеводородные детерминанты (CCD – Cross-reactive Carbohydrate Determinants) приводит к формированию большого количества перекрестных реакций, которые не всегда имеют клиническое значение. Такие аллергены, называются паналлергенами, и сенсибилизация к некоторым из них (таким, для которых точный источник, приведший к сенсибилизации, обычно не может быть определен) называется сенной паналлергией [239]. Источники сенсибилизации паналлергенами – это различные виды пыльцы, и их распознавание в пищевых продуктах растительного происхождения является результатом перекрестной реактивности выработанных IgE-антител [162, 200, 233]. Отсутствие в ряде случаев клинически значимых аллергических реакций на профилины объясняется действием фермента α -химазы тучных клеток, которая расщепляет отдельные участки молекулы профилина, содержащие IgE-реактивные эпитопы, и таким образом ограничивает эффекторные механизмы аллергической реакции на профилин у сенсибилизированных пациентов [169]. Этот механизм, возможно, в первую очередь направлен против возникновения аутоиммунных заболеваний (профилиновая толерантность клеток). Частично это может объясняться существованием менее аллергенных линейных эпитопов [172].

Относительно роли антигенов яблока в развитии atopического дерматита накоплено не так много данных. Исследователями из Германии показано, что при проведении двойной слепой плацебоконтролируемой провокационной пробы с продуктами, перекрестно реактивными с пылью березы, из 182 пациентов с atopическим дерматитом у 32 развилось выраженное обострение кожного процесса. Также у данных больных были зафиксированы высокие уровни специфических IgE к антигенам яблока и пыльцы березы [48]. В более ранней работе, проведенной польскими исследователями на примере пациентов, страдающих АД и сенсibilизированных к пыльце березы, также убедительно продемонстрирована роль яблока, как триггерного фактора atopического дерматита. Из 14 обследованных детей 5 связывали усиление симптомов дерматита непосредственно с употреблением в пищу яблока [75].

1.2.5 Диагностика аллергии и специфической сенсibilизации к антигенам яблока

Диагностические тесты для обнаружения аллергии на яблоко охватывают кожные пробы и тесты *in vitro*, которые подтверждают существование сенсibilизации и определяют профиль сенсibilизации к различным аллергенам, а также провокационные тесты, которые определяют клиническую значимость установленной сенсibilизации.

1.2.5.1 Подтверждение и определение профиля сенсibilизации - кожные пробы и тесты *in vitro*

Основную проблему в диагностике представляет нестабильность аллергенных экстрактов яблок. Так аллергенность протеинов может быть значительно снижена в процессе экстракции, а дополнительное ее снижение может произойти затем во время хранения. Классическими методами экстракции невозможно выделить протеины яблока в нативной форме. Причиной этого является наличие фенольных

соединений, которые вскоре после экстракции создают необратимые ковалентные связи с белками и, таким образом, обуславливают их денатурацию. Использование экстрагирующей среды, содержащей ингибиторы реакции связывания «протеин-фенол», в значительной степени уменьшает потери аллергенности в процессе экстракции [101]. Дальнейшее улучшение техники экстракции с использованием низкой температуры и ацетона [234], осаждением в органических растворителях с использованием ингибиторов ферментов [136], быстрой заморозкой экстракта [49], экстрагирование только из кожуры, а не из цельных яблок [20], позволяет получить экстракты, пригодные как для *in vivo*, так и для *in vitro* исследований. К сожалению, все эти экстракты очень чувствительны к условиям хранения. Они должны храниться в форме лиофилизатов при температуре -20°C , а при необходимости длительного сохранения для *in vivo* исследований – при $+4^{\circ}\text{C}$ в виде раствора с обязательным добавлением различных стабилизаторов [102, 136].

При изготовлении аллергенных экстрактов и непосредственном тестировании следует учитывать изменчивость распределения некоторых аллергенов внутри плода яблока [104, 155]. Так Mal d 1 и Mal d 4 равномерно распределены в мякоти, и присутствуют в кожуре. Mal d 3 содержится исключительно в кожуре. Общая сумма Mal d 1, а также его распределение между мякотью и кожурой, демонстрирует изменчивость даже среди отдельных яблок одного и того же сорта [155].

Кожные тесты детектируют специфические IgE-антитела *in vivo*, в коже сенсibilизированных пациентов. Коммерческие аллергенные экстракты яблок часто дают ложные отрицательные результаты, также большинство авторов согласны, что для подтверждения наличия сенсibilизации у больных с пищевой аллергией II типа приемлем только тест со свежими плодами яблок [20, 32, 39, 70, 80, 82]. Наиболее часто используемыми сортами для тестирования в данной популяции являются Granny Smith и Golden Delicious, что связано с высоким относительным содержанием Mal d 1 (как показано, наиболее аллергенного компонента). У больных с пищевой аллергией I типа, лучшие результаты получены при использовании

надлежащим образом приготовленного экстракта кожуры яблока [32] или очищенного LTP [180]. Для производства экстрактов, которые будут апробироваться на таких пациентах, рекомендуется использовать сорт Старкинг из-за высокой доли Mal d 3 [57].

Для проведения тестирования *in vitro* наиболее часто используется иммуноферментные тесты и их варианты, которые детектируют наличие специфических IgE-антител в сыворотке сенсibilизированных больных. Проблема чувствительности тестов здесь намного меньше, поскольку при выделении определенных аллергенов могут использоваться более сильные ингибиторы ферментов, которые в большей степени подавляют денатурацию, но непригодны для тестов *in vivo*. Тем не менее, для тестов *in vitro* существует проблема специфичности, а также возможные ложные положительные результаты. Проблема возникает, так как именно эти тесты могут выявить IgE антитела, выработанные против перекрестно-реактивных аллергенов (обычно профилины и CCD), которые не приводят к развитию клинически значимых аллергических реакций [113].

Существование перекрестной реактивности подтверждается тестами ингибирования. Если два аллергена имеют структурно подобные эпитопы, то инкубация сыворотки пациента с одним аллергеном приводит к частичному или полному ингибированию связывания IgE-антител к другим аллергенам [74, 101, 149, 150].

Кожные тесты и тесты *in vitro* являются ценными диагностическими критериями, особенно при использовании их в сочетании с анамнезом. Эффективность кожных проб со свежим яблоком при выявлении больных с ОАС доходит до > 90%, а в тестов *in vitro* до > 70% [39, 80, 147]. Тем не менее, изменения в экспрессии Mal d 1 между отдельными сортами и в плодах яблока с различной степенью зрелости, по-прежнему представляет проблему [80].

В последнее время для улучшения составления отдельных иммунотерапевтических протоколов стремятся точно определять профиль

сенсibilизации, и выявлять все компоненты конкретного источника аллергизации, которые приводят к выработке специфических антител IgE. При постановке “component-resolved” диагноза вспомогательную роль играют рекомбинантные аллергены [71, 178, 191]. Поскольку за сенсibilизацию к яблоку у пациентов с пищевой аллергией II типа отвечает пыльца березы, важно, обнаружить IgE-реактивность к компонентам Bet v 1 и Bet v 2 [96,115,188]. Кроме того, при расшифровке спектра IgE-реактивности следует также нацеливаться на выявление перекрестов с другими аллергенами пыльцы березы - Bet v 4 [81,194], Bet v 6 [122, 181], Bet v 8 [58] и CCD [23,157,233]. Молекулы Bet v 2, Bet v 4 и CCD следует рассматривать в качестве маркеров пылевой паналлергии, так как они могут поступать из различных источников [161,162].

1.2.5.2. Клиническое значение чувствительности - провокационные тесты

Клинически манифестные реакции после приема в пищу яблока реализуются примерно в 75% у пациентов с повышенной чувствительностью к пыльце березы [64, 68]. В основном это симптомы ОАС, интенсивность которых может увеличиваться в течение сезона цветения [198]. Диагноз, как правило, легко установить на основании анамнеза, кожного тестирования и *in vitro* тестов. Вместе с тем, иногда данные анамнеза являются противоречивыми, а тестирование само по себе является недостаточно достоверным предиктором клинической реактивности [39], положительные результаты могут быть следствием наличия перекрестной реактивности, что не влияет на развитие клинической симптоматики, связанной с употреблением яблок. В таком случае для подтверждения диагноза необходимо проведение перорального провокационного теста [212]. Провокационное тестирование необходимо проводить у пациентов с наличием в анамнезе явных клинических реакций на некоторые другие фрукты семейства Розоцветных, если при этом результаты кожных и *in vitro* исследований являются положительными [63].

1.2.6 Лечение аллергии на яблоко

Терапевтические методы, которыми располагает современная аллергология, предполагают использование для лечения пищевой аллергии растительного происхождения элиминационной диеты, а в некоторых случаях специфической иммунотерапии.

1.2.6.1. Элиминационная диета

Полное исключение яблок из рациона питания является методом выбора для пациентов с высоким риском развития тяжелых анафилактических реакций. В большинстве случаев это пациенты с повышенной чувствительностью к любым плодам – представителям семейства Розоцветных, без сопутствующих поллинозов. Учитывая высокую частоту перекрестных реакций, не имеющих клинической значимости, среди плодов данного семейства, рекомендации относительно элиминационной диеты должны быть основаны на положительных результатах орального провокационного теста, а не только кожных и лабораторных исследований [189]. Реализация элиминационной диеты может осуществляться также путем очищения яблока от кожуры, поскольку Mal d 3, который отвечает за появление симптомов у этих пациентов, содержится исключительно в кожуре плода [155]. Основной проблемой для строгого соблюдения диеты исключения являются "скрытые триггеры", которые могут быть найдены в промышленных продовольственных товарах в небольших количествах. Mal d 3 в силу своей термостабильности может выступать в качестве такого аллергена. Данную в настоящее время проблему пытаются решить на правовом уровне, обязав производителей соблюдать надлежащую маркировку продуктов, где все потенциальные аллергенные ингредиенты должны быть четко указаны [91, 117, 132].

Пациентам с пищевой аллергией II типа, у которых за возникновение симптомов отвечает термолабильный Mal d 1, как правило, рекомендуется потребление яблок, предварительно подвергшихся тепловой обработке [155]. Однако в данном случае, как и у пациентов, которые продолжают употреблять яблоки в

пищу, несмотря на наличие мягких симптомов ОАС, встает вопрос о возможности дополнительной сенсibilизации к LTP [160]. В последнее время было доказано, что даже после термической обработки, закономерно приводящей к денатурации трехмерной структуры, термолабильные аллергены могут воздействовать на иммунную систему. Хотя из-за исчезновения конформационных эпитопов ранние клинические проявления после приема пищи отсутствуют, линейные эпитопы могут по-прежнему стимулировать специфические Т-лимфоциты. Следовательно, возможно возникновение отсроченных аллергических реакций (например, ухудшение симптомов атопического дерматита) [51, 72]. Также считается, что такая стимуляция поддерживает выработку специфических IgE-антител к пыльце вне сезона опыления, когда нет непосредственного контакта с причинными аллергенами [50].

Результаты данного раздела опубликованы в:

1. Прилуцкий, А. С. Определение сенсibilизации к отдельным молекулам и использование результатов данных тестов в аллергологии [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Імунологія та алергологія: Наука і практика. – 2014. – № 1. – С. 4-13.
2. Прилуцкий, А. С. Принципы использования молекулярной диагностики аллергии [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Лабораторна діагностика. – 2014. – № 4 (70). – С. 3-14.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования и контингент обследованных больных

Дизайн исследования – ретроспективно-проспективное кроссекционное исследование с элементами когортного исследования.

Критерии включения: дети и взрослые лица мужского и женского пола, с диагнозом пищевой аллергии, имеющие различные клинические проявления на момент обращения или в анамнезе. Диагноз пищевой аллергии выставлялся на основании данных самооценки пациентами личного анамнеза или оценки анамнеза пациента его родителями, а также на выявлении диагностических уровней специфических IgE антител к пищевым аллергенам. У всех обследованных больных или их родителей получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

Критерии исключения: наличие системной аутоиммунной патологии, острые респираторные, инфекционные и паразитарные заболевания, ВИЧ-инфекция, онкопатология, отказ пациента от участия в исследовании.

На первом этапе согласно критериям включения и исключения в исследование вошло 318 пациентов с пищевой аллергией, проходивших амбулаторное лечение в поликлинических отделениях Донецкого клинического территориального медицинского объединения (до 2015г. Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение) и Детского клинического центра г.Макеевки (до 2015г. Детское клиническое территориального медицинского объединения г.Макеевки) с 2010 по 2018 год. Данная группа больных включала 221 пациента детского возраста ($69,5 \pm 2,6\%$), средний возраст которых составил $3 \pm 0,35$ лет и 97 ($30,5 \pm 2,6\%$) пациентов взрослого возраста, средний возраст которых составил $34 \pm 1,9$ лет. Мужчин было 155 ($48,7 \pm 2,8\%$), женщин – 163, что составило $51,3 \pm 2,8\%$. Возраст больных находился в диапазоне от 1-го месяца до 78 лет. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в табл. 2.1.

Таблица 2.1

Распределение обследованных пациентов по полу и возрасту (N=318)

Возрастная группа	Мужчины N=155 (48,7±2,8%)		Женщины N=163 (51,3±2,8%)		Всего	
	n	P±m(%)	N	P±m(%)	N	P±m(%)
Дети	125	80,6±3,2	96	58,9±3,9	221	69,5±2,6
до 1 года	18	11,6±2,6	5	3,1±1,4	23	7,2±1,5
[1 - 3 года)	29	18,7±3,1	32	19,6±3,1	61	19,2±2,2
[3 - 7 лет)	39	25,2±3,5	33	20,2±3,1	72	22,6±2,3
[7 - 12 лет)	25	16,1±3,0	13	8,0±2,1	38	11,9±1,8
[12 - 18 лет)	13	8,4±2,2	14	8,6±2,2	27	8,5±1,6
Взрослые	30	19,4±3,2	67	41,1±3,9	97	30,5±2,6
старше 18 лет	30	19,4±3,2	67	41,1±3,9	97	30,5±2,6
Всего	155	100,0±0,0	163	100,0±0,0	318	100,0±0,0

Контрольная группа составила 86 человек, в том числе 62 пациента детского возраста, средний возраст которых составил $3\pm0,5$ лет, и 24 пациента взрослого возраста, средний возраст которых составил $29,0\pm4,75$ лет. Лиц мужского пола было 43 ($50,0\pm5,4$ %), женского пола – 43, что также составило $50,0\pm5,4$ %. Возраст здоровых лиц находился в диапазоне от 3-х месяцев до 45 лет. Распределение контрольной группы по полу и возрасту представлено в табл. 2.2.

Проведенные сравнения полового и возрастного состава группы обследованных и группы контроля показали отсутствие статистически значимых различий по полу ($p=0,928$) и возрасту ($p=0,382$).

Таблица 2.2

Распределение контрольной группы по полу и возрасту (N=86)

Возрастная группа	Мужчины N=43 (50,0±5,4%)		Женщины N=43 (50,0±5,4%)		Всего	
	n	P±m(%)	N	P±m(%)	N	P±m(%)
Дети	32	74,4±6,7	30	69,8±7,0	62	72,1±4,8
до 1 года	5	11,6±4,9	4	9,3±4,4	9	10,5±3,3
[1 - 3 года)	8	18,6±5,9	11	25,6±6,7	19	22,1±4,5
[3 - 7 лет)	14	32,6±7,1	10	23,3±6,4	24	27,9±4,8
[7 - 12 лет)	4	9,3±4,4	3	6,9±3,9	7	8,1±2,9
[12 - 18 лет)	1	2,3±2,3	2	4,7±3,2	3	3,5±2,0
Взрослые	11	25,6±6,7	13	30,2±7,0	24	27,9±4,8
старше 18 лет	11	25,6±6,7	13	30,2±7,0	24	27,9±4,8
Всего	43	100,0±0,0	43	100,0±0,0	86	100,0±0,0

На втором этапе исследования было проведено углубленное анкетирование 137 пациентов. Анкетирование включало вопросы о наличии причинно-следственной связи между развитием каких-либо аллергических реакций и употреблением в пищу определенных продуктов питания, времени возникновения реакций, их кратности, возможном развитии толерантности к продукту.

В случае указания пациентом или его родителями в качестве причинно-значимого аллергена яблока, данному больному предлагался расширенный вариант опросника.

На третьем этапе исследования из числа проанкетированных больных было отобрано 84 пациента с подтвержденным диагнозом атопического дерматита. Половой и возрастной состав данной группы больных приведен в таблице 2.3. Диагноз атопического дерматита был выставлен на основании критериев Ханифина-Райка [79].

Таблица 2.3

Распределение группы больных с атопическим дерматитом и пищевой аллергией по полу и возрасту (N=84)

Возрастная группа	Мужчины N=48 (57,1±5,4%)		Женщины N=36 (42,9±5,4%)		Всего	
	n	P±m(%)	N	P±m(%)	n	P±m(%)
Дети	47	97,9±2,1	30	83,3±6,2	77	91,7±3,0
до 1 года	9	18,8±5,6	2	5,6±3,8	11	13,1±3,7
[1 - 3 года)	13	27,1±6,4	12	33,3±7,9	25	29,8±5,0
[3 - 7 лет)	18	37,5±7,0	11	30,6±7,7	29	34,5±5,2
[7 - 12 лет)	6	12,5±4,8	3	8,3±4,6	9	10,7±3,4
[12 – 18 лет)	1	2,1±2,1	2	5,6±3,8	3	3,6±2,0
Взрослые	1	2,1±2,1	6	16,7±6,2	7	8,3±3,0
Старше 18 лет	1	2,1±2,1	6	16,7±6,2	7	8,3±3,0
Всего	48	100,0±0,0	36	100,0±0,0	84	100,0±0,0

За данной группой больных было установлено динамическое наблюдение. На основании связи обострений заболевания с отдельными аллергенами, и результатов проведенного лабораторного обследования каждому пациенту была подобрана (в

составе комплексной медикаментозной терапии) индивидуальная диета (а при необходимости и индивидуальный гипоаллергенный режим). Базовая терапия атопического дерматита проводилась согласно международным рекомендациям по лечению атопического дерматита и протоколов Донецкой Народной Республики [10, 207]. При этом нами устанавливался в первую очередь перечень продуктов, которые пациент может использовать в своем рационе питания.

На каждого пациента был заполнен опросник при первичном обращении, а также спустя 3 и 6 месяцев. Анкетирование включало подсчет индекса тяжести атопического дерматита SCORAD [196, 203], вопросы о соблюдении / не соблюдении общей гипоаллергенной или индивидуально подобранной нами диеты, особенностях медикаментозного лечения дерматита, количестве дней ремиссии АД за определенный промежуток времени (1, 3 или 6 месяцев, в зависимости от стабильности симптомов, или длительности соблюдения индивидуальной гипоаллергенной диеты, а при необходимости, и индивидуально подобранного гипоаллергенного режима). При оценке медикаментозной антиаллергической терапии количество используемых препаратов: топических глюкокортикостероидов (ТГКС) и антигистаминных препаратов (АГП), оценивалось с учетом возрастной дозировки, кратности приема их в сутки и продолжительности их применения (за указанный промежуток времени). Оценка эффективности индивидуально подобранной диеты в комплексном лечении атопического дерматита проводилась через 3 и 6 месяцев от включения рекомендованной диеты в комплексную терапию АД.

2.2.Методы исследования

2.2.1.Лабораторные методы исследования

В набранной группе больных проведено определение уровней общего IgE, IL-4, IL-5, а также специфических IgE к различным сортам яблока в сыворотке крови. В соответствии с международными стандартами все исследованные сорта яблока были

поделены на две категории: группа сортов со смешанной красной окраской (Айдаред, Джонатан, Лиголь, Чемпион) и группа сортов без покровной окраски (Антоновка, Симиренко, Голден, Снежный кальвиль). Также выполнено определение sIgE к суммарному антигену 8-ми исследованных сортов яблока, т.н. «общему» антигену яблока. Количество проб выполненных для каждого маркера приведено в таблицах 2.4.

Также у каждого пациента с подтвержденным диагнозом атопического дерматита, взятого под динамическое наблюдение, была исследована сенсibilизация к употребляемым пищевым аллергенам, а при необходимости, и к аэроаллергенам. Перечень исследуемых пищевых аллергенов для каждого пациента определялся индивидуально, и основывался на рационе питания каждого конкретного больного АД. У всех пациентов были определены уровни sIgE к каждому из 8-ми сортов яблока. У 34 больных через 3 месяца наблюдений повторно выполнена оценка урона IL-4 в сыворотке крови.

Таблица 2.4

Количество анализов, выполненных у обследованных больных

Исследованные показатели	Количество анализов		
	у детей	у взрослых	всего
Общий IgE	213	91	304
IL-4	220	97	317
IL-5	109	59	168
sIgE к «общему» антигену яблока	212	95	307
sIgE к сортам яблока БПО	825	322	1147
sIgE к сортам яблока СКО	632	303	935

Для определения в сыворотке крови пациентов исследуемых показателей (общего IgE, специфических IgE к общему антигену яблока и отдельным его сортам, IL-4 и IL-5) применялась методика твердофазного иммуноферментного анализа.

Иммуноферментные тест-системы, разработанные ООО «Укрмед-Дон» (г. Донецк) совместно с сотрудниками кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО удовлетворяют всем требованиям, предъявляемым к системам подобного рода. Тест-системы производятся по разработанным технологическим инструкциям и на самом современном оборудовании. На всех этапах производства применяются единые методики контроля качества продукции.

Учет результатов анализов ИФА осуществлялся с использованием современного автоматического биохимического и иммуноферментного анализатора «LabLine – 022» (производство США). Отличительными особенностями данного аппаратного комплекса являются:

- Размещение оригинальных флаконов и бутылей не требует переноса реагентов. Съёмные штативы извлекаются из прибора, заново заполняются, после этого они готовы для дальнейшего использования.
- Функции: предварительное разведение, диспенсирование, перемешивание, инкубация, промывка, измерение и расчет результатов.
- Внутрिलाбораторный контроль качества, тест самопроверки, выполнение экстренных тестов и автоматический повтор теста при выходе за пределы линейности.

2.2.1.1.Определение общего IgE

Определение уровня общего IgE выполнялось с использованием «Тест-системы ИФА для количественного определения общего IgE» собственного производства [3]. Быстрое (2 часа 30 минут) проведение методики, относительная простота ее исполнения сочетаются с высокой чувствительностью и низкой вариабельностью результатов. Более низкая вариабельность результатов определения IgE по сравнению с прототипами была получена благодаря использованию нового подхода в конструировании тест-системы. Новое решение

заклучалось в том, что планшеты Costar, Nunc или другие сорбируются моноклональными антителами в концентрации 10-15 мкг/мл в 0,1 мл карбонатного буфера с pH 9,8-10,0 при температуре +4-8°C в течение 12-18 часов. После окончания инкубации планшеты освобождаются от жидкости и используются в анализ. Использование малых объемов сыворотки – 5 мкл на 1 анализ, упрощает обследование лиц, у которых затруднен забор крови из вены. Характеристика тест-системы ИФА для определения общего IgE представлена в таблице 2.5.

Таблица 2.5

Характеристика иммуноферментной тест-системы для количественного определения общего IgE в сыворотке крови

Основные параметры	Характеристика
Принцип метода	Твердофазный, ИФА
Общее время анализа	2 часа 30 минут
Диапазон измерений	0-2400 нг/мл.
Оптическая плотность диапазона	0,04-3,50
Чувствительность	1,7 нг/мл.
Коэффициент вариации	не > 5%
Объем сыворотки для исследования в дублях	10 мкл

2.2.1.2. Определение специфических IgE

Определение уровня sIgE выполнялось с использованием «Тест-системы ИФА для количественного определения специфических IgE» собственного производства [11]. Данные тест-системы являются высокочувствительными (чувствительность 0,05 – 0,075 МЕ/мл) и позволяют детектировать специфические IgE антитела в широком диапазоне от 0,075 до 100 МЕ/мл. Коэффициент вариации данных систем не превышает 5%. Для выполнения 1 анализа в дублях требуется сравнительно небольшое количество сыворотки равное 100 мкл. Впервые в мире специалистами кафедры нашего университета разработаны системы для определения

специфических IgE к сортам яблок произрастающих на территории ДНР, Украины, России и стран бывшего Советского Союза.

Чувствительность разработанных тест-систем оценивалась методом минимальных серийных разведений [13]. Было проведено сравнение среднего значения оптической плотности 10 серий по 10 повторов стандарта «0 МЕ/мл» со средними значениями оптической плотности 10 повторов образцов, содержащих 0,05 МЕ/мл, 0,075 МЕ/мл 0,1 МЕ/мл и 0,2 МЕ/мл, используя критерий Стьюдента (распределение соответствовало нормальному).

Для оценки чувствительности тест-системы вторым методом анализировались результаты 10 серий исследований (в каждом по 10 повторов) стандарта «0 МЕ/мл» с помощью метода 3σ отклонения нулевого стандарта. Далее производился расчет среднего арифметического и стандартного отклонения с помощью критерия Стьюдента (распределение соответствовало нормальному).

Величина стандартного отклонения (σ) для нулевого стандарта, рассчитывалась по формуле: (2.1)

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - m)^2}{n-1}}, \text{ где} \quad (2.1)$$

σ - стандартное отклонение,

n - число измерений,

x_i - величина сигнала для данного измерения,

m - среднее арифметическое от x_i

Оптическая плотность, характеризующая чувствительность, определялась по формуле:

$$OD = m + 3\sigma, \text{ где}$$

m – среднее арифметическое нулевого стандарта;

σ – стандартное отклонение нулевого стандарта.

После этого рассчитывалось среднее значение концентрации специфического IgE по калибровочной кривой. Отклонения 3σ оптической плотности нулевого стандарта, соответствующие полученному значению характеризовали чувствительность испытуемых иммуноферментных тест-систем ($p < 0,01$).

Для определения сходимости анализировали результаты постановки десяти серий по 10 повторов контрольной сыворотки, входящей в состав разработанных тест-систем. Полученные ряды подчинялись нормальному закону распределения. С помощью калибровочной кривой рассчитывалось содержание специфических IgE в каждом повторе, затем для всех 100 повторов рассчитывался коэффициент вариации по формуле: (2.2)

$$CV(\%) = \frac{\sigma}{m} \times 100, \quad (2.2)$$

где σ – стандартное отклонение;

m – среднее арифметическое.

Воспроизводимость результатов оценивалась следующим образом. В плановых постановках в лунки планшета, наряду с исследуемыми пробами, вносилась используемая контрольная сыворотка в двух повторах. Исследования проводились на протяжении 10 дней ежедневно. Далее результаты измерений контрольной сыворотки в каждом дубле статистически обрабатывались. Было вычислено среднее значение (m), среднеквадратическое отклонение (σ) и коэффициент вариации при оценке воспроизводимости (CV). Коэффициент вариации, который характеризует воспроизводимость результатов, рассчитывался по формуле: (2.3)

$$CV_{cp} = \sum CV_i / 10, \quad (2.3)$$

где CV_i – коэффициент вариации для каждой из 10 серий.

В соответствии с поставленными задачами исследования нами были определены уровни sIgE в сыворотке крови к общему антигену яблока, а также к различным его сортам, таким как Антоновка, Айдаред, Лиголь, Джонатан, Симиренко, Голден, Чемпион, Снежный кальвиль. Определение специфических

иммуноглобулинов класса Е к общему аллергену яблока и отдельным его сортам производилось с помощью иммуноферментных тест-систем для количественного определения специфических IgE. Характеристика тест-системы ИФА для определения общего IgE представлена в таблице 2.6

Таблица 2.6

Характеристика иммуноферментной тест-системы для количественного определения специфических IgE в сыворотке крови

Основные параметры	Характеристика
Принцип метода	Твердофазный, ИФА
Общее время анализа	3 часа 30 минут
Диапазон измерений	0-100 МЕ/мл.
Оптическая плотность диапазона	0,04-3,50
Чувствительность	0,05 – 0,075 МЕ/мл
Коэффициент вариации	не > 5%
Объем сыворотки для исследования в дублях	100 мкл

Значения sIgE свидетельствующие о наличии сенсibilизации, были вычислены исходя из референсных интервалов, рассчитанных при обследовании детей соответствующего возраста, не имеющих в личном и семейном анамнезе каких-либо аллергических реакций (табл. 2.7). Выходящие значения исключались с помощью алгоритма Диксона. Референс интервалы определялись с помощью бутстрэп метода. При подсчете референс интервалов определялись референсные пределы и рассчитывались их 90% доверительные интервалы.

Референсные значения уровней специфических IgE
к различным сортам яблока у детей

Периоды детского возраста	Возраст	N	Верхние границы референсных интервалов уровней sIgE (МЕ/мл) у здоровых детей к сортам яблока:	
			со смешанной красной окраской	без покровной окраски
Младенческий	[1 месяц - 1 год)	40	0,28	0,24
Преддошкольный	[1 - 3 года)	40	0,26	0,22
Дошкольный	[3 - 7 лет)	40	0,20	0,16
Младший школьный	[7 - 12 лет)	40	0,32	0,30
Старший школьный	[12 - 18 лет)	40	0,34	0,34

Примечание: N – количество проб

Для взрослых, согласно международным рекомендациям, диагностически значимым считался уровень sIgE $\geq 0,35$ МЕ/мл.

2.2.1.3.Определение уровня цитокинов

Оценка цитокинового статуса осуществлялась на основании определения концентраций в сыворотке крови IL-4 и IL-5 [15] с помощью разработанных ИФА тест-систем, характеристики которых представлены в таблице 2.8. Все разработанные иммуноферментные тест-системы для определения цитокинов обусловили высокую объективность, стабильность и воспроизводимость получаемых результатов.

Характеристика иммуноферментной тест-системы для количественного определения IL-4 и IL-5 в сыворотке крови

Основные параметры	IL-4	IL-5
Принцип метода	Твердофазный, ИФА	
Общее время анализа	3 часа 30 минут	4 часа
Диапазон измерений	0-500 пг/мл.	
Оптическая плотность диапазона	0,04-3,50	
Чувствительность	2,0 пг/мл	
Коэффициент вариации	Не > 5%	
Объем сыворотки для исследования в дублях	100 мкл	200 мкл

2.3. Статистическая обработка полученных материалов

При выполнении работы использовалась статистическая программа «MedStat» [12], а также программное обеспечение «Microsoft Excel for Windows 2010». Начальная стадия выполнения исследования включала составление подробного плана сбора данных, определялся дизайн эксперимента. На первой стадии эксперимента осуществлялся расчет объема выборок для сравнения как средних величин, так и частоты признака в группах.

На этапе математической обработки количественных признаков осуществлялась оценка вариационных рядов на нормальность распределения результатов. При этом использовался критерий χ^2 , а при выборке небольшого объема (менее 30) - тест Шапирко-Уилка. Учитывая непараметрический характер распределения данных, в дальнейшем использовались непараметрические методы статистического анализа.

Все статистические расчеты проводились отдельно для пациентов детского и взрослого возраста, а также в объединенной группе больных, включавшей все возрастные категории.

В общей группе обследованных лиц численностью 318 человек (221 пациент детского возраста и 97 взрослых) был проведен корреляционный анализ. При этом расчет коэффициентов корреляции выполнен попарно для показателей общего IgE, IL-4, IL-5, уровней специфических IgE к яблокам сортов различного окраса, а также количества сортов без покровной окраски и со смешенной красной окраской, к которым выявлена сенсibilизация.

У 215 больных (146 детей и 69 взрослых) рассчитаны средние уровни специфических IgE, а также частоты сенсibilизации к каждому отдельному сорту яблока и к общему антигену яблока. Проведены множественные сравнения уровней сенсibilизации к различным сортам яблока, а также корреляционный анализ данных показателей.

Для каждого пациента произведен подсчет количества сортов без покровной окраски и со смешенной красной окраской, к которым выявлена сенсibilизация. Выполнены множественные сравнения частот выявления сенсibilизации к различному количеству сортов. Выполнены парные сравнения частот сенсibilизации к сортам яблока без покровной окраски и со смешенной красной окраской. Подсчитаны частоты сенсibilизации к каждому отдельному сорту яблока, проведены множественные сравнения данных показателей.

У 84 пациентов с подтвержденным диагнозом атопического дерматита произведен подсчет средних значений индексов SCORAD. Проводился расчет среднемесячных индексов использования ТГКС и АГП, отражающий кратность применения лекарственных препаратов за 1 месяц. Также рассчитывалась среднемесячная продолжительность дней ремиссии АД. Все вышеперечисленные показатели рассчитывались при первичном обращении, а также через 3 и 6 месяцев. Проведены парные сравнения полученных данных по отношению к первичным

показателям. Также в данной группе лиц проведен корреляционный анализ, рассчитаны коэффициенты корреляции индексов SCORAD с уровнями общего IgE, sIgE антител к антигенам различных сортов яблока, IL-4, IL-5. На основании разницы данных, полученных при первичном обращении и через 3 месяца лечения, рассчитаны показатели дельта SCORAD, и дельта IL-4. Рассчитаны коэффициенты корреляции попарно для показателей SCORAD при первичном обращении, SCORAD через 3 месяца наблюдений, дельта SCORAD, IL-4 при первичном обращении, IL-4 через 3 месяца наблюдений, дельта IL-4.

В работе количественные признаки приведены в виде медианы, 25% и 75% квартилей, минимума, максимума, ошибки медианы и 95% ДИ уровней исследуемых показателей. Для представления качественных признаков использовали показатель частоты встречаемости, который выражали в относительной частоте P (%) и ее стандартной ошибке $\pm m$ [6].

Для оценки различий центральных тенденций двух независимых выборок использовался W-критерий Вилкоксона. Данный критерий применяется для сравнения двух независимых совокупностей по их центральной тенденции, также может применяться для сравнения центров двух совокупностей в случае, когда закон распределения отличается от нормального [12]. Ранжирование двух выборок производится совместно. Если имеются совпадающие значения, им назначается средний ранг. Затем производится вычисление величины V по формуле: (2.4)

$$V = \min \left(\sum_{i=1}^{n_1} R_i, \sum_{i=1}^{n_2} S_i \right), \quad (2.4)$$

где R_i – ранги выборки, имеющей наименьшую сумму рангов,

$i=1, \dots, n_1$ (n_1 - объем этой выборки),

S_i - ранги второй выборки?

$i=1, \dots, n_2$ (n_2 - объем второй выборки).

При этом статистика критерия W: (2.5)

$$W = \frac{V - M(V)}{\sqrt{D(V)}}, \quad (2.5)$$

где $M(V) = n_1 * (n_1 + n_2 + 1) / 2$ – математическое ожидание,

$D(V) = n_1 * n_2 * (n_1 + n_2 + 1) / 12$ – дисперсия (при наличии совпадающих вариантов корректируется), при этом подчиняется стандартному нормальному закону распределения.

Для попарного сравнения связанных выборок использовался Т-критерий Вилкоксона. Критерием проверяется статистическая гипотеза о том, что распределение разности случайных величин, соответствующих двум выборкам симметрично относительно нуля. Критерий применяется для выявления эффекта воздействия в случае, когда закон распределения отличается от нормального [12]. Вычисление статистики критерия производится аналогично вычислению W – критерию Вилкоксона, однако в этом случае оперируют абсолютными величинами разностей вариантов. Вычисление критерия статистики производилось по формуле: (2.6)

$$T = \frac{V^+ - M(V^+)}{\sqrt{D(V^+)}} \quad (2.6)$$

где V^+ – наименьшая из сумм положительных рангов,

$M(V^+) = N * (N+1) / 4$ – математическое ожидание,

$D(V^+) = N * (N+1) * (2 * N+1) / 24$ – дисперсия (при наличии совпадающих вариантов корректируется),

N – численность каждого ряда,

T – статистика распределена по стандартному нормальному закону.

Для проведения множественных сравнений уровней исследуемых показателей был произведен однофакторный ранговый анализ Крускала-Уоллиса – непараметрический ранговый аналог однофакторного дисперсионного анализа, предназначенный для проверки гипотезы о равенстве эффектов воздействия на

выборки (количество выборок больше двух) с неизвестными, но равными средними [12]. Вычисление критерия статистики производилось по формуле: (2.7)

$$H = \frac{12}{N \times (N - 1)} \times \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3 \times (N - 1), \quad (2.7)$$

где $N = \sum_{i=1}^k n_i$ – общая численность,

k – число выборок,

R_i ($i=1, \dots, k$) – суммы рангов i-ой выборки.

При совпадении рангов в расчет вводится поправка.

Также рассчитывался критерий Данна, применяющийся в случае закона распределения отличного от нормального, как для сравнения нескольких выборок между собой, так и для сравнения их с контрольной [12]. Вычисление данного критерия выполнялось по формуле: (2.8)

$$Q = \frac{|R_A - R_B|}{\sqrt{\frac{N \times (N + 1)}{12} \times (1/n_A + 1/n_B)}}, \quad (2.8)$$

где – общая численность,

k - число выборок,

$\bar{R}_A$ и $\bar{R}_B$ – средние ранги двух сравниваемых выборок,

n_A и n_B – их объемы.

При совпадении рангов в расчет вводится правка.

Сравнение доли признака для двух групп осуществлялось при помощи углового преобразования Фишера с учетом поправки Йейтса. Множественные сравнения частоты регистрации признака выполнялись с использованием критерия χ^2 (анализ таблиц сопряженности), а также процедуры Мараскуило-Ляха-Гурьянова [12], предназначенной для проведения множественного сравнения долей (в случае альтернативного распределения признака). Данная процедура в отличие от критерия χ^2 позволяет выявить не только наличие (отсутствие) различий для таблицы в целом,

но провести попарно сравнение долей между собой. Вычисление данных статистических критериев производилось по следующим формулам: (2.9), (2.10)

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(v_i - n \times p_i)^2}{n \times p_i}, \quad (2.9)$$

где $v_i, i=1, 2, \dots, k$, - частоты наблюдаемых случаев в k группах,

$p_i, i=1, 2, \dots, k$, - теоретические вероятности в случае нормального закона распределения для этих же групп,

k – число групп,

n – общее число наблюдений.

$$M = \frac{|P_i - P_j|}{\sqrt{P_i \times (1 - P_i) / n_i + P_j \times (1 - P_j) / n_j}}, \quad (2.10)$$

где P_i и P_j – доли случаев, в которых наблюдается эффект в i и j группах соответственно,

n_i и n_j – общее число наблюдений для i и j групп.

Кроме того был проведен корреляционный анализ, направленный на выявление возможных корреляционных зависимостей между исследуемыми показателями. С данной целью использовался коэффициент ранговой корреляции Кендалла, применяемый для измерения силы корреляционной связи между парой признаков, которые представлены в количественной или порядковой шкале. Коэффициент корреляции Кендалла является более строгой оценкой по сравнению с показателями ранговой корреляции Спирмена [12]. Вычисление коэффициента корреляции производилось по следующей формуле: (2.11)

$$\tau = 2 \times \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \text{sgn}(r_j - r_i)}{n \times (n - 1)}, \quad \text{sgn}(x) = \begin{cases} -1 & \text{при } x < 0 \\ 0 & \text{при } x = 0 \\ +1 & \text{при } x > 0 \end{cases}, \quad (2.11)$$

где r_i, s_i – ранги значений анализируемых признаков для i -го объекта выборки,

n – объем выборки.

Оценка тесноты связи в зависимости от величины коэффициента корреляции r представлена в таблице 2.9 [1].

Таблица 2.9

Качественная оценка тесноты связи при различных значениях
корреляционного соотношения

Величина корреляционного отношения	0,1 – 0,3	0,3 – 0,5	0,5 – 0,7	0,7 - 0,9	0,9 - 0,99
Теснота связи	Слабая	Умеренная	Заметная	Высокая	Весьма высокая

РАЗДЕЛ 3

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЧАСТОТА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ К АНТИГЕНАМ ЯБЛОКА

В ходе проведенного анкетирования 137 пациентов было выявлено 12 человек ($8,76 \pm 2,42\%$), отмечающих непосредственную связь между употреблением в пищу яблока и развитием различных аллергических реакций. Среди них 7 детей и 5 лиц взрослого возраста (табл.3.1, 3.2).

Таблица 3.1.

Характеристика клинических проявлений аллергии к яблоку у детей

№ п/п	Обследованные больные	Пол	Возраст	Клинические проявления
1.	Больной Г.Н.	Мужской	7 лет	Атопический дерматит
2.	Больной И.А.	Мужской	2 года	Атопический дерматит
3.	Больной С.Пл.	Мужской	9 месяцев	Атопический дерматит
4.	Больная Ф.А.	Женский	4 года	Атопический дерматит
5.	Больной Ш.В.	Мужской	7 лет	Атопический дерматит
6.	Больной Ю.Р.	Мужской	5 лет	Атопический дерматит
7.	Больная С.П.	Женский	1 год 7 месяцев	Атопический дерматит

Таблица 3.2.

Характеристика клинических проявлений аллергии к яблоку у взрослых

№ п/п	Обследованные больные	Пол	Возраст	Клинические проявления
1.	Больная В.Т.	Женский	24 года	Острая крапивница
2.	Больная Д.О.	Женский	24 года	Кашель, тошнота, рвота
3.	Больная К.Д.	Женский	49 лет	Ангиоотек
4.	Больная И.Т.	Женский	63 года	Оральный аллергический синдром
5.	Больная Н.Л.	Женский	66 лет	Оральный аллергический синдром, абдоминальные боли, тошнота

Среди всех проанкетированных пациентов 84 (61,31%) был выставлен диагноз атопического дерматита, при этом 7 из них связывали обострение симптомов заболевания с употреблением в пищу яблока (табл.3). При подсчете частоты аллергических реакций на яблоко только среди лиц, страдающих атопическим дерматитом, данный показатель составил $8,33 \pm 3,02\%$.

Таблица 3.3.

Характеристика обострений атопического дерматита у детей
на фоне употребления в пищу яблока

№ п/п	Обследованные больные	Характеристика атопического дерматита [1]		
		Форма	Распространенность	Степень тяжести
1.	Больной Г.Н.	детская	распространенный	средняя
2.	Больной И.А.	младенческая	распространенный	легкая
3.	Больной С.Пл.	младенческая	ограниченно- локализованный	средняя
4.	Больная Ф.А.	детская	ограниченно- локализованный	легкая
5.	Больной Ш.В.	детская	распространенный	средняя
6.	Больной Ю.Р.	младенческая	ограниченно- локализованный	легкая
7.	Больная С.П.	младенческая	ограниченно- локализованный	легкая

Подробная характеристика каждого выявленного больного, указывающего на связь аллергии с употреблением в пищу яблока, приведена ниже.

Клинический случай №1

Пациент Г.Н., 7 лет. С возраста 1 года наблюдается по поводу атопического дерматита. Яблоко введено в пищевой рацион в возрасте 7 месяцев. С данного возраста до 3-х лет получал только сорта без покровной окраски, каких-либо реакций на данный продукт родители не отмечали. В возрасте 3-х лет у ребенка впервые спустя 8-10 часов после употребления в пищу 1 целого яблока (100-150г) «красного» окраса родителями отмечено выраженное обострение дерматита,

интенсивный зуд кожи. На протяжении последующих 3-х лет до настоящего времени родителями предпринимались неоднократные попытки ввести яблоко с «красным» окрасом в рацион ребенка, однако аллергическая реакция возобновлялась. Жалобы регрессировали в течение 7-10 дней на фоне использования топических глюкокортикостероидов и пероральных антигистаминных препаратов. Необходимо отметить, что обострение дерматита происходило только при употреблении относительно большого количества продукта (половина-целое яблоко). При употреблении 1 дольки (10-20 г) возобновления сыпи не отмечалось. На протяжении всего вышеописанного периода ребенок продолжал получать в пищу яблоки без покровной окраски, при этом аллергических реакций не возникало. Последнее обострение атопического дерматита, инициированное приемом яблока, тяжелой степени (SCORAD – 40,1 баллов). Описана папулезная сыпь на гиперемизированной основе, эскориации, общая сухость кожи. Поражения носили распространенный характер. Сыпь локализовалась на внутренней стороне предплечий, тыле кистей рук, ягодицах, задней поверхности голеней. Обострение возникло спустя 12 часов после употребления одного яблока с «красным» окрасом. В течение последующих 6 месяцев больной яблоко «красного» окраса в питании не получал.

Результаты исследования специфической сенсибилизации к различным сортам яблока у данного пациента приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4.

Сенсибилизация к различным сортам яблока у пациента Г.Н.

Общий антиген яблока	Сорта яблока							
	без покровной окраски				со смешанной красной окраской			
	Антоновка	Симиренко	Голден	Снежный кальвиль	Джонатан	Айдаред	Чемпион	Лиголь
-	-	-	-	-	+	+	+	-

Следует отметить, что при наличии сенсibilизации к сортам Джонатан, Айдаред и Чемпион, сенсibilизации к общему антигену различных сортов яблока выявлено не было.

Клинический случай №2

Пациент И.А., 2 года. Состоит на диспансерном учете по поводу атопического дерматита с первого месяца жизни. Яблоко в качестве прикорма начал получать с 7-го месяца жизни. Каких-либо неблагоприятных реакций родители не отмечали. Хорошо переносил данный продукт в любом виде (свежем и термически обработанном). В возрасте 1 год 6 месяцев спустя 2 часа после очередного приема яблока родители отметили покраснение кожи лица, тела, конечностей, кожный зуд. Сыпь регрессировала после однократного применения топического глюкокортикостероида. Подобные реакции на яблоко спустя 1-2 часа после приема отмечены родителями и в дальнейшем. Последняя реакция в возрасте 2-х лет. Кожный процесс носил распространенный характер (площадь сыпи – 26%). При осмотре пациента отмечена легкая эритема в области щек, локтевых сгибов, внутренней поверхности предплечий, заднебоковой поверхности спины, абдоминальной области, на ягодицах, голених. Также имели место единичные экскориации. общая сухость кожи, индекс тяжести атопического дерматита SCORAD – 18,7 баллов. В таблице 3.5 представлены результаты исследования специфической сенсibilизации данного пациента.

Таблица 3.5.

Сенсibilизация к различным сортам яблока у пациента И.А.

Общий антиген яблока	Сорта яблока							
	без покровной окраски				со смешанной красной окраской			
	Антоновка	Симиренко	Голден	Снежный кальвиль	Джонатан	Айдаред	Чемпион	Лиголь
+	+	-	+	+	+	+	+	+

Тестирование показало, что среди всех исследованных сортов сенсibilизация отсутствует только к сорту Симиренко.

Клинический случай №3

Пациент С.Пл., 9 месяцев. Проявления атопического дерматита отмечаются с первого месяца жизни. Яблоко (сорт Голден, очищенное и запеченное) было введено в рацион в качестве первого прикорма в 7 месяцев. В течение первой недели введения прикорма аллергических реакций родители не отмечали. Однако на 2-й неделе употребления продукта у ребенка отмечено обострение кожного процесса. На фоне применения топических глюкокортикостероидов и пероральных антигистаминных препаратов высыпания регрессировали в течение 2-3 дней. При повторной попытке ввести в рацион яблоко в возрасте 9-ти месяцев аллергическая реакция возобновилась. Высыпания появлялись спустя 3-7 часов после употребления продукта. На момент обращения у ребенка обострение атопического дерматита средней степени тяжести (SCORAD – 29,7 баллов), площадь сыпи – 6%. Сыпь папулезная с выраженной гиперемией, кожа незначительно эксфолирована, сухая. Локализация сыпи: щеки, шея, локтевые и подколенные складки, тыл кистей и стоп.

Результаты исследования специфической сенсibilизации к антигенам яблока данного больного приведены в таблице 3.6.

Таблица 3.6.

Сенсibilизация к различным сортам яблока у пациента С.Пл.

Общий антиген яблока	Сорта яблока							
	без покровной окраски				со смешанной красной окраской			
	Антоновка	Симиренко	Голден	Снежный кальвиль	Джонатан	Айдаред	Чемпион	Лиголь
-	-	-	+	-	+	+	+	+

Клинический случай №4

Больная Ф.А., 4 года. Наблюдается по поводу атопического дерматита с возраста 6 месяцев. Яблоко (сорт Чемпион, свежее очищенное) в качестве прикорма ввели на 7 месяце жизни. Обострение дерматита развилось через 1-2 часа после употребления продукта. Подобные реакции на яблоко при попытке его использования повторялись регулярно (в 90% случаев), в зависимости от количества продукта. Сыпь регрессировала самостоятельно или на фоне приема пероральных антигистаминных препаратов в течение 1-2 суток. Последняя реакция отмечена в возрасте 4-х лет. Кожный процесс ограниченно-локализованный (площадь сыпи – 2,5%). При осмотре пациентки на щеках и в околопупочной области отмечена эритематозно-папулезная сыпь, экскориации, общая сухость кожи. Индекс тяжести атопического дерматита SCORAD – 19 баллов.

В таблице 3.7 представлены результаты исследования специфической сенсибилизации данной больной.

Таблица 3.7.

Сенсибилизация к различным сортам яблока у пациентки Ф.А.

Общий антиген яблока	Сорта яблока							
	без покровной окраски				со смешанной красной окраской			
	Антоновка	Симиренко	Голден	Снежный кальвиль	Джонатан	Айдаред	Чемпион	Лиголь
+	+	+	+	+	+	+	+	-

Клинический случай №5

Больной Ш.В., 7 лет. Проявления атопического дерматита отмечаются с 3-х лет. Реакция на яблоко развилась в возрасте 7-ми лет, когда впервые попробовал яблоко «красного» окраса (около 20-30 г, очищенное). Высыпания появлялись спустя 5-7 часов после употребления продукта. Сыпь папулезная с выраженной

гиперемией. Локализация сыпи: щеки, подколенные ямки; распространенность высыпаний – 3%. Также при осмотре отмечены эксфолиации, незначительная сухость кожи. Индекс SCORAD составил 26,1 баллов, что соответствует обострению атопического дерматита средней степени тяжести. Высыпания регрессировали в течение 2-х недель на фоне приема топических глюкокортикостероидов и пероральных антигистаминных препаратов. Ранее в питании пациент получал только яблоки без покровной окраски. Каких-либо неблагоприятных реакций родители не отмечали.

Результаты исследования специфической сенсибилизации к антигенам яблока данного больного приведены в таблице 3.8.

Таблица 3.8.

Сенсибилизация к различным сортам яблока у пациента Ш.В.

Общий антиген яблока	Сорта яблока							
	без покровной окраски				со смешанной красной окраской			
	Антоновка	Симиренко	Голден	Снежный кальвиль	Джонатан	Айдаред	Чемпион	Лиголь
-	-	-	-	-	-	+	-	+

Клинический случай №6

Пациент Ю.Р., 5 лет. Наблюдается по поводу атопического дерматита с возраста 1 года. Первая реакция на яблоко (свежее, очищенное с «красным» окрасом) возникла в этом же возрасте спустя 3-4 часа после употребления в пищу 1 ломтика яблока (10-20 г). Родителями отмечено обострение дерматита, зуд кожи. До 3-х летнего возраста предпринимались неоднократные попытки ввести яблоко с «красным» окрасом в рацион ребенка, однако аллергическая реакция возобновлялась. Обострения атопического дерматита на фоне употребления яблока носили преимущественно легкий характер, распространенность процесса была

ограничена кожей щек и ягодич. Жалобы регрессировали в течение 10-14 дней на фоне использования эмоленов. На протяжении всего вышеописанного периода ребенок продолжал получать в пищу яблоки без покровной окраски, при этом аллергических реакций не возникало. С 3-х лет у пациента развилась толерантность к яблокам «красной» покровной окраски. На момент обращения каких-либо реакций при употреблении любых сортов яблока не отмечалось.

В таблице 3.9 представлены результаты исследования специфической сенсибилизации данного пациента.

Таблица 3.9.

Сенсибилизация к различным сортам яблока у пациента Ю.Р.

Общий антиген яблока	Сорта яблока							
	без покровной окраски				со смешанной красной окраской			
	Антоновка	Симиренко	Голден	Снежный кальвиль	Джонатан	Айдаред	Чемпион	Лиголь
-	-	-	-	-	-	-	-	-

Клинический случай №7

Больная С.П., 1 год 7 месяцев. Состоит на диспансерном учете по поводу атопического дерматита с первого месяца жизни. Яблоко («зеленого» окраса, очищенное, запеченное) в качестве прикорма попытались ввести в рацион с 8-го месяца жизни. Спустя 1-2 часа после приема родители отметили обострение дерматита. Повторная аналогичная реакция возникла после употребления яблочного сока. Кожный процесс носил ограниченный характер (кожа щек), однако сопровождался интенсивным зудом и нарушением сна. Сыпь регрессировала в течение суток после однократного применения эмоленга и перорального антигистаминного препарата. В течение последующих 11 месяцев больная яблоко в питании не получала. Результаты исследования специфической сенсибилизации к

антигенам яблока данной больной приведены в таблице 3.10.

Таблица 3.10.

Сенсибилизация к различным сортам яблока у больной С.П.

Общий антиген яблока	Сорта яблока							
	Без покровной окраски				со смешанной красной окраской			
	Антоновка	Симиренко	Голден	Снежный кальвиль	Джонатан	Айдаред	Чемпион	Лиголь
-	-	-	-	-	-	-	-	+

Клинический случай №8

Больная В.Т., 24 года. В таблице 3.11 представлены результаты исследования специфической сенсибилизации данной пациентки.

Таблица 3.11.

Сенсибилизация к различным сортам яблока у больной В.Т.

Общий антиген яблока	Сорта яблока							
	без покровной окраски				Со смешанной красной окраской			
	Антоновка	Симиренко	Голден	Снежный кальвиль	Джонатан	Айдаред	Чемпион	Лиголь
-	-	-	-	-	+	+	+	+

Первые проявления пищевой аллергии появились в возрасте 14 лет после перенесенного инфекционного мононуклеоза. Аллергические реакции в виде зудящей ярко гиперемированной уртикарной сыпи возникали на фоне употребления в пищу шоколада, цитрусовых, ягод и пр. спустя 20-30 мин после приема. В возрасте 23 лет аналогичная реакция в виде острой крапивницы впервые развилась вследствие употребления яблока («красного» окраса, свежего, неочищенного). В дальнейшем

острая крапивница, как аллергическая реакция на съеденное яблоко, возникала после каждого приема продукта, вне зависимости от количества и термической обработки. Сыпь распространялась на область шеи, груди, ладони, внутреннюю поверхность предплечий, живот, бедра, область промежности, голени и стопы. Высыпания сопровождались интенсивным зудом. Аллергическая реакция регрессировала самостоятельно в течение суток или купировалась приемом пероральных антигистаминных препаратов.

Клинический случай №9

Больная Д.О., 24 года. В таблице 3.12 приведены результаты исследования специфической сенсибилизации данной больной.

Таблица 3.12.

Сенсибилизация к различным сортам яблока у больной Д.О.

Общий антиген яблока	Сорта яблока							
	без покровной окраски				со смешанной красной окраской			
	Антоновка	Симиренко	Голден	Снежный кальвиль	Джонатан	Айдаред	Чемпион	Лиголь
-	-	-	-	-	+	-	+	-

Из анамнеза известно, что в возрасте до 1 года после употребления в пищу яблока родители отмечали высыпания на щеках, покраснение кожи лица. После чего аллергических реакций в старшем возрасте в течении длительного времени не наблюдалось. Яблоки употребляла регулярно, любого окраса, как в свежем виде, так и кулинарно обработанном. Однако в 24 года после очередного употребления в пищу 1 целого яблока (сорт Чемпион, свежее, неочищенное) у пациентки возникла тошнота, сопровождающаяся однократной рвотой, а также сухой навязчивый кашель. Кашель регрессировал на фоне однократного приема пероральных антигистаминных препаратов. Спустя 1,5 месяца при употреблении половины

Клинический случай №11

Больная И.Т., 63 года. Реакции, связанные с употреблением в пищу яблока, отмечает в течении последних 5-ти лет. До возраста 58-ми лет употребляла яблоко в пищу на регулярной основе, любого сорта и окраса, как в свежем виде, так и кулинарно обработанном. При этом каких-либо неблагоприятных реакций, связанных с употреблением данного продукта, не отмечала. Однако после очередного приема свежего яблока спустя 15-20 минут возникло ощущение покалывания, зуда и жжения в области языка, десен, неба, а также зуд и покраснение в периоральной области. В дальнейшем подобные жалобы возникали после каждого употребления яблока, однако интенсивность симптомов зависела от количества съеденного продукта, и нарастала при употреблении большего объема. Прием антигистаминных препаратов полностью купировал симптомы.

Результаты исследования специфической сенсибилизации к антигенам яблока данной больной приведены в таблице 3.14.

Таблица 3.14.

Сенсибилизация к различным сортам яблока у больной И.Т.

Общий антиген яблока	Сорта яблока							
	без покровной окраски				со смешанной красной окраской			
	Антоновка	Симиренко	Голден	Снежный кальвиль	Джонатан	Айдаред	Чемпион	Лиголь
+	+	+	+	+	+	+	+	+

Клинический случай №12

Больная Н.Л., 66 лет. Считает себя больной в течение 4-х лет. Первые жалобы, связанные с употреблением в пищу яблока, были связаны с симптомами оральной аллергии: зуд и жжение во рту, горле, кожный зуд в периоральной области, который

в дальнейшем распространился на область всего лица, шеи и груди. При последующих реакциях больная отмечала зуд кожи по всему телу, а также выраженные абдоминальные боли, тошноту. Данные реакции возникали каждый раз спустя 5-30 минут после употребления в пищу свежего яблока («красного» окраса), и не зависели от количества съеденного продукта. Пероральный прием антигистаминных препаратов купировал симптомы через 1-2 часа. В таблице 3.15 представлены результаты специфической сенсibilизации данной больной.

Таблица 3.15.

Сенсibilизация к различным сортам яблока у больной Н.Л.

Общий антиген яблока	Сорта яблока							
	без покровной окраски				со смешанной красной окраской			
	Антоновка	Симиренко	Голден	Снежный кальвиль	Джонатан	Айдаред	Чемпион	Лиголь
+	-	-	-	-	+	+	+	+

При изучении особенностей аллергических реакций на плоды яблока, употребление которых повлекло развитие аллергических реакций, следует отметить, что из 12-ти пациентов у которых они регистрировались только 3-е смогли указать конкретный сорт яблока, на который развилась реакция (табл. 3.16). Среди лиц детского возраста большинство (5 из 7) связывали реакции с употреблением в пищу свежих яблок с «красной» покровной окраской. При этом четверо из них употребляли только очищенные плоды. У двоих аллергия развилась на употребление термически обработанных, очищенных от кожуры плодов «зеленого» окраса. Следует еще раз подчеркнуть, что у детей в большинстве случаев обострения атопического дерматита были спровоцированы употреблением очищенных плодов (6 из 7 человек). Среди взрослых реакции регистрировались также преимущественно на свежее яблоко (4 из 5). При этом 3 пациентки отмечали аллергические симптомы при

Таблица 3.16.

Сорт, окрас, способ обработки и количество яблока, индуцирующее развитие аллергических реакции

№ п/п	Обследованные больные	Особенности яблока:				
		Сорт	Окрас	Очищенное/ с кожурой	Свежее/ кулинарно обработанное	Количество
1.	Больной Г.Н.	-	«красный»*	с кожурой	свежее	100-150г
2.	Больной И.А.	-	«красный»	очищенное	свежее	10-20г
3.	Больной С.Пл.	Голден	БПО**	очищенное	запеченное	10-20г
4.	Больная Ф.А.	Чемпион	СКО***	очищенное	свежее	50г
5.	Больной Ш.В.	-	«красный»	очищенное	свежее	20-30г
6.	Больной Ю.Р.	-	«красный»	очищенное	свежее	10-20г
7.	Больная С.П.	-	«зеленый»*	очищенное	запеченное	50г
		-	-	-	яблочный сок	100мл
8.	Больная В.Т.	-	«красный»	очищенное и с кожурой	свежее и запеченное	50г
9.	Больная Д.О.	Чемпион	СКО	с кожурой	свежее	50-150г
10.	Больная К.Д.	-	«красный» и «зеленый»	очищенное и с кожурой	свежее	100-150г
11.	Больная И.Т.	-	«красный» и «зеленый»	очищенное и с кожурой	свежее	20-100г
12.	Больная Н.Л.	-	«красный» и «зеленый»	очищенное и с кожурой	свежее	10-100г

Примечание:

* - субъективное определение окраса яблока пациентом

** БПО – без покровной окраски

*** СКО – смешанная красная окраска

употреблении как «зеленых», так и «красных» плодов, а 2 – только при употреблении «красных». Количество продукта необходимое для развития реакции значительно колебалось от 10 до 150 грамм у разных больных.

В таблице 3.17 представлены время возникновения первой и последней реакции, количество и воспроизводимость их, развитие толерантности к продукту. Следует отметить, что у всех взрослых лиц клинические проявления аллергии на яблоко впервые возникли уже во взрослом возрасте. При этом все они отмечали 100% аллергический вызов. В то же время среди детей у двоих пациентов был отмечен дозозависимый эффект. Обострения атопического дерматита у данных пациентов наблюдались в 50% и 90% случаев употребления в пищу яблока. Важно отметить, что у одного больного детского возраста аллергические реакции на яблоко имели место в анамнезе, а на момент обращения у данного пациента уже развилась толерантность.

Также нами проведен анализ сопутствующей патологии и сенсибилизации (табл.3.18) у выявленных пациентов. Проанализировано время и последовательность развития симптомов аллергии. Обращает на себя внимание тот факт, что у ряда больных стаж респираторной аллергии превышал стаж пищевой аллергии к яблоку, а в одном случае отмечено единовременное развитие поллиноза и аллергических реакций алиментарного генеза. При этом все данные больные до момента первой аллергической реакции на яблоко, ранее употребляли и переносили данный продукт.

Также проанализированы возможные взаимосвязи коморбидных состояний и аллергических реакций на яблоко. Следует отметить, что у значительной части больных имела место сопутствующая аллергическая патология (8 из 12), представленная поллинозом, круглогодичным аллергическим ринитом, бронхиальной астмой. Немаловажным является и то, что все обследованные пациенты отмечали у себя различные аллергические симптомы не только после употребления яблока, но также при контакте с рядом других аллергенов (пищевых и ингаляционных). При этом спектр сопутствующей сенсибилизации, как правило,

Таблица 3.17.

Особенности развития аллергических реакций на яблоко в динамике

№ п/п	Обследованные больные	Особенности аллергических реакций на яблоко				
		в каком возрасте была аллергическая реакция		количество реакций	в сколько % случаев от общего количества употреблений*	развилась ли переносимость и когда
		первая	последняя			
1.	Больной Г.Н.	3 года	7 лет	> 20	50%	нет
2.	Больной И.А.	1 год 6 месяцев	2 года	4	100%	нет
3.	Больной С.Пл.	7 месяцев	9 месяцев	2	100%	нет
4.	Больная Ф.А.	7 месяцев	4 года	> 10	90%	нет
5.	Больной Ш.В.	7 лет	7 лет	1	100%	нет
6.	Больной Ю.Р.	1 год	2 года 7 месяцев	3	100%	да, с 3-х лет
7.	Больная С.П.	8 месяцев	8 месяцев	2	100%	нет
8.	Больная В.Т.	23 года	24 года	> 20	100%	нет
9.	Больная Д.О.	24 года 3 месяца	24 года 5 месяцев	2	100%	нет
10.	Больная К.Д.	49 лет 8 месяцев	49 лет 11 месяцев	6	100%	нет
11.	Больная И.Т.	58 лет	63 года	> 50	100%	нет
12.	Больная Н.Л.	62 года	66 лет	> 50	100%	нет

Примечание: * - рассчитывается от момента первой реакции

Таблица 3. 18.

Сопутствующая патология и сенсibilизация у больных с аллергией на яблоко

№ п/п	Пациенты	Возраст	Аллергия на яблоко		Сопутствующая патология		
			Стаж	УПЯА [#]	Нозология	Стаж	Сенсibilизация/аллергия
1.	Больной Г.Н.	7 лет	4 года	нет	АР†	1 год	персик*, клубника*, томат*, морковь* D.Farinae, D.Pteronyssinus
2.	Больной И.А.	2 года	6 месяца	да	Поллиноз	1 год 10 мес	морковь, груша, лебеда*, timoфеевка*
3.	Больной С.Пл.	9 месяцев	2 месяца	нет	нет	-	морковь, тыква*, персик*, банан*
4.	Больная Ф.А.	4 года	3,5 года	нет	БА†† +АР	1 год	грецкий орех*, арахис*, клубника*, малина*, перец сладкий, морковь, персик, груша, D.Pteronyssinus, D.Farinae, амброзия*, лебеда*
5.	Больной Ш.В.	7 лет	3 месяца	нет	Поллиноз	5 лет	морковь, свекла, томат*, малина*, персик*, финик, амброзия*, лебеда*, timoфеевка*
6.	Больной Ю.Р.	5 лет	2 года (1-3 лет)	нет	БА	2 года (3-5 лет)	D.Pteronyssinus, D.Farinae, амброзия*, лебеда*
7.	Больная С.П.	1год 7 месяцев	1 год	нет	нет	-	грецкий орех, персик*, клубника*
8.	Больная В.Т.	24 года	1 год	да	нет	-	морковь*, свекла*
9.	Больная Д.О.	24 года	1,5 месяца	да	Поллиноз	4 года	амброзия*
10.	Больная К.Д.	49 лет	3 месяца	да	нет	-	манго*
11.	Больная И.Т.	63 года	5 лет	да	Поллиноз	>30 лет	береза*, Bet v 2, амброзия*, лебеда*, полынь*, timoфеевка*
12.	Больная Н.Л.	66 лет	4 года	да	Поллиноз	4 года	перец сладкий*, томат*, морковь*, береза*, Bet v 2, амброзия*, timoфеевка*

Примечание: [#]УПЯА – употребление и переносимость яблока в анамнезе, на которое развилась реакция, †АР – аллергический ринит, ††БА – бронхиальная астма, * – аллергены, на которые отмечены клинические реакции

был шире, чем перечень аллергенов, на которые были отмечены непосредственно аллергические реакции. Важно указать, что по совокупности данных у большинства больных можно было сделать предположения о первичных сенсibilизирующих аллергенах. В большинстве случаев клинические реакции на яблоко были обусловлены, вероятно, наличием антител к профилину Mal d 4, в пользу чего свидетельствует наличие в спектре сенсibilизации данных больных продуктов и растений, содержащих гомологичные молекулы профилинов. При этом ряд перекрестных реакций яблока с другими растительными продуктами у наших больных можно объяснить исключительно сенсibilизацией к данному семейству паналлергенов. К таким аллергенам относится манго (больная К.Д.), банан (больной С.Пл.), финик (больной Ш.В.), пыльца тимopheевки (больной И.А., больной Ш.В., больная И.Т., больная Н.Л.) Также профилины содержатся в таких аллергенных ресурсах как морковь, томат, сладкий перец, персик, груша, клубника, малина, пыльца сорных трав. Помимо профилинов перекрестные реакции на яблоко и вышеперечисленные ресурсы могут быть обусловлены сенсibilизацией к белкам переносчикам липидов, к которым относится Mal d 3. Однако, предполагать такую сенсibilизацию мы можем только у больных, отмечающих реакции на неочищенное яблоко (больной Г.Н. и больная Д.О.), поскольку Mal d 3 содержится исключительно в кожуре.

Только двум больным с оральным аллергическим синдромом и клинически выраженной сопутствующей аллергией к пыльце березы мы посчитали целесообразным рекомендовать проведение компонентной аллергодиагностики. При этом у обоих больных сенсibilизация к мажорному аллергену березы Bet v 1 гомологу Mal d 1 аллергену яблока отсутствовала, но была выявлена сенсibilизация к Bet v 2, относящемуся к группе профилинов. Такие результаты компонентной аллергодиагностики в целом были прогнозируемы, исходя из наличия у данных больных аллергических реакций на многие пыльцевые аллергены, в том числе тимopheевку.

Результаты данного раздела опубликованы в:

1. Прилуцкий, А. С. Клинические проявления аллергии к яблоку и сенсibilизация к различным его сортам у лиц с аллергическими заболеваниями [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии: сборник научных трудов. – Луганск, 2018. – Вып. 4 (148). – С. 121-130.

РАЗДЕЛ 4

ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К РАЗЛИЧНЫМ СОРТАМ
ЯБЛОКА У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ ЛИЦ

При обследовании 146 детей, страдающих пищевой аллергией, было выявлено (табл. 4.1), что медиана специфических IgE антител к антигенам различных сортов яблока наиболее высока у следующих из них: Джонатан ($0,23 \pm 0,018$ МЕ/мл); Чемпион ($0,23 \pm 0,016$ МЕ/мл); Лиголь ($0,23 \pm 0,025$ МЕ/мл); Айдаред ($0,22 \pm 0,025$ МЕ/мл). В то же время наиболее низкие уровни специфических иммуноглобулинов E наблюдались у обследованных к комплексам антигенов сортов Антоновка, Симиренко и Снежный кальвиль. Так, уровень sIgE к вышеуказанным сортам составил соответственно: $0,15 \pm 0,009$ МЕ/мл; $0,14 \pm 0,015$ МЕ/мл; и $0,14 \pm 0,009$ МЕ/мл. При этом концентрации специфических IgE антител к антигенам данных сортов яблока (Антоновка, Симиренко, Снежный кальвиль) были существенно ниже ($p < 0,01$) соответствующих показателей у сортов имеющих смешанную красную окраску (Джонатан, Чемпион, Лиголь, Айдаред).

Медиана уровня специфических IgE антител к антигенам сорта Голден составила $0,18 \pm 0,013$ МЕ/мл. Данный сорт по концентрации специфических IgE антител был выше ($p < 0,01$) соответствующих показателей других сортов, не имеющих покровной окраски (Антоновка, Симиренко и Снежный кальвиль). В тоже время при статистическом анализе уровень sIgE к антигенам сорта Голден был достоверно ниже ($p < 0,01$) соответствующих показателей среди сортов имеющих смешанную красную окраску (Джонатан, Чемпион, Лиголь, Айдаред).

Величина медианы специфических IgE антител к сумме антигенов яблок всех исследованных сортов составила $0,18 \pm 0,020$ МЕ/мл. По концентрации специфических IgE антител данный результат был выше ($p < 0,01$) соответствующих показателей среди сортов не имеющих покровной окраски (Антоновка, Симиренко и Снежный кальвиль) и ниже ($p < 0,01$) соответствующих показателей среди сортов имеющих смешанную красную окраску (Джонатан, Чемпион, Лиголь, Айдаред).

Таблица 4. 1

Сывороточные уровни sIgE к отдельным сортам яблока и комплексу их общих антигенов среди обследованных детей

Сорта яблок и комплекс общих антигенов	Обследовано лиц	Статистически различаются*:	Статистические показатели sIgE (МЕ/мл):							
			Me	IQ	III Q	Min	Max	me	ДИ 95%	
									Левый	Правый
Антоновка (АН)	146	АН-Д; АН-АЙ; АН-Г; АН-Ч; АН-Л; АН-ЯО;	0,15	0,12	0,19	0,05	0,77	0,009	0,14	0,16
Джонатан (Д)	146	Д-АН; Д-С; Д-Г; Д-СК; Д-ЯО;	0,23	0,17	0,28	0,09	2,06	0,018	0,21	0,24
Симиренко (С)	146	С-Д; С-АЙ; С-Г С-Ч; С-Л; С-ЯО;	0,14	0,11	0,21	0,05	0,93	0,015	0,13	0,15
Айдаред (АЙ)	146	АЙ-АН; АЙ-Г; АЙ-СК; АЙ-С; АЙ-ЯО;	0,22	0,17	0,29	0,11	3,02	0,025	0,21	0,24
Голден (Г)	146	Г-АН; Г-Д; Г-С; Г-АЙ; Г-Ч; Г-Л; Г-СК;	0,18	0,14	0,24	0,09	1,38	0,013	0,17	0,19
Чемпион (Ч)	146	Ч-АН; Ч-С; Ч-Г; Ч-СК; Ч-ЯО;	0,23	0,17	0,28	0,10	1,85	0,016	0,21	0,24
Лиголь (Л)	146	Л-АН; Л-С; Л-Г; Л-СК; Л-ЯО;	0,23	0,17	0,28	0,08	2,97	0,025	0,21	0,24
Снежный кальвиль (СК)	146	СК-Д; СК-АЙ; СК-Г; СК-Ч; СК-Л; СК-ЯО;	0,14	0,12	0,19	0,05	0,80	0,009	0,13	0,16
Яблоко общий (ЯО)	146	ЯО-АН; ЯО-Д; ЯО-С; ЯО-АЙ; ЯО-Ч; ЯО-Л; ЯО-СК;	0,18	0,14	0,24	0,08	2,24	0,020	0,16	0,19

Примечания: * – достоверные различия $p < 0,01$ между соответствующими сортами, Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

Исследование коэффициентов корреляции уровней специфических IgE антител у детей (табл.4.2), между соответствующими сортами яблока, показало различную интенсивность коэффициента Кендалла между сортами яблока. Высокую корреляционную связь (0,7-0,9) имели: Айдаред-Джонатан, Голден-Джонатан, Чемпион-Джонатан, Лиголь-Джонатан, Яблоко общий-Джонатан, Яблоко общий-Антоновка, Чемпион-Айдаред, Лиголь-Айдаред, Лиголь-Чемпион.

Заметная корреляционная связь (0,5-0,7) была зарегистрирована между сортами: Джонатан-Антоновка, Смирненко-Антоновка, Смирненко-Джонатан, Айдаред-Антоновка, Айдаред-Смирненко, Голден-Антоновка, Голден-Смирненко, Голден-Айдаред, Чемпион-Антоновка, Чемпион-Голден, Лиголь-Антоновка, Лиголь-Голден, Снежный кальвиль-Антоновка, Снежный кальвиль-Джонатан, Снежный кальвиль-Смирненко, Снежный кальвиль-Айдаред, Снежный кальвиль-Голден, Снежный кальвиль-Чемпион, Снежный кальвиль-Лиголь, Яблоко общий-Смирненко, Яблоко общий-Айдаред, Яблоко общий-Голден, Яблоко общий-Чемпион, Яблоко общий-Лиголь, Яблоко общий-Снежный кальвиль. Умеренную корреляционную связь (0,3-0,5) имели: Чемпион-Смирненко, Лиголь-Смирненко. Все выявленные связи были статистически достоверны ($p < 0,01$).

Исследования частоты встречаемости лиц, имеющих сенсibilизацию к различному количеству сортов яблока без покровной окраски и со смешанной красной окраской, показали достоверно ($p = 0,043$) более частую встречаемость сенсibilизации к последней группе сортов (табл. 4.3). Данные различия были обусловлены более частой встречаемостью лиц, имеющих сенсibilизацию к 4-м сортам со смешанной красной окраской ($p < 0,001$).

Таблица 4. 2

Показатели корреляции сывороточных уровней специфических IgE между отдельными сортами яблока и комплексом их общих антигенов у детей

Сорта яблока и комплекс общих антигенов	Обследовано лиц	Значения коэффициентов корреляции Кендалла и степень их достоверности:								
		Антоновка	Джонатан	Симиренко	Айдаред	Голден	Чемпион	Лиголь	Снежный кальвиль	Яблоко общий
Антоновка	146	-	0,664	0,646	0,621	0,653	0,629	0,626	0,684	0,730
Джонатан	146	<0,01	-	0,521	0,770	0,719	0,744	0,801	0,593	0,747
Симиренко	146	<0,01	<0,01	-	0,502	0,651	0,473	0,480	0,557	0,519
Айдаред	146	<0,01	<0,01	<0,01	-	0,659	0,741	0,757	0,545	0,656
Голден	146	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	-	0,654	0,687	0,592	0,654
Чемпион	146	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	-	0,757	0,539	0,672
Лиголь	146	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	-	0,593	0,684
Снежный кальвиль	146	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	-	0,554
Яблоко общий	146	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	-

Примечания: в верхней половине таблицы представлены коэффициенты корреляции Кендалла, в нижней половине – степень их достоверности.

Результаты определения сенсibilизации к сортам яблока различного окраса

Количество сортов, к которым выявлена сенсibilизация	Количество и удельный вес лиц, сенсibilизированных к сортам яблока среди детей (N=146):					
	без покровной окраски		со смешанной красной окраской		всего	
	n	%	n	%	n	%
0	109	74,66	92	63,01	87	59,59
1	20	13,70	12	8,22	15	10,27
2	4	2,74	8	5,48	7	4,79
3	7	4,79	6	4,11	6	4,11
4	6	4,11	28	19,18†	4	2,74
5	-	-	-	-	12	8,22
6	-	-	-	-	2	1,37
7	-	-	-	-	8	5,48
8	-	-	-	-	5	3,42
Всего лиц с выявленной сенсibilизацией	37	25,34	54	36,99*	59	40,41

Примечания: N – количество обследованных больных

n – абсолютное число лиц с выявленной сенсibilизацией

* – $p=0,043$, по сравнению с сортами без покровной окраски

† – $p<0,001$, по сравнению с сортами без покровной окраски среди детей

Наименьший удельный вес сенсibilизированных лиц среди обследованных детей с пищевой аллергией был отмечен к комплексу антигенов сортов Антоновка и Смирненко (табл. 4.4). Несколько выше был он к сорту Снежный Кальвиль. Наибольшие показатели частоты сенсibilизации были зарегистрированы к комплексу антигенов сортов Айдаред, Чемпион, Лиголь. Следует отметить, что сенсibilизация к ним регистрировалась достоверно чаще в сравнении с сортами Антоновка, Смирненко, Снежный кальвиль, не имеющими покровной окраски. Однако частота сенсibilизации к сорту Снежный кальвиль достоверных различий с аналогичным показателем сорта Лиголь не имела. Следует упомянуть, что Голден и Джонатан по частоте регистрации сенсibilизации у детей занимали промежуточное положение.

Частота сенсibilизации к различным сортам яблока у обследованных детей

Сорта яблока	Обследо- вано детей	Статистически различаются:	Сенсибилизи- рованных лиц:		
			N	P	m
Антоновка (АН)	146	АН-АЙ*; АН-Л**; АН-Ч*	12	8,22	2,27
Симиренко (С)	146	С-АЙ***; С-Ч***; С-Л****	13	8,90	2,36
Голден (Г)	146		33	22,60	3,46
Снежный кальвиль (СК)	146	СК-Ч*****; СК-АЙ*****	15	10,27	2,51
Джонатан (Д)	146		35	23,97	3,53
Айдаред (АЙ)	146	АЙ-СК*****; АЙ-С***; АЙ-АН*	41	28,08	3,72
Чемпион (Ч)	146	Ч-СК*****; Ч-С***; Ч-АН*	41	28,08	3,72
Лиголь (Л)	146	Л-С*****; Л-АН**	40	27,40	3,69

Примечания: достоверные различия * - $p=0,007$, ** - $p=0,011$, *** - $p=0,014$, **** - $p=0,021$, ***** - $p=0,043$ между соответствующими сортами яблока, N – абсолютное число сенсибилизированных лиц, P – относительная частота, m – стандартная ошибка

При обследовании 69 взрослых, страдающих пищевой аллергией, было выявлено (табл. 4.5), что медиана специфических IgE антител к комплексам антигенов различных сортов яблока наиболее высокая у сортов Джонатан ($0,30 \pm 0,069$ МЕ/мл); Чемпион ($0,31 \pm 0,085$ МЕ/мл); Лиголь ($0,31 \pm 0,099$ МЕ/мл); Айдаред ($0,31 \pm 0,078$ МЕ/мл). В то же время наиболее низкие уровни специфических иммуноглобулинов E наблюдались к комплексам сортов Антоновка, Симиренко и Снежный кальвиль. Так уровень sIgE к антигенным детерминантам вышеуказанных сортов составил соответственно: $0,22 \pm 0,043$ МЕ/мл; $0,22 \pm 0,075$ МЕ/мл; и $0,22 \pm 0,030$ МЕ/мл. При этом концентрации специфических IgE антител к антигенам данных сортов яблока (Антоновка, Симиренко, Снежный кальвиль) были существенно ниже ($p < 0,01$) соответствующих показателей среди сортов, имеющих смешанную красную окраску (Джонатан, Чемпион, Лиголь, Айдаред), и комплекса антигенов всех сортов яблока. Ниже были и

Таблица 4.5

Сывороточные уровни sIgE и у взрослых к отдельным сортам яблока и комплексу их общих антигенов.

Сорта яблока и комплекс общих антигенов	Обследо- вано взрослых	Статистически различаются*:	Статистические показатели sIgE (МЕ/мл):							
			Me	IQ	IIIQ	Min	Max	me	ДИ 95%	
									Левый	Правый
Антоновка (АН)	69	АН-Д; АН-АЙ; АН-Г**; АН-Ч; АН-Л; АН-ЯО	0,22	0,18	0,24	0,08	2,148	0,043	0,21	0,23
Джонатан (Д)	69	Д-АН; Д-С; Д-Г; Д-СК	0,30	0,28	0,35	0,17	3,12	0,069	0,29	0,32
Симиренко (С)	69	С-Д; С-АЙ; С-Ч; С-Л; С-ЯО	0,22	0,16	0,25	0,06	3,63	0,075	0,2	0,24
Айдаред (АЙ)	69	АЙ-АН; АЙ-С; АЙ-Г; АЙ-СК	0,31	0,27	0,34	0,15	3,52	0,078	0,29	0,32
Голден (Г)	69	Г-АН**; Г-Д; Г-АЙ; Г-Ч; Г-Л; Г-СК**	0,26	0,22	0,29	0,1	11,28	0,206	0,24	0,27
Чемпион (Ч)	69	Ч-АН; Ч-С; Ч-Г; Ч-СК	0,31	0,27	0,35	0,14	4,33	0,085	0,29	0,33
Лиголь (Л)	69	Л-АН; Л-С; Л-Г; Л-СК	0,31	0,28	0,36	0,11	4,88	0,099	0,3	0,33
Снежный кальвиль (СК)	69	СК-Д; СК-АЙ; СК-Г**; СК-Л; СК-Ч; СК-ЯО	0,22	0,16	0,25	0,06	1,48	0,030	0,2	0,23
Яблоко общий (ЯО)	69	ЯО-АН; ЯО-С; ЯО-СК	0,27	0,25	0,3	0,12	2,812	0,065	0,26	0,28

Примечания: достоверные различия * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,05$, Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

уровни специфических IgE антител к сортам Антоновка и Снежный кальвиль в сравнении с sIgE к антигенам Голден, хотя достоверность данных различий была несколько ниже ($p < 0,05$). При этом уровни специфических IgE к сорту Голден отличались достоверно от показателей сортов Джонатан, Айдаред, Чемпион, Лиголь.

Исследования коэффициентов корреляции уровней sIgE к соответствующим сортам яблока в сыворотке крови у взрослых (табл.4.6) показали различную интенсивность связи между сортами. Высокую корреляционную связь (0,7-0,9) имели только Чемпион-Джонатан и Яблоко общий-Антоновка (данные связи аналогичной интенсивности были выявлены и в группе детского возраста). Умеренная корреляционная связь (0,3-0,5) зафиксирована между сортами: Симиренко-Джонатан; Айдаред-Антоновка; Айдаред-Симиренко; Чемпион-Симиренко; Голден-Симиренко; Чемпион-Антоновка; Снежный кальвиль-Джонатан; Снежный кальвиль-Голден; Снежный кальвиль-Чемпион. Слабая связь была зарегистрирована между сортами Симиренко-Лиголь; Снежный кальвиль-Лиголь; Снежный кальвиль-Айдаред. Все остальные связи были на уровне коэффициентов Кендалла от 0,5 до 0,7.

Проведено исследование частоты встречаемости лиц, имеющих сенсibilизацию к различному количеству сортов яблока без покровной окраски и со смешанной красной окраской среди пациентов взрослого возраста. При этом были получены результаты, аналогичные выявленным среди лиц детского возраста. Зафиксирована достоверно ($p < 0,001$) более высокая встречаемость сенсibilизации к группе сортов со смешанной красной окраской (табл. 4.7). Данные различия были обусловлены более частой встречаемостью лиц, имеющих сенсibilизацию к одному и 4-м сортам со смешанной красной окраской ($p = 0,045$ и $p = 0,035$ соответственно).

Таблица 4.6

Показатели корреляции сывороточных уровней специфических IgE между отдельными сортами яблока и комплексом их общих антигенов у обследованных взрослых

Сорта яблока и комплекс общих антигенов	Обследовано лиц	Значения коэффициентов корреляции Кендалла и степень их достоверности:								
		Антоновка	Джонатан	Симиренко	Айдаред	Голден	Чемпион	Лиголь	Снежный кальвиль	Яблоко общий
Антоновка	69	-	0,579	0,659	0,491	0,551	0,492	0,450	0,646	0,701
Джонатан	69	<0,01	-	0,424	0,657	0,607	0,734	0,693	0,368	0,653
Симиренко	69	<0,01	<0,01	-	0,351	0,489	0,330	0,260	0,658	0,502
Айдаред	69	<0,01	<0,01	<0,01	-	0,505	0,580	0,685	0,282	0,609
Голден	69	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	-	0,555	0,547	0,466	0,592
Чемпион	69	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	-	0,681	0,314	0,596
Лиголь	69	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	-	0,249	0,552
Снежный кальвиль	69	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	-	0,508
Яблоко общий	69	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	-

Примечания: в верхней половине таблицы представлены коэффициенты корреляции Кендалла, в нижней половине – степень их достоверности

Результаты определения сенсibilизации к сортам яблока различного окраса

Количество сортов, к которым выявлена сенсibilизация	Количество и удельный вес лиц, сенсibilизированных к сортам яблока среди взрослых (N=69):					
	без покровной окраски		со смешанной красной окраской		всего	
	n	%	n	%	n	%
0	59	85,51	38	55,07	37	54,41
1	5	7,25	14	20,29†	15	22,06
2	1	1,45	3	4,35	2	2,94
3	0	0,00	1	1,45	2	2,94
4	4	5,80	13	18,84††	5	7,35
5	-	-	-	-	3	4,41
6	-	-	-	-	1	1,47
7	-	-	-	-	0	0,00
8	-	-	-	-	4	5,88
Всего лиц с выявленной сенсibilизацией	10	14,49	31	44,93*	32	47,06

Примечания: N – количество обследованных больных

n – абсолютное число лиц с выявленной сенсibilизацией

* – $p < 0,001$, по сравнению с сортами без покровной окраски

† – $p = 0,045$, по сравнению с сортами без покровной окраски

†† – $p = 0,035$, по сравнению с сортами без покровной окраски

Следует отметить, что при анализе частоты регистрации сенсibilизации к отдельным сортам яблока у взрослых (табл. 4.8) статистически значимых различий установлено не было. Получена лишь близкая к достоверности ($p = 0,052$) разница между количеством лиц, сенсibilизированных к антигенам сорта Снежный кальвиль и Лиголь.

Вместе с тем, закономерности частоты сенсibilизации, характерные для детей в группе взрослых лиц в общем сохранились. Так наибольший удельный вес сенсibilизированных лиц был зарегистрирован к антигенам яблока Джонатан, Айдаред, Чемпион и Лиголь. В среднем частота наличия сенсibilизации к этим сортам превышала в 2-5 раз аналогичный показатель сортов яблока, не имеющих покровной окраски.

Частота сенсibilизации к различным сортам яблока у обследованных взрослых

Сорта яблока	Обследовано взрослых	Статистически различаются:	Сенсибилизи- рованных лиц:		
			N	P	m
Антоновка (АН)	69		5	7,25	3,12
Симиренко (С)	69		6	8,70	3,39
Голден (Г)	69		8	11,59	3,85
Снежный кальвиль (СК)	69	СК-Л	4	5,80	2,81
Джонатан (Д)	69		18	26,09	5,29
Айдаред (АЙ)	69		17	24,64	5,19
Чемпион (Ч)	69		19	27,54	5,38
Лиголь (Л)	69	Л-СК	21	30,43	5,54

Примечания: $p=0,052$ - различия близкие к достоверным, N – абсолютное число сенсиблизированных лиц, P – относительная частота, m – стандартная ошибка

Имеющиеся общие закономерности интенсивности выработки специфических IgE антител к комплексам антигенов различных сортов яблока, как в детском, так и взрослом возрасте, обусловили сохранение их и при исследовании в объединенной группе обследованных лиц различного возраста.

Было выявлено (табл. 4.9), что медиана специфических IgE антител к антигенам различных сортов яблока наиболее высока у следующих из них: Джонатан ($0,26 \pm 0,026$ МЕ/мл); Айдаред ($0,26 \pm 0,031$ МЕ/мл), Чемпион ($0,26 \pm 0,03$ МЕ/мл); Лиголь ($0,26 \pm 0,037$ МЕ/мл). В то же время наиболее низкие значения специфических IgE антител в сыворотке крови наблюдалась у обследованных к комплексам антигенов сортов Антоновка, Симиренко и Снежный кальвиль. Так уровень специфических IgE к вышеуказанным сортам составил соответственно: $0,17 \pm 0,016$ МЕ/мл; $0,16 \pm 0,027$ МЕ/мл; и $0,16 \pm 0,012$ МЕ/мл. При этом концентрации специфических IgE антител к антигенам данных сортов яблока (Антоновка, Симиренко, Снежный кальвиль) были существенно ниже ($p < 0,01$) соответствующих показателей у сортов со смешанной красной окраской (Джонатан, Айдаред, Чемпион, Лиголь).

Таблица 4.9

Сывороточные уровни sIgE у всех обследованных лиц к отдельным сортам яблока и комплексу их общих антигенов.

Сорта яблока и комплекс общих антигенов	Обследовано лиц	Статистически различаются*:	Статистические показатели sIgE (МЕ/мл):							
			Me	I Q	IIIQ	Min	Max	me	ДИ 95%	
									Левый	Правый
Антоновка (АН)	215	АН-Д; АН-АЙ; АН-Г; АН-Ч; АН-Л; АН-ЯО;	0,17	0,12	0,23	0,05	2,15	0,016	0,15	0,18
Джонатан (Д)	215	Д-АН; Д-С; Д-Г; Д-СК; Д-ЯО;	0,26	0,18	0,31	0,09	3,12	0,026	0,24	0,28
Симиренко (С)	215	С-Д; С-АЙ; С-Г С-Ч; С-Л; С-ЯО;	0,16	0,12	0,23	0,05	3,63	0,027	0,15	0,18
Айдаред (АЙ)	215	АЙ-АН; АЙ-С; АЙ-Г; АЙ-СК; АЙ-ЯО;	0,26	0,19	0,31	0,11	3,52	0,031	0,24	0,27
Голден (Г)	215	Г-АН; Г-Д; Г-С; Г-АЙ; Г-Ч; Г-Л; Г-СК;	0,21	0,16	0,27	0,19	11,28	0,067	0,19	0,22
Чемпион (Ч)	215	Ч-АН; Ч-С; Ч-Г; Ч-СК; Ч-ЯО;	0,26	0,19	0,31	0,1	4,33	0,030	0,24	0,27
Лиголь (Л)	215	Л-АН; Л-С; Л-Г; Л-СК; Л-ЯО;	0,26	0,19	0,31	0,08	4,88	0,037	0,25	0,27
Снежный кальвиль (СК)	215	СК-Д; СК-АЙ; СК-Г; СК-Ч; СК-Л; СК-ЯО;	0,16	0,12	0,22	0,05	1,48	0,012	0,15	0,18
Яблоко общий (ЯО)	215	ЯО-АН; ЯО-Д; ЯО-С; ЯО-АЙ; ЯО-Ч; ЯО-Л; ЯО-СК;	0,22	0,16	0,27	0,08	2,812	0,025	0,21	0,24

Примечания: * – достоверные различия $p < 0,01$ между соответствующими сортами яблока, Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

Медиана уровня специфических IgE антител к антигенам сорта Голден составила $0,21 \pm 0,067$ МЕ/мл. Концентрации специфических IgE антител к данному сорту были выше ($p < 0,01$) соответствующих показателей у сортов, не имеющих покровной окраски (Антоновка, Симиренко и Снежный кальвиль). В тоже время при статистическом анализе уровень sIgE к антигенам сорта Голден был достоверно ниже ($p < 0,01$) соответствующих показателей среди сортов, имеющих смешанную красную окраску (Джонатан, Чемпион, Лиголь, Айдаред).

Величина медианы специфических IgE антител к антигенам яблок всех исследованных сортов составила $0,22 \pm 0,025$ МЕ/мл. По концентрации специфических IgE антител данный результат был выше ($p < 0,01$) соответствующих показателей среди сортов, не имеющих покровной окраски (Антоновка, Симиренко и Снежный кальвиль) и ниже ($p < 0,01$) соответствующих показателей среди сортов, имеющих смешанную красную окраску (Джонатан, Айдаред, Чемпион, Лиголь).

Исследование коэффициентов корреляции сывороточных уровней специфических IgE среди всех обследованных (табл.4.10) между соответствующими сортами яблока показало наличие корреляционных связей на уровне значимости $p < 0,01$ высокой интенсивности (0,7-0,9) среди сортов Айдаред-Джонатан; Голден-Джонатан; Чемпион-Джонатан; Лиголь-Джонатан; Айдаред-Чемпион; Айдаред-Лиголь; Лиголь-Чемпион. Связь данной интенсивности была зарегистрирована также между показателями специфических IgE к сортам Антоновка-Снежный кальвиль, а также комплексом антигенов всех исследованных сортов яблока и сортами: Антоновка; Джонатан; Чемпион; Лиголь. Все остальные связи также были достоверны ($p < 0,01$) и имели коэффициент Кендалла от 0,5 до 0,7, что соответствует умеренной силе корреляционной связи.

Таблица 4.10

Показатели корреляции сывороточных уровней специфических IgE у всех обследованных лиц между отдельными сортами яблока и комплексом их общих антигенов

Сорта яблока и комплекс общих антигенов	Обсле- довано лиц	Значения коэффицентов корреляции Кендалла и степень достоверности их:								
		Антоновка	Джонатан	Симиренко	Айдаред	Голден	Чемпион	Лиголь	Снежный кальвиль	Яблоко общий
Антоновка	215	-	0,684	0,687	0,623	0,662	0,646	0,637	0,712	0,743
Джонатан	215	<0,01	-	0,550	0,767	0,721	0,778	0,811	0,589	0,771
Симиренко	215	<0,01	<0,01	-	0,523	0,649	0,503	0,500	0,627	0,566
Айдаред	215	<0,01	<0,01	<0,01	-	0,653	0,743	0,757	0,529	0,687
Голден	215	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	-	0,673	0,692	0,598	0,677
Чемпион	215	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	-	0,772	0,545	0,703
Лиголь	215	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	-	0,567	0,714
Снежный кальвиль	215	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	-	0,599
Яблоко общий	215	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	-

Примечания: в верхней половине таблицы представлены коэффициенты корреляции Кендалла, в нижней половине – степень их достоверности

Следует отметить, что регистрация сенсibilизации к различным сортам яблока существенно превышала частоту клинически зарегистрированных реакций на яблоко ($p<0,001$). Исследования частоты встречаемости лиц, имеющих сенсibilизацию к различному количеству сортов яблока без покровной окраски и со смешанной красной окраской, в общей группе обследованных лиц, так же как при исследовании в отдельных возрастных группах, показали достоверно ($p<0,001$) более частую встречаемость сенсibilизации к сортам со смешанной красной окраской (табл. 4.11). Выявленные различия были обусловлены более частой встречаемостью лиц, имеющих сенсibilизацию к 4-м сортам данной группы ($p<0,001$).

Таблица 4. 11

Результаты определения сенсibilизации к сортам яблока различного окраса

Количество сортов, к которым выявлена сенсibilизация	Количество и удельный вес лиц, сенсibilизированных к сортам яблока среди всех обследованных (N=215):					
	без покровной окраски		со смешанной красной окраской		всего	
	n	%	n	%	n	%
0	168	78,14	130	60,47	124	57,67
1	25	11,63	26	12,09	30	13,95
2	5	2,33	11	5,12	9	4,19
3	7	3,26	7	3,26	8	3,72
4	10	4,65	41	19,07†	9	4,19
5	-	-	-	-	15	6,98
6	-	-	-	-	3	1,40
7	-	-	-	-	8	3,72
8	-	-	-	-	9	4,19
Всего лиц с выявленной сенсibilизацией	47	21,86	85	39,53*	91	42,33

Примечания: N – количество обследованных больных,
n – абсолютное число лиц с выявленной сенсibilизацией,
* – $p<0,001$, по сравнению с сортами без покровной окраски ,
† – $p<0,001$, по сравнению с сортами без покровной окраски

Наименьший удельный вес сенсibilизированных лиц среди группы всех обследованных различного возраста с пищевой аллергией был отмечен к комплексу антигенов сортов: Антоновка, Симиренко и Снежный Кальвиль (табл. 4.12).

Таблица 4. 12

Частота сенсibilизации к различным сортам яблока у всех обследованных лиц

Сорта яблок	Обследо- вано лиц	Статистически различаются:	Сенсibilизи- рованных лиц		
			N	P	m
Антоновка (АН)	215	АН-Д***; АН-АЙ*; АН-Ч*; АН-Л*	17	7,91	1,84
Симиренко (С)	215	С-АЙ**; С-Ч*; С-Л*; С-Д****	19	8,84	1,94
Голден (Г)	215	-	41	19,07	2,68
Снежный кальвиль (СК)	215	СК-Л*; СК-Ч*; СК-АЙ**; СК-Д****	19	8,84	1,94
Джонатан (Д)	215	Д-С****; Д-СК****; Д-АН***	53	24,65	2,94
Айдаред (АЙ)	215	АЙ-СК**; АЙ-С**; АЙ-АН*	58	26,98	3,03
Чемпион (Ч)	215	Ч-СК*; Ч-С*; Ч-АН*	60	27,91	3,06
Лиголь (Л)	215	Л-СК*; Л-С*; Л-АН*	61	28,37	3,07

Примечания: достоверные различия * - $p < 0,001$, ** - $p = 0,001$, *** - $p = 0,002$, **** - $p = 0,008$ между соответствующими сортами яблока, N – абсолютное число сенсibilизированных лиц, P – относительная частота, m – стандартная ошибка

Наибольшие частоты сенсibilизации были зарегистрированы к комплексу антигенов сортов: Айдаред, Чемпион, Лиголь, Джонатан. Следует отметить, что сенсibilизация к ним регистрировалась достоверно чаще в сравнении с ранее указанными сортами Антоновка, Симиренко, Снежный кальвиль, не имеющими покровной окраски. Следует упомянуть, что Голден по частоте регистрации сенсibilизации в данной группе обследованных также занимал промежуточное положение ($19,07 \pm 2,68\%$). Проведенные сравнительные исследования сенсibilизации к комплексу антигенов различных сортов яблока и к антигенам каждого из 8-ми исследованных сортов показали, что у 178 обследованных лиц сенсibilизация к «общему» антигену отсутствовала. Из них 54 пациента (30,17%)

имели диагностически значимые уровни sIgE хотя бы к одному из 8-ми сортов. При этом у 29 пациентов (78,38%) из 37, сенсibilизированных к «общему» антигену яблока, диагностически значимые уровни sIgE хотя бы к одному из исследованных сортов отсутствовали.

Результаты данного раздела опубликованы в:

1. Прилуцкий, А. С. Исследование специфической сенсibilизации к сумме антигенов яблока у лиц различного возраста [Текст] / А. С. Прилуцкий, А. И. Дядык, К.Е. Ткаченко // Питання експериментальної та клінічної медицини: збірник статей. – Донецьк, 2014. – Вып. 18, т. 4. – С. 34-41.
2. Прилуцкий, А. С. Половые и возрастные особенности сенсibilизации к аллергенам яблока в Донецком регионе [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Российский аллергологический журнал. — 2016. — Т. 1, № 1. — С. 62-64.
3. Прилуцкий, А. С. Исследование сенсibilизации к антигенам различных сортов яблока у детей [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Российский аллергологический журнал. – 2017. – № 1. – С. 115-117.
4. Прилуцкий, А. С. Клинические проявления аллергии к яблоку и сенсibilизация к различным его сортам у лиц с аллергическими заболеваниями [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии: сборник научных трудов. – Луганск, 2018. – Вып. 4 (148). – С. 121-130.

РАЗДЕЛ 5

ПОКАЗАТЕЛИ КОНЦЕНТРАЦИИ ОБЩЕГО И СПЕЦИФИЧЕСКИХ IgE, IL-4,
IL-5 И ИХ КОРРЕЛЯЦИИ

При исследовании концентрации IL-4 у детей установлено существенное его повышение ($p < 0,01$) у пациентов с пищевой аллергией, страдающих атопическим дерматитом, по сравнению со здоровыми лицами (табл. 5.1).

Таблица 5.1.

Концентрации IL-4 у обследованных детей с пищевой аллергией
и у здоровых лиц

Исследу- емые группы	Обследо- вано лиц	Концентрации (пг/мл) IL-4:							
		Me	I Q	III Q	Min	Max	me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
Дети с ПА	220	26,9	17,6	32,6	0,7	138,4	1,14	25,6	27,9
Здоровые лица	62	3,4	0,7	5,9	0,0	24,1	0,70	2,1	4,1
p		<0,01							

Примечание: ПА – пищевая аллергия, Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

При проведении исследования концентрации IL-5 у детей, страдающих атопическим дерматитом, также обнаружено существенное его повышение ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой (табл. 5.2).

Таблица 5.2.

Концентрации IL-5 у обследованных детей с пищевой аллергией
и у здоровых лиц

Исследу- емые группы	Обследо- вано лиц	Концентрации (пг/мл) IL-5							
		Me	I Q	III Q	Min	Max	me	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
Дети с ПА	109	14,3	11,1	18,2	3,6	97,8	1,55	13,2	15,9
Здоровые лица	62	2,9	1,7	4,6	0,5	7,1	0,26	2,6	3,8
p		<0,01							

Примечание: ПА – пищевая аллергия, Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

При анализе концентрации общего IgE у детей с пищевой аллергией выявлено существенное его повышение ($p < 0,01$) по сравнению со здоровыми лицами (табл. 5.3).

Таблица 5.3.

Концентрации общего IgE у обследованных детей с пищевой аллергией
и у здоровых лиц

Исследу- емые группы	Обследо- вано	Концентрации (нг/мл) общего IgE:							
		Me	I Q	III Q	Min	Max	me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
Дети с ПА	213	342,7	221,4	477,3	12,5	1956,3	23,18	299,1	366,1
Здоровые лица	62	43,8	23,8	67,9	6,1	99,1	3,95	35,2	49,8
p		<0,01							

Примечание: ПА – пищевая аллергия, Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

Исследование концентрации IL-4 у взрослых, предъявляющих жалобы на развитие кожных аллергических реакций после употребления различных пищевых продуктов, показало существенное его повышение ($p < 0,01$) по сравнению со здоровыми лицами (табл. 5.4).

Таблица 5.4.

Концентрации IL-4 у обследованных взрослых с пищевой аллергией
и у здоровых лиц

Исследу- емые группы	Обследо- вано	Концентрации (пг/мл) IL-4:							
		Me	I Q	III Q	Min	Max	me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
Взрослые с ПА	97	27,8	14,7	36,2	1,6	118,6	2,36	22,2	32,1
Здоровые лица	24	6,15	3,6	7,8	3,5	8,2	1,11	3,5	8,2
p		<0,01							

Примечание: ПА – пищевая аллергия, Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

При проведении исследования концентрации IL-5 у взрослых лиц с кожными аллергическими реакциями алиментарного генеза мы обнаружили

существенное его повышение ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой (табл. 5.5).

Таблица 5.5.

Концентрации IL-5 у обследованных взрослых с пищевой аллергией
и у здоровых лиц

Исследуемые группы	Обследовано	Концентрации (пг/мл) IL-5:							
		Me	I Q	III Q	Min	Max	me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
Взрослые с ПА	59	15,1	11,5	23,4	0	61,8	1,97	12,8	16,4
Здоровые лица	24	8,1	7,8	8,4	7,2	8,6	0,25	7,2	8,6
p		<0,01							

Примечание: ПА – пищевая аллергия, Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

При анализе концентрации IgE у взрослых было выявлено существенное его повышение ($p < 0,01$) у лиц с пищевой аллергией в сравнении со здоровыми лицами (табл. 5.6).

Таблица 5.6.

Концентрации IgE у обследованных взрослых с пищевой аллергией
и у здоровых лиц

Исследуемые группы	Обследовано	Концентрации (нг/мл) IgE:							
		Me	I Q	III Q	Min	Max	me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
Взрослые с ПА	91	478,2	326,4	579,4	41,7	2231,9	41,14	418,6	514,8
Здоровые лица	24	69,8	66,7	70,8	66,4	71,4	1,09	66,4	71,4
p		<0,01							

Примечание: ПА – пищевая аллергия, Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

Имеющиеся общие тенденции повышенных уровней исследованных цитокинов и общего IgE, как в детском, так и во взрослом возрасте, обусловили сохранение их и при определении в объединенной группе обследованных

больных различного возраста. При проведении исследования концентрации IL-4 у всех пациентов, страдающих пищевой аллергией, мы выявили существенное его повышение ($p < 0,01$) по сравнению со здоровыми лицами (табл. 5.7).

Таблица 5.7.

Концентрации IL-4 у всех обследованных пациентов с пищевой аллергией
и у здоровых лиц

Исследуемые группы	Обследовано	Концентрации (пг/мл) IL-4:							
		Me	I Q	III Q	Min	Max	me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
Пациенты с ПА	317	27,1	17,2	33,1	0,7	138,4	1,07	25,7	27,9
Здоровые лица	86	3,6	1,05	6,5	0	24,1	0,62	2,6	4,7
p		<0,01							

Примечание: ПА – пищевая аллергия, Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

При исследовании концентрации IL-5 у всех обследованных больных с пищевой аллергией отмечено существенное его повышение ($p < 0,01$) по сравнению со здоровыми лицами (табл. 5.8).

Таблица 5.8.

Концентрации IL-5 у всех обследованных пациентов с пищевой аллергией
и у здоровых лиц

Исследуемые группы	Обследовано	Концентрации (пг/мл) IL-5:							
		Me	I Q	III Q	Min	Max	me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
Пациенты с ПА	168	14,8	11,4	18,5	0	97,8	1,22	13,7	15,9
Здоровые лица	86	3,35	2	5,15	0,5	8,6	0,32	2,6	4,2
p		<0,01							

Примечание: ПА – пищевая аллергия, Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

При анализе концентрации общего IgE у всех пациентов, страдающих дерматологическими проявлениями пищевой аллергии, выявлено существенное его повышение ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой (табл. 5.9).

Таблица 5.9.

Концентрации общего IgE у всех обследованных пациентов с пищевой аллергией и у здоровых лиц

Исследуемые группы	Обследовано лиц	Концентрации (нг/мл) IgE:							
		Me	I Q	III Q	Min	Max	me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
Пациенты с ПА	304	379,5	239,4	518,9	12,5	2231,9	20,67	351,2	416,2
Здоровые лица	86	45,5	24,2	69,6	6,1	99,1	3,746	37,8	53,5
p		<0,01							

Примечание: ПА- пищевая аллергия, Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

Проведенный корреляционный анализ показал наличие многообразных положительных корреляционных зависимостей между концентрациями исследуемых показателей.

При исследовании корреляционной связи между концентрациями IL-4 и IL-5 среди всех обследованных больных отмечена стабильная связь ($p < 0,01$) между данными показателями во всех возрастных группах (табл. 5.10).

Таблица 5.10.

Корреляционная связь между концентрациями IL-4 и IL-5 у всех групп пациентов, страдающих пищевой аллергией

Обследованные группы	Исследуемые показатели	Количество исследований	Коэффициент корреляции Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
Дети	IL-4 и IL-5	108	0,365	<0,01
Взрослые	IL-4 и IL-5	59	0,288	<0,01
Всего	IL-4 и IL-5	167	0,331	<0,01

При анализе корреляционной связи между концентрациями IL-4 и общего IgE среди всех обследованных больных также зарегистрированы стабильные связи ($p < 0,01$) между исследуемыми показателями во всех возрастных группах (табл. 5.11).

Таблица 5.11.

Корреляционная связь между концентрациями IL-4 и общего IgE у всех групп пациентов, страдающих пищевой аллергией

Обследованные группы	Исследуемые показатели	Количество исследований	Коэффициент корреляции Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
Дети	IL-4 и IgE	212	0,398	$<0,01$
Взрослые	IL-4 и IgE	91	0,298	$<0,01$
Всего	IL-4 и IgE	303	0,360	$<0,01$

Исследования корреляционных связей между концентрациями IL-5 и общего IgE выявило стабильные связи ($p < 0,01$) между вышеуказанными показателями у детей и среди всех обследованных лиц. В группе взрослого возраста корреляция между данными показателями отсутствовала (табл. 5.12).

Таблица 5.12.

Корреляционная связь между концентрациями IL-5 и общего IgE у всех групп пациентов, страдающих пищевой аллергией

Обследованные группы	Исследуемые показатели	Количество исследований	Коэффициент корреляции Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
Дети	IL-5 и IgE	109	0,302	$<0,01$
Взрослые	IL-5 и IgE	59	0,126	$>0,05$
Всего	IL-5 и IgE	168	0,243	$<0,01$

Дальнейшее проведение статистического анализа позволило выявить ряд корреляционных зависимостей между показателями специфических иммуноглобулинов E к различным сортам яблока и общим IgE, а также интерлейкинами-4,-5.

Исследование уровней специфических IgE к сортам яблока без покровной окраски у лиц, страдающих пищевой аллергией, показало, что средние значения sIgE составляют $0,16 \pm 0,014$ (табл. 5.13).

Таблица 5.13.

Сывороточные уровни специфических IgE ко всем сортам яблока без покровной окраски у всех обследованных пациентов с пищевой аллергией

Исследуемые группы	Выполнено проб	Уровни (МЕ/мл) специфических IgE:							
		Me	I Q	III Q	Min	Max	me	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
Пациенты с ПА	1147	0,16	0,12	0,22	0,04	11,28	0,014	0,15	0,17

Примечание: ПА – пищевая аллергия, Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

При исследовании корреляционной связи между уровнями общего IgE и sIgE к сортам яблок без покровной окраски у всех пациентов нами были зарегистрированы стабильные связи между вышеуказанными показателями в общей группе и группе взрослых лиц ($p < 0,01$). Вместе с тем, данные показатели достоверно не коррелировали между собой ($p > 0,05$) в детском возрасте (табл. 5.14).

Таблица 5.14.

Корреляционная связь между концентрациями общего IgE и специфических IgE к сортам яблока без покровной окраски у пациентов с пищевой аллергией

Обследованные группы	Исследуемые показатели	Количество исследований	Коэффициент корреляции Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
Дети	IgE и sIgE	715	0,045	$> 0,05$
Взрослые	IgE и sIgE	291	0,103	$< 0,01$
Общая	IgE и sIgE	1006	0,133	$< 0,01$

Анализ корреляционной связи между уровнями IL-4 и sIgE к сортам яблока без покровной окраски показал достоверные связи во всех исследованных группах. (табл. 5.15).

Таблица 5.15.

Корреляционная связь между концентрациями IL-4 и уровнями sIgE к сортам яблока без покровной окраски у пациентов с пищевой аллергией

Обследованные группы	Исследуемые показатели	Количество исследований	Коэффициент корреляции Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
Дети	IL-4 и sIgE	548	0,059	<0,05
Взрослые	IL-4 и sIgE	282	0,103	<0,01
Общая	IL-4 и sIgE	830	0,050	0,03

При исследовании корреляционных связей между уровнями IL-5 и sIgE к сортам яблока без покровной окраски были зарегистрированы достоверные связи между вышеуказанными показателями среди всех обследованных лиц и в группе детского возраста. При этом среди взрослых лиц данная связь отсутствовала ($p>0,05$) (табл. 5.16).

Таблица 5.16.

Корреляционная связь между концентрациями IL-5 и уровнями sIgE к сортам яблока без покровной окраски у всех пациентов с пищевой аллергией

Обследованные группы	Исследуемые показатели	Количество исследований	Коэффициент корреляции Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
Дети	IL-5 и sIgE	427	0,078	0,02
Взрослые	IL-5 и sIgE	245	0,068	>0,05
Общая	IL-5 и sIgE	672	0,080	<0,01

Исследование сывороточных уровней специфических IgE к сортам яблока со смешанной красной окраской у лиц с пищевой аллергией показало, что средние значения sIgE в данной группе составляют $0,26 \pm 0,014$ (табл. 5.17).

Таблица 5.17.

Сывороточные уровни специфических IgE ко всем сортам яблока со смешанной красной окраской у всех пациентов с пищевой аллергией

Исследуемые группы	Выполнено проб	Уровни (МЕ/мл) специфических IgE:							
		Me	I Q	III Q	Min	Max	me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
Пациенты с ПА	935	0,26	0,19	0,31	0,08	4,88	0,014	0,25	0,27

Примечание: ПА – пищевая аллергия, Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

Анализ корреляционной связи между уровнями общего IgE и sIgE к сортам яблока со смешанной красной окраской показал стабильную связь во всех исследованных группах (табл. 5.18).

Таблица 5.18.

Корреляционная связь между концентрациями общего IgE и уровнями sIgE к сортам яблока со смешанной красной окраской у всех пациентов с пищевой аллергией

Исследованные группы	Исследуемые показатели	Количество исследований	Коэффициент корреляции Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
Дети	IgE и sIgE	573	0,055	<0,05
Взрослые	IgE и sIgE	274	0,218	<0,01
Общая	IgE и sIgE	847	0,162	<0,01

При исследовании корреляционной связи между уровнями IL-4 и sIgE к сортам яблока со смешанной красной окраской мы отметили стабильную связь между данными показателями в общей группе и в группе детей. Вместе с этим, вышеуказанной корреляции в группе взрослых лиц отмечено не было ($p > 0,05$) (табл. 5.19).

Таблица 5.19.

Корреляционная связь между концентрациями IL-4 и уровнями sIgE к сортам яблока со смешанной красной окраской у всех пациентов с пищевой аллергией

Исследованные группы	Исследуемые показатели	Количество исследований	Коэффициент корреляции Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
Дети	IL-4 и sIgE	512	0,122	<0,01
Взрослые	IL-4 и sIgE	268	0,028	>0,05
Общая	IL-4 и sIgE	780	0,111	<0,01

Исследование индекса корреляции между уровнями IL-5 и sIgE к сортам яблока со смешанной красной окраской у всех пациентов показало во всех возрастных группах статистически достоверные корреляции (табл. 5.20).

Таблица 5.20.

Корреляционная связь между концентрациями IL-5 и уровнями sIgE к сортам яблока со смешанной красной окраской у всех пациентов с пищевой аллергией

Исследованные группы	Исследуемые показатели	Количество исследований	Коэффициент корреляции Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
Дети	IL-5 и sIgE	420	0,071	0,03
Взрослые	IL-5 и sIgE	233	0,102	0,02
Общая	IL-5 и sIgE	653	0,090	<0,01

Также нами был проведен корреляционный анализ связей между показателями цитокинов, общего IgE и количеством сортов, к которым выявлена сенсibilизация у каждого отдельного пациента.

При исследовании показателей корреляции между концентрациями IL-4 с количеством сортов яблока (как без покровной окраски, так и со смешанной красной окраской, и при анализе всех сортов), к которым выявлена сенсibilизация, мы наблюдали достоверные связи ($p < 0,01$) между вышеуказанными показателями во всех исследованных группах (табл. 5.21).

Таблица 5.21.

Корреляционные связи IL-4 с количеством сортов яблока, к которым выявлена сенсibilизация

Корреляция IL-4 с количеством сортов яблока, к которым выявлена сенсibilизация:	Количество анализов	Коэффициент корреляции Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
Без покровной окраски	172	0,192	<0,01
Со смешанной красной окраской	172	0,141	<0,01
Все сорта	172	0,156	<0,01

Анализ корреляционной связи между концентрациями IL-5 и количеством сортов яблока (как без покровной окраски, так и со смешанной красной окраской, и при анализе всех сортов), к которым выявлена сенсibilизация, показал стабильные связи ($p < 0,01$) во всех исследованных группах (табл. 5.22).

Таблица 5.22.

Корреляционные связи IL-5 с количеством сортов яблока без покровной окраски, к которым выявлена сенсibilизация

Корреляция IL-5 с количеством сортов яблока, к которым выявлена сенсibilизация:	Количество анализов	Коэффициент корреляции Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
Без покровной окраски	159	0,172	<0,01
Со смешанной красной окраской	159	0,141	<0,01
Все сорта	159	0,153	<0,01

Исследование корреляционной связи между концентрациями общего IgE и количеством сортов яблока, к которым выявлена сенсibilизация, показало наличие достоверных связей данных показателей при анализе количества сортов со смешанной красной окраской, а также всех сортов, к которым регистрировалась сенсibilизация. При этом корреляционной связи концентрации

общего IgE и количества сортов без покровной окраски, к которым регистрировались диагностические уровни специфических IgE, обнаружено не было (табл. 5.23).

Таблица 5.23.

Корреляционные связи общего IgE с количеством сортов яблока без покровной окраски, к которым выявлена сенсibilизация

Корреляция общего IgE с количеством сортов яблока, к которым выявлена сенсibilизация:	Кол-во анализов	Коэффициент корреляции Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
Без покровной окраски	176	0,047	>0,05
Со смешанной красной окраской	176	0,119	0,02
Все сорта	176	0,111	0,03

Результаты данного раздела опубликованы в:

1. Прилуцкий, А. С. Ассоциации уровней интерлейкина-4 с концентрациями общего и специфических IgE-антител к антигенам яблока [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Российский аллергологический журнал. — 2018. — Т. 15, № 1. — С. 80-82.
2. Прилуцкий, А. С. Интерлейкины - 4, 5, общий IgE у больных с атопическим дерматитом, в зависимости от сенсibilизации к антигенам яблока [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. — 2018. — № 2 (20). — С. 6-11.

УРОВНИ И ПОКАЗАТЕЛИ КОРРЕЛЯЦИИ ОБЩЕГО И СПЕЦИФИЧЕСКИХ IgE, IL-4, IL-5 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Результаты проведенных исследований для выявления имеющихся ассоциаций между уровнями IgE (общего и специфических) и отдельных цитокинов с тяжестью течения атопического дерматита показали наличие корреляционной связи ($p < 0,01$) между IL-4 и индексом SCORAD у данных лиц (табл. 6.1).

Таблица 6.1.

Коэффициент корреляционной связи между показателями SCORAD и IL-4

Исследование корреляционной связи между:	N	Наличие корреляционной связи:	Корреляционный коэффициент Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
IL-4 и SCORAD	84	>0	0,228	$<0,01$

Примечание: N- количество обследованных лиц

Также нами был проведен сравнительный анализ центральных тенденций показателей IL-4 в зависимости от степени тяжести атопического дерматита (табл. 6.2). Установлено различие данных показателей на уровне статистической тенденции близкой к достоверности ($p = 0,053$), с более высокими значениями IL-4 у лиц, имеющих тяжелый АД. Графически это изображено на рисунке 6.1.

Таблица 6.2.

Концентрация IL-4 у пациентов, имеющих различную тяжесть клинических проявлений (индекс SCORAD) атопического дерматита

Индекс SCORAD*	N	Концентрация (пг/мл) интерлейкина - 4:							
		Me	I Q	III Q	Min	Max	me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
<40	71	26,2	19,2	31,2	5,1	48,6	1,31	24,7	27,9
≥40	13	29,6	27,2	36,2	16,4	52,7	3,53	24,6	42,3
p	0,053								

Примечание: * - индекс SCORAD: < 40 - включает лиц, имеющих легкую и среднюю степень тяжести АД, ≥40 - включает лиц, имеющих высокую степень тяжести атопического дерматита, N- количество обследованных лиц, Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

IL-4 (пг/мл)

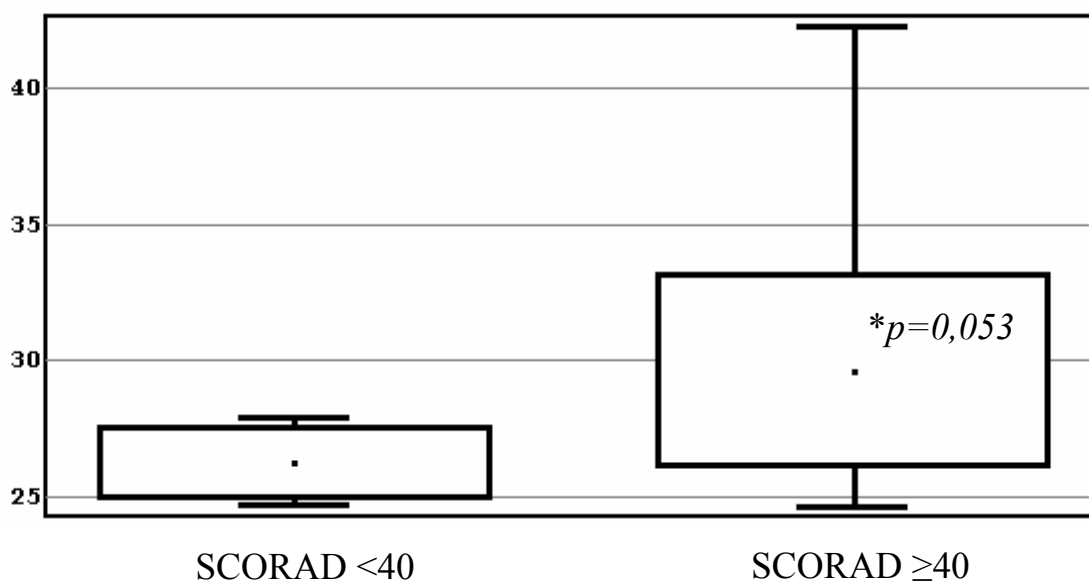


Рисунок 6.1. Концентрация IL-4 у пациентов, имеющую различную тяжесть клинических проявлений АД (W - критерий Вилкоксона)

Также в данной группе лиц была выявлена положительная корреляционная связь ($p=0,02$) между IL-5 и индексом SCORAD (табл. 6.3).

Таблица 6.3.

Коэффициент корреляционной связи между показателями SCORAD и IL -5

Исследование корреляционной связи между:	N	Наличие корреляционной связи:	Корреляционный коэффициент Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
IL-5 и SCORAD	84	>0	0,167	0,02

Примечание: N- количество обследованных лиц

Что касается медиан концентраций IL-5 (табл. 6.4), то для данного цитокина парные сравнения центральных тенденций двух независимых выборок с использованием W-критерия Вилкоксона показали наличие статистически значимых различий ($p=0,014$) уровней данного показателя в зависимости от тяжести клинических проявлений АД. На рисунке 6.2. графически показаны вышеуказанные различия.

Таблица 6. 4.

Концентрация IL-5 у пациентов, имеющих различную тяжесть клинических проявлений (индекс SCORAD) атопического дерматита

Индекс SCORAD*	N	Концентрация (пг/мл) интерлейкина -5:							
		Me	I Q	III Q	Min	Max	me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
<40	71	13,9	10,5	17,9	3,6	62,1	1,30	12,7	15,4
≥ 40	13	18,2	14,3	26,8	11,1	33,9	2,73	13,8	31,4
p	0,014								

Примечание: * - индекс SCORAD: < 40 - включает лиц, имеющих легкую и среднюю степень тяжести АД, ≥ 40 - включает лиц, имеющих высокую степень тяжести атопического дерматита, N- количество обследованных лиц, Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

IL-5 (пг/мл)

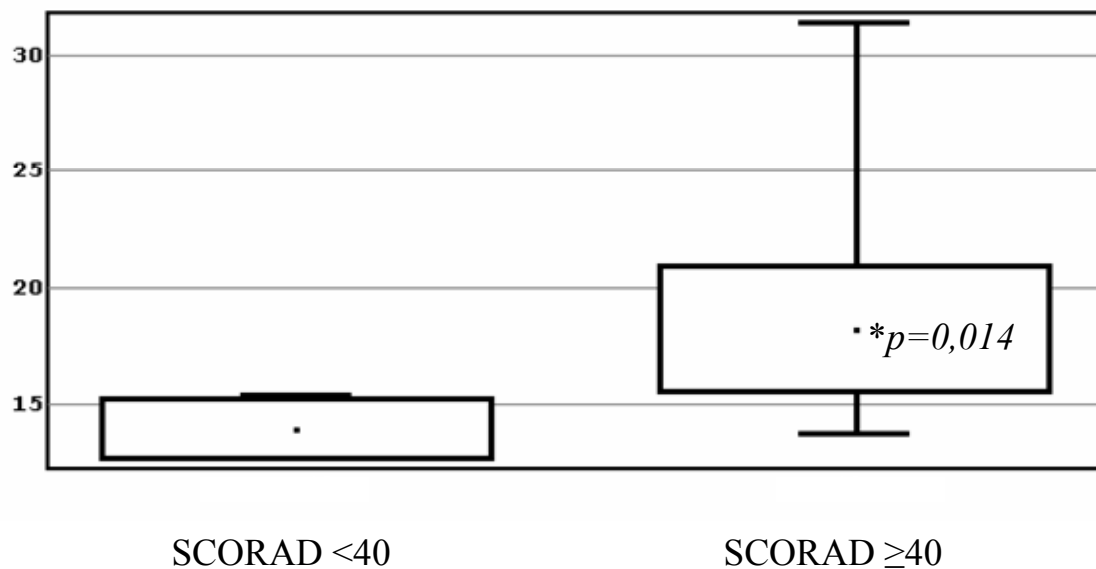


Рисунок 6. 2. Концентрация IL-5 у пациентов, имеющих различную тяжесть клинических проявлений АД (W - критерий Вилкоксона)

Проведенный нами далее корреляционный анализ показал наличие прямой корреляционной связи между концентрациями общего IgE (нг/мл) и индексом SCORAD (табл. 6.5.).

Таблица 6. 5.

Коэффициент корреляционной связи
между индексами SCORAD и концентрацией общего IgE

Исследование корреляционной связи между:	N	Наличие корреляционной связи:	Корреляционный коэффициент Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
IgE и индекс SCORAD	84	>0	0,269	<0,01

Примечание: N- количество обследованных лиц

Уровень общего IgE (табл. 6. 6.) также был достоверно ($p=0,04$) выше у больных с тяжелым атопическим дерматитом, по сравнению с больными, имеющими легкое – среднетяжелое течение заболевания. Графически эти различия представлены на рисунке 6.3.

Таблица 6. 6.

Концентрация общего IgE у пациентов, имеющих различную тяжесть клинических проявлений (индекс SCORAD) атопического дерматита

Индекс SCORAD*	N	Концентрация (МЕ/мл) общего иммуноглобулина Е:							
		Me	I Q	III Q	Min	Max	me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
<40	71	311,4	192,3	451,2	27,0	1940,6	38,72	256,3	361,9
≥40	13	416,2	356,1	577,4	147,5	1123,6	89,04	299,1	596,3
p	0,040								

Примечание: * - индекс SCORAD: < 40 - включает лиц, имеющих легкую и среднюю степень тяжести АД, ≥40 - включает лиц, имеющих высокую степень тяжести атопического дерматита, N- количество обследованных лиц, Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

общий IgE (нг/мл)

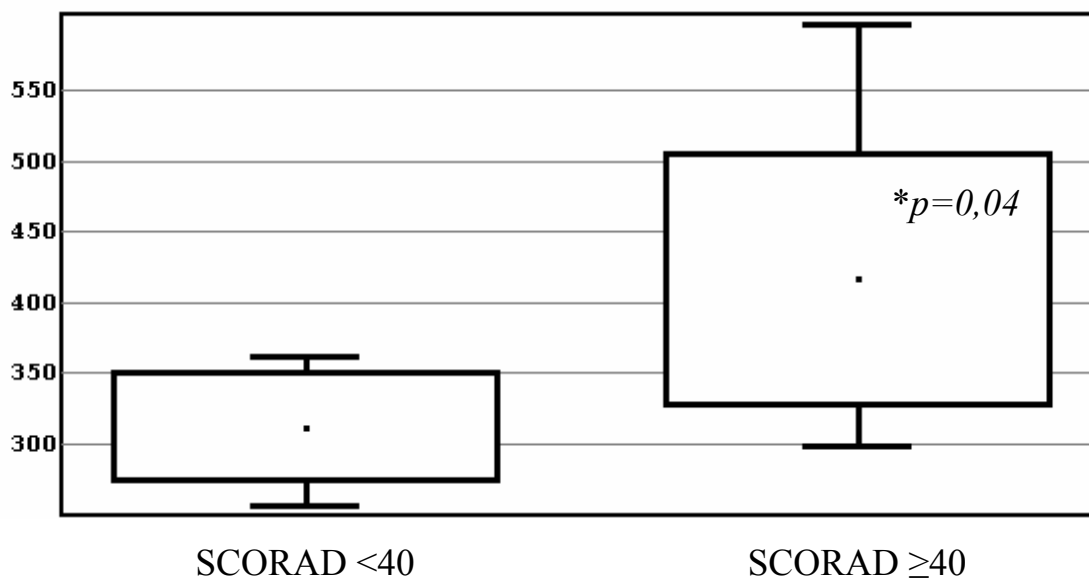


Рисунок 6. 3. Концентрация общего IgE у пациентов, имеющих различную тяжесть клинических проявлений АД (W - критерий Вилкоксона)

При исследовании корреляционной связи между индексом SCORAD и концентрациями sIgE к комплексу аллергенов из различных сортов яблока нами была установлена слабая положительная корреляционная связь между индексом

SCORAD и уровнями специфических IgE к комплексу аллергенов, полученных из всех исследованных сортов яблока (табл. 6.7.).

Таблица 6.7.

Коэффициент корреляционной связи между показателями SCORAD и sIgE (МЕ/мл) к комплексу аллергенов, полученных из всех сортов яблока

Исследование корреляционной связи между:	N	Наличие корреляционной связи:	Корреляционный коэффициент Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
sIgE Яблоко общий * и SCORAD	84	>0	0,177	0,01

Примечание: * - sIgE к комплексу антигенов восьми исследованных сортов яблока; N- количество обследованных лиц

Также нами была выявлена слабая положительная связь между индексом SCORAD и концентрациями sIgE к комплексу аллергенов яблока Антоновка (табл. 6.8).

Таблица 6.8.

Коэффициент корреляционной связи между показателями SCORAD и sIgE (МЕ/мл) к комплексу аллергенов, полученных из яблока сорта Антоновка

Исследование корреляционной связи между:	N	Наличие корреляционной связи:	Корреляционный коэффициент Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
sIgE Антоновка и SCORAD	84	>0	0,174	0,02

Примечание: N- количество обследованных лиц

Установлено наличие слабой положительной связи между показателями SCORAD и концентрациями sIgE к комплексу аллергенов яблока Джонатан (табл. 6.9).

Таблица 6.9.

Коэффициент корреляционной связи между показателями SCORAD и sIgE (МЕ/мл) к комплексу аллергенов, полученных из яблока сорта Джонатан

Исследование корреляционной связи между:	N	Наличие корреляционной связи:	Корреляционный коэффициент Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
sIgE Джонатан и SCORAD	84	>0	0,204	<0,01

Примечание: N- количество обследованных лиц

В результате анализа также была установлена слабая положительная связь между тяжестью течения атопического дерматита и концентрациями sIgE к комплексу аллергенов, полученных из яблока сорта Симиренко (табл. 6.10).

Таблица 6.10.

Коэффициент корреляционной связи между показателями SCORAD и sIgE (МЕ/мл) к комплексу аллергенов, полученных из яблока сорта Симиренко

Исследование корреляционной связи между:	N	Наличие корреляционной связи:	Корреляционный коэффициент Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
sIgE Симиренко и SCORAD	84	>0	0,154	0,04

Примечание: N- количество обследованных лиц

Слабая положительная связь была выявлена и между SCORAD и интенсивностью выработки sIgE к комплексу аллергенов яблока сорта Айдаред (табл. 6.11).

Таблица 6.11.

Коэффициент корреляционной связи между показателями SCORAD и sIgE (МЕ/мл) к комплексу аллергенов, полученных из яблока сорта Айдаред

Исследование корреляционной связи между:	N	Наличие корреляционной связи:	Корреляционный коэффициент Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
sIgE Айдаред и SCORAD	84	>0	0,184	0,01

Примечание: N- количество обследованных лиц

При анализе зависимости между SCORAD и концентрациями sIgE к комплексу аллергенов, полученных из яблока сорта Голден, корреляционной связи обнаружено не было (табл. 6.12).

Таблица 6.12.

Коэффициент корреляционной связи между показателями SCORAD и sIgE (МЕ/мл) к комплексу аллергенов, полученных из яблока сорта Голден

Исследование корреляционной связи между:	N	Наличие корреляционной связи:	Корреляционный коэффициент Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
sIgE Голден и SCORAD	84	0	0,125	>0,05

Примечание: N- количество обследованных лиц

Вместе с тем нами была установлена слабая положительная корреляционная связь между SCORAD и концентрациями sIgE к комплексу аллергенов яблока сорта Чемпион (табл. 6.13).

Таблица 6.13.

Коэффициент корреляционной связи между показателями SCORAD и sIgE (МЕ/мл) к комплексу аллергенов, полученных из яблока сорта Чемпион

Исследование корреляционной связи между	N	Наличие корреляционной связи:	Корреляционный коэффициент Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
sIgE Чемпион и SCORAD	84	>0	0,230	<0,01

Примечание: N- количество обследованных лиц

Анализ индекса SCORAD и концентрациями sIgE к комплексу аллергенов яблока сорта Лиголь показал наличие положительной корреляционной связи (табл. 6.14).

Таблица 6.14.

Коэффициент корреляционной связи между показателями SCORAD и sIgE (МЕ/мл) к комплексу аллергенов, полученных из яблока сорта Лиголь

Исследование корреляционной связи между:	N	Наличие корреляционной связи:	Корреляционный коэффициент Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
sIgE Лиголь и SCORAD	84	>0	0,196	<0,01

Примечание: N- количество обследованных лиц

Установлено, что связь между индексом SCORAD и концентрациями sIgE к комплексу аллергенов, полученных из яблока сорта Снежный кальвиль, отсутствует (табл. 6.15).

Таблица 6.15.

Коэффициент корреляционной связи между показателями SCORAD и sIgE (МЕ/мл) к комплексу аллергенов, полученных из яблока сорта Снежный кальвиль

Исследование корреляционной связи между:	N	Наличие корреляционной связи:	Корреляционный коэффициент Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
sIgE Снежный кальвиль и SCORAD	84	0	0,108	>0,05

Примечание: N- количество обследованных лиц

Нами также было проведено исследование наличия корреляционных связей между количеством сортов яблока со смешанной красной окраской и без покровной окраски, к которым выявлена сенсibilизация, и показателями SCORAD.

Было установлено, что степень тяжести клинических проявлений атопического дерматита имеет достоверную ($p < 0,05$) корреляционную связь с количеством сортов яблока, к которым выявлена сенсibilизация, имеющих как смешанную красную покровную окраску, так и не имеющих ее (табл. 6.16).

Таблица 6.16.

Корреляция между индексом SCORAD и количеством сортов яблока всех видов покровной окраски, к которым была выявлена сенсibilизация

Исследование корреляционной связи между:	N	Наличие корреляционной связи:	Корреляционный коэффициент Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
количеством сортов яблока, к которым выявлена сенсibilизация, и SCORAD	84	>0	0,185	<0,05

Примечание: N- количество обследованных лиц

При этом, связь между индексом тяжести атопического дерматита и количеством сортов яблока без покровной окраски, к которым была выявлена сенсibilизация, отсутствовала (табл. 6.17).

Таблица 6.17.

Корреляция между индексом SCORAD и количеством сортов яблока без покровной окраски, к которым была выявлена сенсibilизация

Исследование корреляционной связи между:	N	Наличие корреляционной связи:	Корреляционный коэффициент Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
количеством сортов яблока БПО, к которым выявлена сенсibilизация, и SCORAD	84	0	0,103	>0,05

Примечание: N- количество обследованных лиц

Также последующим анализом было показано, что индекс SCORAD положительно коррелирует с количеством сортов яблока со смешанной красной окраской, к которым была выявлена сенсibilизация (табл. 6.18). Следует отметить также выявленную нами положительную корреляционную связь между индексом SCORAD и суммой концентраций специфического IgE к сортам яблока, имеющих смешанную красную окраску (табл. 6.19.).

Таблица 6.18.

Корреляция между индексом SCORAD и количеством сортов яблока со смешанной красной окраской, к которым была выявлена сенсibilизация

Исследование корреляционной связи между:	N	Наличие корреляционной связи:	Корреляционный коэффициент Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
количеством сортов яблока с СКО, к которым выявлена сенсibilизация, и SCORAD	84	>0	0,206	<0,05

Примечание: N- количество обследованных лиц

Таблица 6.19.

Корреляция между показателями SCORAD и суммой концентраций sIgE (МЕ/мл) к сортам яблока со смешанной красной окраской

Исследование корреляционной связи между:	N	Наличие корреляционной связи:	Корреляционный коэффициент Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
суммой sIgE к яблокам СКО и индексом SCORAD	84	>0	0,190	<0,05

Примечание: N- количество обследованных лиц

Вместе с тем корреляционной связи между суммой концентраций sIgE к сортам яблока без покровной окраски и индексом SCORAD выявлено не было (табл. 6.20).

Таблица 6.20.

Корреляция между показателями SCORAD и суммой концентраций sIgE (МЕ/мл) к сортам яблока без покровной окраски

Исследование корреляционной связи между:	N	Наличие корреляционной связи:	Корреляционный коэффициент Кендалла (τ)	Уровень значимости (p)
суммой sIgE к яблокам БПО и индексом SCORAD	84	0	0,118	>0,05

Примечание: N- количество обследованных лиц

Далее нами был проведен анализ наличия различий между индексами SCORAD среди лиц, сенсibilизированных к антигенам различных сортов яблока и без сенсibilизации к данному плоду. Было показано (табл. 6. 21), что значения индексов SCORAD в группах с отсутствием сенсibilизации ко всем исследованным сортам яблока и группой лиц, имеющих сенсibilизацию к 1-8 сортам яблока, отличаются на уровне значимости ($p=0,013$). Графически результат изображен на рисунке 6. 4.

Таблица 6.21.

Показатели SCORAD в зависимости от количества сортов яблока, к которым выявлена сенсibilизация

Сенсibilизация к сортам яблока (количество):	N	Индекс SCORAD:							
		Me	I Q	III Q	Min	Max	me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
0	51	19,3	12,6	28,1	0,0	56,4	2,14	14,7	24,8
1-8	33	29,0	15,0	41,3	7,1	65,5	3,75	19,0	34,8
p	0,013								

Примечание: N- количество обследованных лиц, Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

SCORAD (баллы)

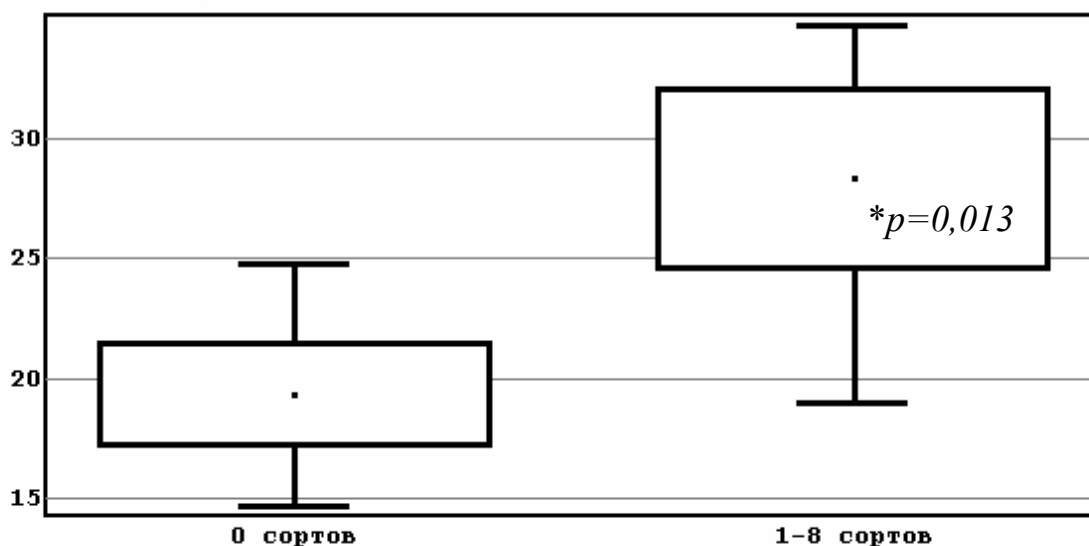


Рисунок 6.4 Индекс SCORAD в зависимости от наличия (1-8 сортов) или отсутствия (0 сортов) сенсibilизации к исследованным сортам яблока

Также были установлены достоверные различия в степени тяжести атопического дерматита у лиц имеющих сенсibilизацию к сортам яблока со смешанной красной окраской, и аналогичными показателями у несенсибилизированных к данным сортам пациентов (табл. 6.22). В результате обнаружено, что центральные тенденции двух вышеуказанных групп отличаются на уровне значимости $p=0,011$. Графически это показано на рисунке 6.5.

Таблица 6. 22.

Индекс SCORAD в зависимости от количества сортов яблока со смешанной красной окраской, к которым выявлена сенсibilизация

Количество сортов СКО, к которым выявлена сенсibilизация:	N	Индекс SCORAD:							
		Me	I Q	III Q	Min	Max	me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
0	52	19,2	12,8	28,1	0,0	56,4	2,10	14,7	24,8
1-4	32	29,0	15,0	41,7	7,05	65,5	3,84	19,0	34,7
p	0,011								

Примечание: СКО - смешанная красная окраска. N- количество обследованных лиц, Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

SCORAD (баллы)

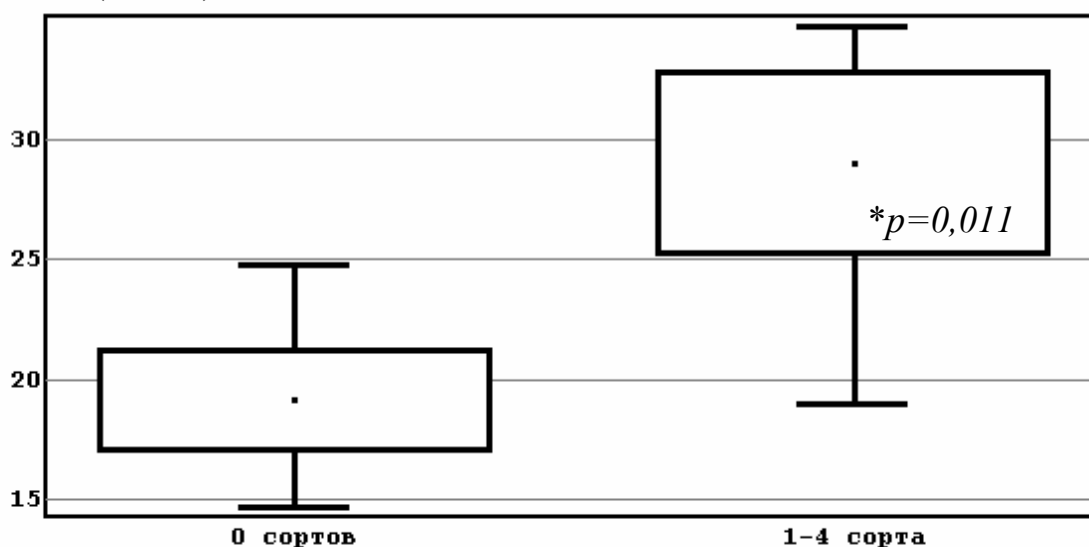


Рисунок 6. 5 Индекс SCORAD в зависимости от количества сортов яблока со смешанной красной окраской, к которым выявлена сенсibilизация

При дальнейшем анализе индекса SCORAD у лиц, имеющих сенсibilизацию к сортам яблока без покровной окраски, и обследованных больных, не имеющих сенсibilизацию к этим же сортам яблока (табл. 6.23), было определено, что различия не являются статистически значимыми ($p=0,413$). Графическое изображение результатов показано на рисунке 6.6.

Таблица 6. 23.

Индекс SCORAD в зависимости от количества сортов яблока без покровной окраски, к которым выявлена сенсibilизация

Количество сортов БПО, к которым выявлена сенсibilизация:	N	Индекс SCORAD:							
		Me	I Q	III Q	Min	Max	me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
0	65	22,8	13,1	30,9	0,0	58,0	2,06	16,5	26,4
1-4	19	19,0	14,5	41,0	7,1	65,5	5,63	14,9	34,7
p	0,413								

Примечание: БПО – без покровной окраски, N - количество обследованных лиц, Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

SCORAD (баллы)

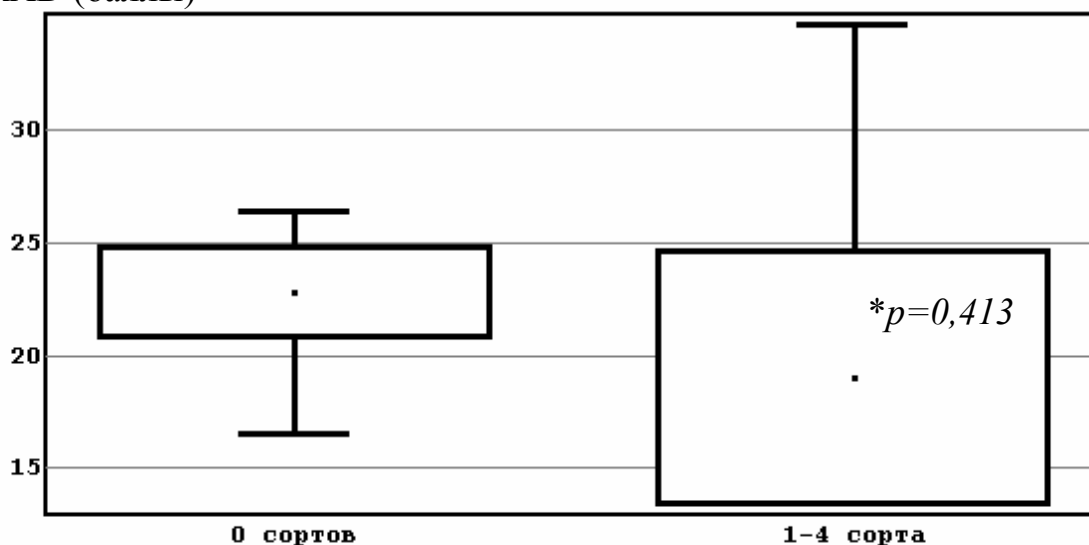


Рисунок 6.6. Индекс SCORAD в зависимости от количества сортов яблока без покровной окраски, к которым выявлена сенсibilизация

Результаты данного раздела опубликованы в:

1. Прилуцкий, А. С. Уровни общего и специфических иммуноглобулинов Е к антигенам различных сортов яблока в зависимости от степени тяжести atopического дерматита [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 16-20.
2. Ткаченко, К. Е. Уровни интерлейкина-4 в зависимости от степени тяжести atopического дерматита [Текст] / К. Е. Ткаченко // Российский аллергологический журнал. — 2019 — Т. 16, № 1, ч. 2. – С. 147-150.
3. Прилуцкий, А. С. Уровни интерлейкина-5 в зависимости от степени тяжести atopического дерматита [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2019. – Т. 28, № 1 (56). – С. 19 – 27.

РАЗДЕЛ 7

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНДИВИДУАЛЬНО ПОДОБРАННОЙ
ДИЕТОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

При исследовании эффективности индивидуально подобранной диетотерапии у 84 лиц с атопическим дерматитом было выявлено, что при первичном обращении показатели SCORAD составили $25,4 \pm 2,068$ балла. (табл. 7.1). Исходя из показателей специфической сенсибилизации была подобрана индивидуальная диета. Индивидуальная диета включала определение возможности использования различных сортов яблока. Возможность их использования определялась на основании углубленного анализа анамнеза и использовании специфических тестов, определяющих сумму антител к антигенам, характерным и выделенным из каждого планируемого для использования сорта. Данная диета была назначена на фоне общей терапии атопического дерматита, согласно утвержденного протокола лечения (Приказ МЗ ДНР № 1554 от 28. 12. 2016 г.).

При обследовании вышеуказанных 84 больных атопическим дерматитом, было установлено значительное снижение ($p < 0,001$) степени тяжести заболевания в процессе применения диетотерапии, средств для ухода за кожей и лекарственных препаратов. Так, при осмотре данных пациентов через 3 месяца после начала терапии индекс SCORAD составил $3,5 \pm 1,05$ баллов. При дальнейшем наблюдении за больными через 6 месяцев от начала лечения значение SCORAD было $1,75 \pm 0,94$ балла, и также существенно отличалось ($p < 0,001$) от исходного показателя степени тяжести атопического дерматита у обследуемых.

Следует отметить, что при первичном обращении, у обследованных нами больных, продолжительность клинической ремиссии составляла в среднем $13,33 \pm 1,48$ дней в месяц (табл. 7.2). В дальнейшем, через 3 месяца после начала лечения с использованием индивидуально подобранной диетотерапии, количество дней клинической ремиссии существенно ($p < 0,001$) увеличилось - примерно в 2 раза.

Таблица 7.1

Показатели SCORAD у лиц, страдающих атопическим дерматитом в динамике индивидуальной диетотерапии и других видов лечения

Сроки обследования	Количество обследованных лиц	Индексы SCORAD:							
		Me	I Q	III Q	min	max	me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
До лечения	84	25,4	15,2	34,7	5,9	83,4	2,07	22,7	28,3
Через 3 месяца	84	3,5*	0,0	8,1	0,0	44,2	1,05	0,0	3,7
Через 6 месяцев	84	1,75*	0,0	7,2	0,0	44,2	0,94	0,0	3,6

Примечание: * - $p < 0,001$ в сравнении с данными до лечения (использовался Т – критерий Вилкоксона с двусторонней критической областью), Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

Таблица 7.2

Количество дней клинической ремиссии в течение месяца у лиц с индивидуально подобранной диетотерапией

Сроки обследования	Количество лиц	Количество дней клинической ремиссии в течение месяца:							
		Me	I Q	III Q	min	max	me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
До лечения	84	13,33	5,0	15,0	0,0	53,3	1,48	6,6	15,0
Через 3 месяца	84	26,83*	23,3	30,0	0,0	30,0	1,22	25,3	30,0
Через 6 месяцев	84	27,66*	25,0	30,0	0,0	30,0	0,96	26,0	30,0

Примечание: * - $p < 0,001$ в сравнении с данными до лечения (использовался Т – критерий Вилкоксона с двусторонней критической областью), Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

Следует подчеркнуть, что при осмотре данных больных через 6 месяцев, эффективность индивидуальной диетотерапии, сочетающейся в ряде случаев с применением антигистаминных препаратов и топических глюкокортикостероидов, сохранялась.

В ходе исследования динамики эффективности лечения atopического дерматита у лиц, которым была назначена индивидуально подобранная диетотерапия, нами дополнительно была изучена частота использования топических глюкокортикостероидов. Данные препараты назначались исходя из утвержденных протоколов лечения atopического дерматита. Необходимо указать, что на момент обращения топические глюкокортикостероиды использовали 25 пациентов из 84 обследованных лиц (табл. 7.3).

Важно отметить, что до назначенного нами лечения в среднем частота местно применяемых глюкокортикостероидов на каждого больного, использующего эти лекарственные препараты, составила $6 \pm 2,24$ раз в месяц. Необходимо указать, что максимальное количество случаев применения вышеуказанных препаратов до лечения составило до 30 раз в месяц. При обследовании данных больных через 3 месяца частота использования топических глюкокортикостероидов существенно ($p < 0,001$) снизилась. При осмотре и опросе наблюдаемых пациентов через 6 месяцев после начала индивидуальной диетотерапии и назначенного общепринятого лечения вышеуказанный показатель составил $0 \pm 0,69$. При этом также значительно снизилось максимальное количество применяемых доз. Так, вышеуказанный показатель снизился в динамике лечения с 30 до 9 раз в месяц на одного наблюдаемого пациента.

Следует отметить, что из 84 наблюдаемых лиц, 61 пациент принимал в начале лечения антигистаминные препараты (табл. 7.4). При этом количество приемов их в месяц составило в среднем $14 \pm 2,49$ раза. Необходимо указать, что через 3 месяца после назначенного курса индивидуальной диетотерапии, частота приема их в среднем, среди наблюдаемых пациентов, не изменилась ($14 \pm 2,88$ раза). Опрос наблюдаемых больных через 6 месяцев после начала лечения с использованием индивидуально подобранной диеты показал существенное

Таблица 7.3

Использование топических глюкокортикостероидов у лиц с атопическим дерматитом, которым была назначена индивидуально подобранная диетотерапия

Сроки обследования	Количество обследованных лиц	Кратность использования топических глюкокортикостероидов (раз в месяц):							
		Me	I Q	III Q	Min	Max	me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
До лечения	25	6,0	3,0	10,0	0,8	30,0	2,24	4,3	10,0
Через 3 месяца		2,3*	0,0	4,7	0,0	30,0	1,57	0,0	3,3
Через 6 месяцев		0,0*	0,0	3,0	0,0	9,9	0,69	0,0	2,5

Примечание: * - $p < 0,001$ в сравнении с данными до лечения (использовался Т – критерий Вилкоксона с двусторонней критической областью), Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

Таблица 7.4

Использование антигистаминных препаратов у лиц с атопическим дерматитом,
которым была назначена индивидуально подобранная диетотерапия

Сроки обследования	Количество обследованных лиц	Кратность использования антигистаминных препаратов (раз в месяц):							
		Me	I Q	III Q	Min	Max	me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
До лечения	61	14,0	7,5	30,0	0,3	90,0	2,49	10,0	15,0
Через 3 месяца		14,0	0,0	30,0	0,0	60,0	2,88	7,5	15,0
Через 6 месяцев		10,0*	0,0	20,0	0,0	60,0	2,60	4,0	15,0

Примечание: * - $p = 0,049$ в сравнении с данными до лечения (использовался Т – критерий Вилкоксона с двусторонней критической областью), Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

($p < 0,05$) снижение количества приемов антигистаминных средств пациентами.

Следует отметить, что через 3 месяца после назначения индивидуальной гипоаллергенной диеты и индивидуального гипоаллергенного режима 16 больных прекратили применение топических глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов в связи с отсутствием необходимости в них. Через 6 месяцев наблюдения и соблюдения назначенной индивидуальной диеты и гипоаллергенного режима уже 19 из 84 обследуемых пациентов не использовали вышеуказанные лекарственные средства. Необходимо указать, что изначально данные пациенты имели индекс SCORAD ниже ($p < 0,001$ и $p = 0,002$) чем прочие наблюдаемые: у 16 человек - $15,75 \pm 2,5$ к $27,6 \pm 2,3$ баллам; у 19 человек - $18,7 \pm 2,4$ к $27,1 \pm 2,4$ баллам. Через 3 и 6 месяцев индексы SCORAD у данных подгрупп составили $0 \pm 3,5$ и $0 \pm 3,5$ баллов соответственно.

Исследование концентрации IL-4 в динамике лечения больных атопическим дерматитом с использованием индивидуально подобранной диетотерапии показало, что уже через 3 месяца проводимого лечения уровень интерлейкина-4 в сыворотке крови больных снижается (табл. 7.5). Так до лечения уровень вышеуказанного цитокина составил $27,6 \pm 2,03$ пг/мл. Через 3 месяца комплексной терапии концентрация интерлейкина-4 составила $23,55 \pm 1,87$ пг/мл и была достоверно ниже ($p < 0,001$) исходного показателя до лечения.

Следует указать, что исследование корреляции тяжести течения атопического дерматита в динамике лечения (табл. 7.6) показало у наблюдаемых пациентов, страдающих вышеуказанным заболеванием, что индексы SCORAD до лечения коррелируют существенно ($p < 0,01$) с аналогичными показателями больных через 3 месяца наблюдения ($\tau = 0,432$). Следует отметить также выраженную положительную корреляцию изменений индекса SCORAD (Δ SCORAD) с исходными показателями тяжести течения атопического дерматита. То есть снижение индекса SCORAD было тем более выражено, чем больше был исходный данный показатель до начала индивидуально подобранной гипоаллергенной диеты. Вышеуказанный корреляционный показатель был достоверным ($p < 0,01$) и по интенсивности соответствовал умеренной силе связи ($\tau = 0,683$).

Таблица 7.5

Исследование концентрации IL-4 в динамике лечения больных атопическим дерматитом с использованием индивидуально подобранной диетотерапии

Сроки обследования	Количество лиц	Уровень (пг/мл) интерлейкина-4:							
		Me	I Q	III Q	Min	Max	me	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
До лечения	34	27,6	24,3	32,4	7,1	52,7	2,03	25,1	31,2
Через 3 месяца		23,5*	20,1	27,9	0,6	44,4	1,87	21,9	26,7

Примечание: * - $p < 0,001$ в сравнении с данными до лечения (использовался T – критерий Вилкоксона с двусторонней критической областью), Me – медиана, Q – квартиль, Min – минимум, Max – максимум, me – ошибка медианы, ДИ – доверительный интервал

Таблица 7.6

Корреляционные зависимости и достоверность их
при анализе связей индекса SCORAD с уровнем интерлейкина-4

Исследованные показатели	Сроки обследования	Коэффициенты и степень достоверности корреляций индексов SCORAD и уровней IL-4:					
		Индекс SCORAD:			Уровень IL -4		
		До лечения	Через 3 месяца	Δ SCORAD	До лечения	Через 3 месяца	Δ IL -4
Индекс SCORAD	До лечения	-	0,432	0,683	-	-	-
	Через 3 месяца	< 0, 01	-	-	-	-	-
	Δ SCORAD	< 0, 01	-	-	-	-	0,415
Уровень IL-4	До лечения	-	-	-	-	0,753	0,24
	Через 3 месяца	-	-	-	< 0, 01	-	-
	Δ IL-4	-	-	< 0, 01	p=0,04	-	-

Параллельно с уменьшением степени тяжести атопического дерматита мы наблюдали, как уже было показано, снижение уровня интерлейкина-4 в сыворотке крови обследованных. При этом следует отметить примерно аналогичные закономерности в динамике исследованного цитокина, близкие по характеру к изменениям индекса SCORAD. Так, концентрация интерлейкина-4 до лечения имела сильную ($\tau=0,753$) корреляционную связь с величиной его показателей через 3 месяца от дачи рекомендаций по лечению и наблюдению. Достоверность этой связи составила $p<0,01$. Следует отметить, что коэффициент корреляции Кендалла между разницей исходных показателей IL-4 и его данными через 3 месяца индивидуально подобранной диеты, гипоаллергенного режима и других видов лечения и ухода за кожей (Δ интерлейкина-4) с концентрацией данного цитокина до начала лечения составил 0,24 и имел достоверность $p=0,04$. В завершении анализа конечно же следует указать также на немаловажный факт наличия положительной достоверной корреляции между изменениями (Δ) индекса SCORAD и изменениями (Δ) уровня интерлейкина-4 в динамике 3-х месячного наблюдения.

Результаты данного раздела опубликованы в:

1. Прилуцкий, А. С. Оценка эффективности индивидуальной диеты, основанной на результатах специфической IgE – сенсibilизации в комбинации или без антиаллергической терапии [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко, Ю. А. Лыгина // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2018. – № 3 (21). – С. 17-23.
2. Прилуцкий, А. С. Оценка уровней интерлейкина-4 и связь с индексом SCORAD в динамике лечения атопического дерматита [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко, Д. В. Даниленко // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2019. – № 1 (23). – С. 6-11.

РАЗДЕЛ 8

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В наших исследованиях среди 137 лиц, проанкетированных на предмет аллергических реакций алиментарного генеза, частота аллергии на яблоко составила 8,76%. Это вполне согласуется с результатами авторов показавших, что аллергия к фруктам встречается у 6,6% взрослых и 11,5% детей в возрасте до 6-ти лет, среди которых у 8,5% регистрируется аллергия к яблоку [141]. В другой работе сообщается, что реакции к яблокам среди лиц с повышенным уровнем общего иммуноглобулина Е, регистрируются всего у 12,8% обследованных [186].

Среди всех проанкетированных пациентов у 84 (61,31%) был выставлен диагноз atopического дерматита. При подсчете частоты аллергических реакций на яблоко только среди пациентов, страдающих atopическим дерматитом, данный показатель составил 8,33%. Следует отметить, что полученные нами данные согласуются с результатами многих авторов, показывающих, что основными проявлениями пищевой аллергии у детей данного возраста являются кожные симптомы [4, 7, 86, 211].

О роли аллергенов яблока в развитии atopического дерматита имеются немногочисленные данные. В работе, проведенной польскими исследователями на примере пациентов, страдающих АД и сенсibilизированных к пыльце березы, убедительно продемонстрирована роль яблока, как триггерного фактора atopического дерматита. Из 14 обследованных детей 5 связывали усиление симптомов дерматита непосредственно с употреблением в пищу данного продукта [75]. Немецкие авторы по результатам проведения двойного слепого плацебоконтролируемого орального провокационного тестирования у 182 пациентов, страдающих atopическим дерматитом, зафиксировали выраженное обострение кожного процесса на антигены яблока у 32 больных, что составило 17,5%. При этом анамнез данных пациентов предполагал вероятную сенсibilизации к пыльце березы, а провокационные пробы выполнялись не только с яблоком, но также и с морковью, сельдереем и фундуком [48].

Следует отметить, что клинического анализа частоты и особенностей аллергических реакций на яблоко, тем более на его различные сорта, которые используются в нашем регионе, в проанализированной нами мировой литературе мы не встретили.

Полученные нами данные показывают существенное разнообразие клинических форм аллергических реакций на яблоко среди выявленных нами больных. Из 12 пациентов острая крапивница зафиксирована у одной больной (8,33%), также выявлен один случай ангиотека (8,33%). Оральный аллергический синдром отмечался у двух больных (16,66%), при этом у одной из них – в сочетании с гастроинтестинальными симптомами (абдоминальные боли, тошнота). Также выявлен один случай сочетания кашлевого синдрома (8,33%) с гастроинтестинальными явлениями (тошнота, рвота). То есть жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта отмечены всего у 2-х больных (16,66%). Следует подчеркнуть, что все вышеописанные реакции были зафиксированы у лиц взрослого возраста. Кроме того, интересно отметить, что все перечисленные больные были женского пола. Важно указать, что две пациентки с наиболее тяжелыми системными реакциями на яблоко (крапивницей и ангиотеком) страдали исключительно пищевой аллергией. У 3-х оставшихся больных имелся сопутствующий поллиноз. Все аллергические реакции, связанные с приемом яблока, у детей выражались в обострениях атопического дерматита от легкой до средней степени тяжести. Среди 7-ми лиц детского возраста у 4-х также имелась сопутствующая пыльцевая аллергия. Кроме того, у трех детей была выявлена сенсibilизация к клещам домашней пыли.

Важно указать, что абсолютное большинство больных отмечали 100% аллергический вызов, связанный с употреблением в пищу яблока. Только у двух детей был отмечен дозозависимый эффект. Обострения атопического дерматита у данных пациентов наблюдались в 50% и 90% случаев употребления в пищу яблока.

В подавляющем большинстве случаев обследованные нами пациенты имели диагностически значимые показатели специфических IgE к отдельным сортам

яблока, несмотря на довольно длительное время, прошедшее с момента последнего употребления в пищу и регистрации последних реакций. С другой стороны у одного пациента сенсibilизации выявлено не было. Также у него отмечена развившаяся толерантность к употреблению яблока на момент обследования. При этом провокационный тест, проведенный нами, реакции не выявил.

Следует отметить, что наши данные показывают, что возможный спектр молекул, вызывающих аллергию, может быть ориентировочно определен путем использования комплекса данных, включающих динамику возникновения различных аллергических реакций, их клинические особенности, и подтвержден данными о сопутствующей сенсibilизации к ряду аллергенных ресурсов. Важно принимать во внимание существующую системность процесса, либо наличие у пациента только локальных проявлений аллергии, как при оральном аллергическом синдроме. Кроме того, важные выводы относительно причинно-значимых молекул яблока в каждом отдельном случае аллергии можно сделать, опираясь на информацию о том, подвергался ли продукт термической обработке, употреблялось ли яблоко целиком, либо было предварительно очищено от кожуры. Определение специфических IgE к суммарным антигенам аллергенных ресурсов позволяет выявить продукты, к которым есть сенсibilизация, и которые, соответственно, следует исключать из рациона питания больного. Кроме того по имеющемуся спектру сенсibilизации и существующим в базах (<http://www.allergen.org>, <http://www.allergome.org>,) данным о гомологичности ряда молекул аллергенов также возможно проследить вероятную перекрестную реактивность, сделать предположение о первичных причинно-значимых молекулах. При этом следует заблаговременно целенаправленно определять сенсibilизацию к ключевым продуктам, содержащим преимущественно белки PR-10 гомологи, белки переносчики липидов или профилины.

Например, у наших пациентов, отмечающих обострения атопического дерматита на фоне употребления в пищу очищенного от кожуры яблока, как свежего, так и запеченного, можно предположить в качестве первично-

сенсibilизирующего аллергена молекулу профилина, к которым относится Mal d 4. Из выделенных аллергенных молекул яблока для нижеуказанных доказана клиническая значимость (Mal d 1, Mal d 2, Mal d 3 и Mal d 4). При этом Mal d 3 – белок-переносчик липидов содержится исключительно в кожуре яблока, и соответственно не может быть причиной реакции на очищенный плод. Mal d 1 – гомолог Bet v 1, является термолабильным протеином и отвечает за локальные симптомы аллергии в верхних отделах пищеварительного тракта. Данный аллерген не принято связывать с системными реакциями. Вместе с тем, было доказано, что даже после термической обработки, закономерно приводящей к денатурации трехмерной структуры, термолабильные аллергены могут воздействовать на иммунную систему. Хотя из-за исчезновения конформационных эпитопов ранние клинические проявления после приема пищи отсутствуют, линейные эпитопы могут по-прежнему стимулировать специфические Т-лимфоциты. Следовательно, возможно возникновение отсроченных, системных аллергических реакций (например, ухудшение симптомов атопического дерматита) [51, 72]. Также считается, что такая стимуляция может поддерживать выработку специфических IgE-антител к пыльце вне сезона опыления, когда нет непосредственного контакта с причинными аллергенами [50]. На основании этих данных можно предположить, что симптомы атопического дерматита у отдельных обследованных нами больных могут быть обусловлены хотя бы отчасти и сенсibilизацией к Mal d 1. Однако наличие антител к Mal d 2, с нашей точки зрения, все же более вероятно среди выявленных нами пациентов, поскольку в спектре сенсibilизации данных больных присутствовали продукты и растения, содержащие гомологичные молекулы профилинов. При этом важно отметить, что перекрестная реактивность с яблоком таких аллергенных ресурсов как манго, банан, финик и пыльца тимopheевки в настоящее время доказана только для молекул профилинов.

Наличие системного характера аллергической реакции на яблоко (обострение атопического дерматита) и отсутствие сопутствующей пыльцевой аллергии с высокой долей уверенности позволяет нам предположить, что у одного

из наших пациентов (больной Г.Н.) имеет место сенсibilизация к термостабильной молекуле Mal d 3. В пользу данного предположения свидетельствует развитие аллергической реакции на употребление не очищенного яблока вместе с кожурой. Кроме того, у данного больного обострения дерматита отмечены также на фоне употребления персика, томата, моркови и клубники – продуктов, перекрестных с яблоком по Mal d 3.

Предварительный анализ клинико-анамнестических данных и сенсibilизации к аллергенным ресурсам позволяет определиться с необходимостью проведения дальнейшего молекулярного тестирования, которое следует проводить далеко не во всех случаях, о чем указано в наших ранее опубликованных работах [16, 17]. Безусловно, большую актуальность определение конкретных причинно-значимых молекул приобретет в будущем, особенно для больных с сопутствующими поллинозами, когда станут доступны рекомбинантные молекулярные лечебные аллергены, которых в настоящее время нет для большинства наиболее актуальных в нашем регионе пыльцевых аллергенных ресурсов (амброзия, полынь, подсолнух и т.д.). На данный момент времени пациентам с пищевой аллергией к яблоку и сопутствующими поллинозами рекомендуется проводить специфическую иммунотерапию экстрактами пыльцевых аллергенов, базируясь на результатах кожных проб. При этом на примере Bet v 1 доказано, что эффективность аллергенспецифической иммунотерапии с использованием качественных цельных экстрактов аллергенов, может быть сопоставима с эффективностью АСИТ, проведенной молекулярными препаратами [29, 90].

Среди обследованных нами пациентов у 7-ми помимо сенсibilизации к ряду пищевых продуктов растительного происхождения, кроме яблока, зарегистрирована сопутствующая сенсibilизация к пыльцевым аллергенам. Клинически данная сенсibilизация выражалась поллинозами с риноконъюнктивальным синдромом и бронхиальной астмой. Из них у 3-х взрослых и 1-го ребенка стаж респираторной аллергии превышал стаж пищевой аллергии к яблоку. То есть первые клинические симптомы аллергии на яблоко у

данных больных возникли на фоне уже имеющейся пылевой сенсibilизации. Данные анамнестические особенности позволяют предположить у этих больных наличие пищевой аллергии 2-го типа, то есть обусловленной первичной сенсibilизацией к пыльце растений. В пользу этого также свидетельствует развитие реакций у данных пациентов только на свежее яблоко. Кроме того у двух больных с клинически выраженной сопутствующей аллергией к пыльце березы и сорных трав была выявлена сенсibilизация к аллергену березы Bet v 2, перекрестно реактивному с аллергеном яблока Mal d 4. Все это позволяет рекомендовать данным больным проведение аллерген-специфической иммунотерапии с пылевыми аллергенами и рассчитывать в дальнейшем на возможное развитие толерантности к яблоку. Вместе с тем удельный вес больных, имеющих сезонные весенние обострения поллиноза и оральный аллергический синдром, за который ответственен Bet v 1, у нас был довольно низок (2 человека из 12), и наши данные в принципе согласуются с результатами зарубежных авторов, свидетельствующих об уменьшении значимости этого аллергена березы при развитии сенсibilизации на юге по сравнению с северными регионами [81,161, 194, 199]. Выявление аллергии к Bet v 2 как по спектру аллергических реакций, так и сенсibilизации и тестированию с данной молекулой также согласуется с имеющимися данными, показывающими увеличение значимости этого аллергена на юге Европы [81,161, 194, 199]. Следует отметить немаловажный факт связи сенсibilизации с молекулами березы и в зависимости от возраста [199]. Так моносенсibilизация к Bet v 1 в данных исследованиях была характерна для детского возраста. При этом авторы отметили, что при исследовании IgE-антител к Bet v 1, Bet v 2 и Bet v 4 среди группы аллергиков детского возраста было увеличено количество лиц, не реагирующих на вышеуказанные молекулы.

Кроме того, вне сомнения, независимо от первичной сенсibilизации к термолабильным или термостабильным аллергенам у пациентов с диагностическими титрами IgE к антигенам определенных сортов яблока, целесообразно исключать данные сорта из рациона как в свежем, так и в

термически обработанном виде. Это подтверждено нами неоднократно, и пациентами отмечено, что возобновление их использования обуславливает рецидивы аллергических реакций.

В большинстве эпидемиологических исследований изучение распространенности аллергических заболеваний, связанных с пищевой аллергией, основывается на регистрации связи их с основными наиболее аллергенными пищевыми продуктами, такими как молоко, яйцо и пр. [83, 156]. Количество работ, описывающих связь возникновения и/или обострения аллергических заболеваний с употреблением яблока, ограничено. Тем меньше исследований касающихся сенсibilизации к антигенам яблока [46, 188]. Нами установлено, что частота регистрации диагностически значимых уровней IgE к антигенам хотя бы одного сорта яблока среди лиц с атопией составляет 42,33% (40,41% для лиц детского возраста и 47,06% для взрослых). Необходимо указать, что уровень сенсibilизации к яблоку, выявленный в наших исследованиях, в принципе согласуется с результатами авторов, исследовавших данный показатель среди атопиков в Германии (46,39 – 68,04%) и Уганде (30,12 – 51,81%) [46]. При этом не следует забывать, что частота сенсibilизации может несколько варьировать в зависимости от используемых методов [97].

Установлено, что уровни специфических IgE к различным сортам яблока, выше ($p < 0,01$) среди сортов, относящихся к группе со смешанной красной окраской (Джонатан, Айдаред, Чемпион, Лиголь) по сравнению с сортами без покровной окраски (Антоновка, Смирненко, Снежный кальвиль, Голден), как у детей и взрослых, так и в общей группе обследованных лиц.

Также показано, что в группе лиц детского возраста частота сенсibilизации к антигенам яблок Антоновка и Смирненко достоверно ниже, чем к антигенам яблок сортов Чемпион, Лиголь и Айдаред ($p < 0,05$), а к яблокам сорта Снежный кальвиль достоверно ниже, чем к антигенам яблок сортов Чемпион и Айдаред ($p < 0,05$). Проведение вышеуказанной статистической обработки среди взрослых лиц не выявило статистически значимых различий, вероятнее всего, в связи с относительной малочисленностью исследованной группы. Вместе с тем,

следует отметить, что частоты сенсibilизации к сортам со смешанной красной окраской в 2-4 раза превышали частоты сенсibilизации к сортам без покровной окраски.

Также нами выявлены множественные корреляционные связи ($p < 0,01$) уровней специфических IgE к различным сортам яблока, при этом коэффициент корреляции Кендалла варьировал в большинстве случаев от 0,5 до 0,7. Наибольшая сила связи (0,7-0,9) чаще всего наблюдалась между сортами с примерно равной, наибольшей частотой сенсibilизации. Проведение дополнительной статистической обработки с помощью углового преобразования Фишера с двусторонней критической областью и поправкой Йейтса среди детей и всех обследованных лиц показало, что частота регистрации сильных связей существенно выше ($p < 0,001$) среди данных четырех (Айдаред, Джонатан, Чемпион, Лиголь) сортов (6 из 6 возможных) в сравнении с аналогичными показателями между другими сортами (соответственно 1 и 2 связи из 22).

Следует указать, что сорта Джонатан и Айдаред являются американскими сортами, причем Айдаред выведен в США, на опытной станции Айдахо, в результате скрещивания сортов Призовое Вагнера и Джонатан в 1935 году. Сорт Чемпион выведен чешскими селекционерами в результате скрещивания сортов Голден Делишес (США) и Ренет Оранжевый Кокса (Великобритания). Сорт Лиголь является также результатом скрещивания в Польше в 1972 году сортов Голден Делишес (США) и сорта Линда (клон Лиголь).

Примечательно, что работы, изучающие сенсibilизацию к различным сортам яблока в мире весьма немногочисленны, и основаны в основном на результатах прик+прик тестов и проведении оральных провокационных проб [27, 121, 130, 197]. Исследований сенсibilизации к сортам яблока, которые произрастают в ДНР, России, Украине, Белоруссии и других странах бывшего СССР вообще не проводилось.

За рубежом изучение аллергенного потенциала различных сортов яблока направлено в основном на определение содержания в них отдельных молекулярных аллергенов. При этом из 8-ми исследованных нами сортов в

мировой литературе представлены данные только для 3-х (Голден, Снежный кальвиль и Джонатан). Следует отметить, что сорта Голден и Джонатан являются сортами американского происхождения. Снежный кальвиль - сорт украинского происхождения, народной селекции. Наиболее хорошо охарактеризован сорт Голден, как один из самых распространенных в странах Европы, Америки. При этом в большинстве исследований его относят к высокоаллергенным культурам яблока [41, 185]. Это связано с тем, что у большинства пациентов в северной и центральной Европе за появление симптомов аллергии к яблоку отвечает молекула Mal d 1 – гомолога мажорного аллергена пыльцы березы Bet v 1. Соответственно, в наиболее часто употребляемых сортах яблока исследуется именно его количество. В то же время значимость аллергенов березы при развитии сенсibilизации на яблоко в южных регионах, к которым безусловно можно отнести и Донбасс, значительно меньше по сравнению с северными [103]. Именно поэтому полученные нами данные об относительно низкой аллергенности сорта Голден правомочно обосновать результатами, полученными испанскими авторами, определившими, что в данном сорте зафиксировано невысокие концентрации Mal d 3 – термостабильного белка переносчика липидов. С другой стороны нельзя не отметить, что Голден по частоте регистрации сенсibilизации в группах всех обследованных нами больных занимал промежуточное положение между сортами смешанной красной окраски и оставшимися сортами без покровной окраски. При этом достоверно он не отличался по показателю частоты сенсibilизации ни от первых, ни от вторых. Статистически значимыми являлись отличия полученных нами данных об уровнях специфических IgE к сорту Голден, как в отношении аналогичных показателей сортов со смешанной красной окраской, так и с данными сортов не имеющих покровной окраски, как среди детей, так и взрослых, а также в группе всех обследованных лиц. Единственное выявленное исключение было зарегистрировано у взрослых лиц. Там разница между концентрациями sIgE к Симиренко и Голден не достигала статистически значимой за счет большой ошибки медианы. Что касается сорта Снежный кальвиль, полученные нами данные о его низкой сенсibilизирующей активности

полностью оправдываются выявленными нижеуказанными авторами максимально низкими уровнями экспрессии Mal d 1 и Mal d 3, свойственными данному сорту [177].

Кроме того, важно отметить, что проведенный нами анализ литературных данных относительно окраса яблок с доказанным высоким содержанием Mal d 3 [57, 177] (Глостер, Моды, Старкинг) показал, что все данные культуры относились к сортам с красным или смешанным красным окрасом. Данное наблюдение и наши данные о преимущественной сенсibilизации к сортам со смешанной красной окраской у обследованных нами лиц позволяют предположить, что среди нашего населения, так же, как в странах Средиземноморья, аллергия к яблоку обусловлена преимущественно наличием антител к Mal d 3. Однако полностью исключить возможность наличия сенсibilизации хотя бы у части больных к Mal d 1, безусловно, нельзя – особенно в свете имеющейся информации о потенциальной способности данного аллергена вызывать системные аллергические реакции даже после его денатурации [51, 72].

Кроме того, было бы несправедливо не отметить, что не все яблоки, имеющие «красный» окрас плода, относятся к сортам с высоким содержанием Mal d 3. Например, сорт Джонатан, исследованный и нами, по данным итальянских авторов относится к сортам с низкой экспрессией как Mal d 3, так и Mal d 1, и, соответственно, классифицирован ими как низкоаллергенный [177]. Однако согласно нашим результатам уровни специфических IgE, как и частота сенсibilизации к данному сорту, были достоверно выше, чем ко всем сортам без покровной окраски, как и для других яблок со смешанным красным окрасом. В настоящее время мы не располагаем какой-либо информацией, на основании которой можно было бы объяснить данное обстоятельство. В мировой литературе нет данных относительно уровней экспрессии Mal d 4 (профилина) в различных сортах яблока, который, возможно, также играет роль в формировании сенсibilизации к различным сортам яблока. Выявленное противоречие только лишний раз подтверждает необходимость определения индивидуального профиля сенсibilизации у каждого конкретного больного к широко используемым у нас

сортам с учетом предпочтения каждого из наших пациентов. Наши данные показывают, что тестируемые нами сорта относятся к наиболее стабильно круглогодично присутствующим (за исключением, пожалуй, только Антоновки) на столе у наших пациентов. Именно они (с учетом вышеуказанного замечания) наиболее постоянно имеются в наших магазинах и на рынках. Особенно это важно потому, что наши исследования убедительно показывают, что знания об аллергенном потенциале того или иного сорта яблока не дают гарантии переносимости его каждым пациентом.

Нами впервые в мире исследована аллергенность сортов, произрастающих исключительно на нашей территории, таких как Антоновка и Симиренко, показано, что наименее аллергенными следует считать именно данные сорта, а также сорт Снежный кальвиль. Эти яблоки относятся к группе сортов без покровной окраски. С радостью следует отметить, что данные сорта являются сортами нашего края, соответственно народной селекции (Антоновка и Снежный кальвиль), а сорт Симиренко был размножен и распространен в 60-80-е годы XIX века Платоном Федоровичем Симиренко. Кроме того, следует отметить, что, как и Симиренко, два вышеперечисленных сорта также относятся к старым сортам, возникшим в XIX столетии и ранее, до, так называемой, «зеленой революции». К данной категории из исследованных нами культур яблока относятся также Голден и Джонатан. Как показано в ряде работ, большинство старых сортов отличаются меньшей экспрессией молекул аллергенов, в первую очередь Mal d 1, а также Mal d 3 [44, 69, 177], и содержат большее количество полифенолов [131, 177]. Полифенольные соединения, в свою очередь, могут влиять на сенсibilизирующую и аллергическую активность плодов яблока [131]. Кроме того, в многочисленных исследованиях была продемонстрирована противоаллергическая направленность действия яблочных полифенолов [93, 118, 120, 133]. Однако Джонатан (сорт американского происхождения) в наших исследованиях показал высокую сенсibilизирующую активность, исходя из средних уровней sIgE к комплексу его антигенов, достоверно отличающихся (во всех исследованных группах лиц) от аналогичных показателей сортов яблока не

имеющих покровной окраски (Антоновка, Симиренко, Снежный кальвиль). По частоте сенсibilизации у него были зарегистрированы менее убедительные различия (только в общей группе обследованных лиц), а при исследовании в детском возрасте Джонатан занимал близкое положение к данным яблока Голден.

Следует отметить также важный выявленный нами факт о необходимости детекции аллергии не к «общему» антигену яблока, а к конкретным, используемым жителями нашего региона, сортам. С одной стороны, у 30,34% лиц, у которых тестирование к «общему» антигену яблока не выявило сенсibilизации, имелись диагностические титры sIgE хотя бы к одному конкретному сорту. С другой стороны, из подавляющего большинства лиц, у которых тестирование с «общим» антигеном яблока показало наличие сенсibilизации, у 78,38% из них было выявлено отсутствие таковой хотя бы к одному из сортов.

Следует подчеркнуть отсутствие универсального наиболее гипоаллергенного сорта яблока. Конечно, в большинстве своем это были сорта, которые впервые определены нами как наименее сенсibilизирующие и как гипоаллергенные (Антоновка, Симиренко, Снежный кальвиль) исходя из сочетания низкой частоты сенсibilизации и интенсивности синтеза специфических IgE антител. Однако стоит подчеркнуть наличие случаев, когда отсутствие сенсibilизации регистрировалось к другим сортам. Вероятнее всего это связано с другими, не учтенными на данный момент их свойствами, особенностями организма тестируемых аллергиков, факторами диеты и прочим.

Все вышеизложенное свидетельствует и подчеркивает индивидуальность формирования сенсibilизации у обследуемых и необходимость применения тестирования с комплексом антигенов отдельных сортов яблока, которое не может заменить тестирование к их отдельным молекулам. В противном случае мы имеем возможность с одной стороны необоснованного исключения из питания яблока вообще, а с другой – употребления пациентами отдельных его сортов, к которым имеется сенсibilизация, которую никакими другими подходами мы выявить не сможем.

Цитокины, продуцируемые Т-хелперами 2 типа, такие как интерлейкин-4 и интерлейкин-5, играют ключевую роль, как в процессе сенсibilизации, так и в реализации эффекторных механизмов аллергического воспаления в коже, в том числе, при пищевой аллергии [53, 214].

Нами проведен сравнительный анализ концентраций вышеуказанных показателей в сыворотке крови пациентов, отмечающих появление/обострение дерматита, связанное с приемом пищи, и в сыворотке крови условно здоровых лиц. При этом, при исследовании, как лиц детского возраста, так и взрослых, страдающих пищевой аллергией, концентрации интерлейкина-4 и интерлейкина-5 значительно превышали содержание данных цитокинов в сыворотке крови здоровых лиц ($p < 0,01$). Имеющиеся общие тенденции повышенных уровней IL-4 и IL-5, как в детском, так и во взрослом возрасте, обусловили сохранение их и при исследовании в объединенной группе обследованных больных различного возраста, по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$).

Аналогичные результаты были получены относительно содержания общего IgE в сыворотке крови обследованных больных. Во всех возрастных категориях, а также в объединенной группе пациентов регистрировались достоверно ($p < 0,01$) более высокие уровни общего IgE.

Полученные данные закономерно вписываются в современные представления о патогенетических механизмах аллергического воспаления [192, 195, 238]. Вместе с тем, несмотря на доказанную роль IgE-антител и цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 2 типа, в формировании атопической патологии, данные о тесноте связей между вышеперечисленными показателями практически отсутствуют. Работы, посвященные изучению ассоциаций между интенсивностью выработки специфических IgE-антител и уровнями вышеуказанных цитокинов, общего IgE единичны и противоречивы [26, 34, 38, 202]. При этом большинство из них посвящены исследованию взаимосвязи общего IgE и IL-4 [38, 202]. Работ, посвященных определению зависимостей синтеза sIgE-антител к антигенам различных сортов яблока и концентраций IL-4, IL-5, общего IgE, в доступной мировой литературе мы не обнаружили.

Проведенный корреляционный анализ показал наличие многообразных положительных корреляционных зависимостей между концентрациями исследуемых показателей, как среди детей, так и среди лиц взрослого возраста.

Наиболее стабильные связи были зафиксированы между показателями интерлейкинов-4, 5 и концентрациями общего иммуноглобулина Е. Так, коэффициенты ранговой корреляции Кендалла при расчете ассоциаций вышеуказанных цитокинов и общего IgE колебались в диапазоне от 0,298 до 0,398 при значимости связи $p < 0,01$. Следует отметить, что в одном случае – в группе лиц взрослого возраста, при анализе пар концентраций интерлейкина-5 и общего IgE, ассоциация выявлена не была. Вместе с тем, это, возможно, было обусловлено сравнительно низким числом исследований (всего 59). Следует отметить, что расчетами также были установлены прямые корреляционные зависимости ($p < 0,01$) между показателями IL-4 и IL-5, как в группе лиц детского возраста, так и среди взрослых. Все выявленные корреляции между концентрациями интерлейкинов-4, 5 и общего иммуноглобулина Е сохранялись при подсчете в общей группе больных, включавшей и детей и взрослых. Отдельно следует подчеркнуть стабильно высокий уровень достоверности корреляционных зависимостей ($p < 0,01$) во всех выявленных случаях наличия связей показателей. Также обращает на себя внимание тот факт, что во всех случаях более тесные корреляционные связи были установлены среди лиц детского возраста, а именно умеренной силы ($\text{Tau} = 0,302-0,398$) по сравнению со слабыми связями ($\text{Tau} = 0,288-0,298$) во взрослом возрасте.

Полученные положительные корреляционные связи между концентрациями IL-4 и общим IgE согласуются с данными литературы [38, 135, 202], которые в большинстве случаев отмечали такие ассоциации у больных различными аллергическими заболеваниями. Следует также отметить аналогичные связи, полученные нами в более ранних исследованиях [14]. Такие результаты свидетельствуют в пользу литературных данных об участии цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 2 типа, в патогенезе IgE-зависимых механизмов развития аллергических реакций [139, 195, 238]. В тоже время работ,

указывающих на наличие каких-либо корреляционных зависимостей между показателями IL-5 и общего IgE, в доступной литературе обнаружить не удалось. Корреляционные связи между уровнями IL-4 и IL-5 продемонстрированы в отдельных исследованиях [78, 110], в том числе на примере здоровых лиц [9]. Также в экспериментальных работах показано, что в большинстве случаев IL-4 и IL-5 секретируются Т-хелперами 2 типа одновременно [109, 193]. Вместе с тем, отдельные авторы связи между концентрациями данных цитокинов у больных, например, бронхиальной астмой не отмечают [28].

Важно отметить, что исследования, посвященные выявлению возможных корреляционных связей между уровнями интерлейкинов-4, 5 и специфических IgE-антител, также единичны. Одна работа описывает корреляции sIgE к белку куриного яйца с показателями IL-4 в стимулированных лимфоцитах [142]. Во второй установлена положительная корреляционная связь между концентрациями IgE-антител к домашней пыли и интерлейкином-5 [219].

Нами выявлены слабые положительные корреляционные связи ($p < 0,05-0,01$) уровней IL-4 и sIgE к сортам яблока со смешанной красной окраской, а также IL-4 и sIgE к сортам яблока без покровной окраски среди лиц детского возраста. Среди лиц взрослого возраста корреляция IL-4 с уровнями sIgE ($p < 0,01$) прослеживалась только к сортам яблока без покровной окраски.

В группе пациентов детского возраста нами также установлены слабые положительные корреляционные связи ($p < 0,05$) уровней IL-5 и sIgE к сортам яблока со смешанной красной окраской, а также IL-5 и sIgE к сортам яблока без покровной окраски. Среди лиц взрослого возраста корреляция IL-5 с уровнями sIgE ($p < 0,05$) прослеживалась только к сортам яблока со смешанной красной окраской.

Исходя из ряда исследований, известно, что экспрессия гена IL-5 контролируется индивидуальной системой регуляции, и запуск данных механизмов зависит от антигенной стимуляции Т-клеток [9]. Возможно, с данным обстоятельством связана вариабельность регистрации корреляционных зависимостей IL-5 со специфическими антителами к различным сортам яблока.

Однако остается непонятным, почему одни антигены стимулируют, а другие нет, продукцию IL-5.

Примечательно, что проведенный корреляционный анализ концентраций IL-4 и IL-5 с количеством сортов, к которым выявлена сенсibilизация, показал наличие стабильных связей для сортов всех видов окраски. При этом, как для сортов без покровной окраски, так и для сортов со смешанной красной окраской данные связи были одинаково достоверны ($p < 0,01$).

Также прямые корреляционные зависимости ($p < 0,05-0,01$) были выявлены между показателями общего IgE и sIgE к различным сортам яблока. При этом более высокие и стабильные показатели корреляции были зафиксированы для сортов яблока со смешанным красным окрасом. Кроме того, при проведении корреляционного анализа показателей общего IgE и количества сортов, к которым выявлена сенсibilизация, корреляционные связи были установлены для сортов с аналогичным окрасом ($p = 0,02$) и для всех исследованных сортов ($p = 0,03$). Корреляционных связей уровней общего иммуноглобулина E с количеством сортов без покровной окраски, к которым выявлена сенсibilизация, установлено не было.

Важно отметить, что полученные нами данные в принципе согласуются с результатами крупномасштабного исследования European Community Respiratory Health Survey, в котором была установлена корреляционная связь между частотой пищевой сенсibilизации и уровнями общего IgE, который, как известно, выступает в качестве предиктора общей аллергической реактивности организма [205].

Несмотря на доказанную роль Т-хелперов 2 типа и синтезируемых ими цитокинов в патогенезе аллергических реакций, в мировой литературе имеются лишь единичные работы, посвященные исследованию связей интерлейкинов с тяжестью клинической симптоматики атопического дерматита [135, 176, 214]. Немного и работ, посвященных связи уровней IgE (как общих, так и специфических) с тяжестью проявлений АД. Тяжесть атопического дерматита может быть измерена с использованием валидных систем оценки, таких как

SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) [203]. Данный подход является предпочтительным при оценке клинических проявлений АД [196]. В наших исследованиях показано (табл.6.2), что средние значения интерлейкина-4 в подгруппе лиц имеющих легкое и среднетяжелое течение atopического дерматита равнялись $26,2 \pm 1,31$ пг/мл и имели статистическую тенденцию к отличию, близкую к достоверности ($p=0,053$) при сравнении со значениями интерлейкина-4 у лиц, имеющих тяжелое течение данного заболевания ($29,6 \pm 3,53$ пг/мл). Следует отметить, что наши данные в принципе согласуются с результатами Shang H et al. (2016), показавшими существенные различия уровня IL-4 в зависимости от степени тяжести atopического дерматита. Авторы отмечают также влияние на тяжесть течения АД полиморфизма гена этого цитокина [128]. На зависимость 590C/T полиморфизма в промоторе гена IL-4 и тяжесть atopического дерматита указывают [37] Söderhäll et al. (2002). Следует отметить также имеющуюся работу, в которой указывается на более тяжелое течение atopического дерматита у пациентов, кожа которых была колонизирована суперантиген-продуцирующими штаммами *S. Aureus* [209]. При этом авторами подчеркивается, что данная группа лиц характеризовалась более высокими уровнями IL-4. На ухудшение течения atopического дерматита и параллельное возрастание концентрации интерлейкина-4 указывают и Thomas Werfel et al. (2015), при проведении провокационных проб [100]. Вместе с тем, следует отметить, что в работе M. Furue et al. (1999) связи уровня IL-4 с течением atopического дерматита выявлено не было [108].

Проведенное нами далее статистическое изучение вариационных рядов IL-4 и данных SCORAD показало наличие слабой положительной, статистически значимой корреляционной зависимости (табл.6.1) между уровнями IL-4 и тяжестью клинических проявлений atopического дерматита. Так, коэффициент ранговой корреляции Кендалла между индексом SCORAD и концентрациями интерлейкина-4 в сыворотке крови больных с atopическим дерматитом составил 0,228. Уровень статистической значимости данной корреляционной связи составил $p < 0,01$. Необходимо указать, что при анализе литературных источников

нам удалось обнаружить немногочисленные работы, описывающие связи интерлейкина-4 с индексом тяжести АД SCORAD. При этом полученные нами данные в принципе согласуются с результатами M. Suarez-Farinas et al. (2013). На примере 42 больных экзогенным атопическим дерматитом вышеуказанные авторы продемонстрировали наличие положительных корреляционных связей экспрессии mRNA IL-4 и IL-5 в пораженных участках кожи больных АД с тяжестью заболевания (индексом SCORAD) [135]. Важно отметить, что показатели корреляции в данной работе были достаточно высокими. Сила связи составила 0,67 для интерлейкина-4. Однако, уровень статистической значимости установленных коэффициентов корреляции находился в диапазоне $0,05 < p < 0,1$ ($p=0,07$ для интерлейкина-4), что соответствует только статистической тенденции. Вероятно, недостаточно высокий уровень достоверности корреляционных зависимостей в данном исследовании был обусловлен относительно малым объемом исследуемой выборки (42 человека). Вместе с тем, значения непосредственно коэффициентов корреляции в данной работе существенно превышали полученный нами показатель ($Tau=0,228$), что вероятно связано с различиями используемых методик, поскольку уровень IL-4 определялся вышеуказанными авторами непосредственно в очагах АД. Косвенно о связи увеличения уровня IL-4 в зависимости от степени тяжести SCORAD свидетельствует и работа [126] Ulrike Raap et al. (2012), в которой показана корреляция уровня IL-31 ($p<0,01$) в сыворотке крови с данной шкалой, бессонницей ($p<0,05$) и значениями IL-4 ($p<0,01$) у детей с экзогенным атопическим дерматитом, хотя никаких конкретных корреляций с последним упомянутым цитокином и тяжестью течения атопического дерматита авторы не приводят.

Вместе с тем Bogaczewicz J. et al. (2016) в своей работе [167] показывают отсутствие корреляции mRNA IL-4 со степенью тяжести атопического дерматита. Не отмечено связей между тяжестью течения АД и продукцией мононуклеарами периферической крови интерлейкина-4 и в другом исследовании [9]. Вместе с тем, в работе M. Tang et al. (1993), показано, что среди детей с атопическими

заболеваниями и высоким уровнем общего IgE индуцированный фитогемагглютинином уровень IL-4 значительно выше, в то время как синтез его при легких проявлениях атопии сравним с контролем [217]. Следует конечно отметить существенную корреляцию, выявленную в другой работе [35], между индуцированным моноклональными анти-CD3 антителами синтезом IL-4 и степенью тяжести течения атопического дерматита.

При проведении нами сравнительного анализа центральных тенденций показателей IL-5 в зависимости от степени тяжести атопического дерматита парные сравнения центральных тенденций двух независимых выборок с использованием W-критерия Вилкоксона (табл.6.4) показали наличие статистически значимых различий ($p=0,014$) уровней данного показателя в зависимости от тяжести клинических проявлений АД.

Проведенное нами далее статистическое изучение вариационных рядов интерлейкина-5 и показателей SCORAD показало наличие слабой положительной корреляционной зависимости между уровнями IL-5 и тяжестью клинических проявлений атопического дерматита (табл.6.3) Показатель ранговой корреляции Кендалла между индексом SCORAD и показателями интерлейкина-5 составил 0,167. Уровень статистической значимости данной корреляционной связи составил $p=0,02$.

Необходимо указать, что, несмотря на доказанную роль ряда цитокинов в патогенезе аллергических реакций, в мировой литературе имеются данные весьма немногочисленных исследований, посвященных непосредственно изучению связей интерлейкина-5 с тяжестью клинической симптоматики атопического дерматита. При анализе литературных источников нам удалось обнаружить только две работы, посвященные определению корреляционных связей сывороточных уровней IL-5 с тяжестью клинических проявлений АД. При этом авторами и первой, и второй работы не было получено каких-либо корреляционных зависимостей между вышеуказанными показателями [145,201]. Вместе с тем, в одном из данных исследований S. Kondo и соавторы (2001) определили, что уровни IL-5 у каждого конкретного пациента менялись в

соответствии с изменениями тяжести клинических симптомов атопического дерматита. Несмотря на отсутствие корреляционной зависимости между уровнями IL-5 и тяжестью АД, авторы отметили значительное снижение данного цитокина на фоне разрешения кожных проявлений атопического дерматита [145]. Возможно, отсутствие статистически значимой корреляционной связи в данном случае было обусловлено относительно малым объемом исследованной выборки (25 пациентов). С другой стороны, в более позднем исследовании A. Gurkan et al. (2016) на примере 81 пациента детского возраста статистически значимой корреляционной зависимости между объективным индексом SCORAD и уровнями интерлейкина-5 установлено также не было [201]. Следует отметить, что в одной работе изучить корреляционные связи между уровнями ИЛ-5 в сыворотке крови и тяжестью АД не удалось из-за низкой чувствительности использованных иммуноферментных тест-систем, которые не позволили определить концентрацию данного цитокина у подавляющего большинства обследованных пациентов (67,5%). На примере 13 пациентов с установленными уровнями интерлейкина-5 авторы корреляционный анализ не проводили [60].

Вместе с тем полученные нами данные о наличии корреляционной связи IL-5 в сыворотке крови с индексом тяжести атопического дерматита SCORAD согласуются с результатами большинства исследований, которые выявили ассоциации вышеуказанных показателей на основании изучения уровня экспрессии mRNA данного цитокина как в участках пораженной кожи, так и в мононуклеарах периферической крови у больных АД [135, 140, 142, 143, 168]. Так M. Suarez-Farinas et al. (2013) на примере 42 больных экзогенным атопическим дерматитом продемонстрировали наличие положительных корреляционных связей экспрессии mRNA интерлейкина-5 в пораженных участках кожи больных АД с тяжестью заболевания (индексом SCORAD) [135]. В работе J. Bogaczewicz et al. (2016) уровень экспрессии mRNA IL-5 в пораженных участках кожи больных атопическим дерматитом также коррелировал с индексом тяжести атопического дерматита [168]. Коэффициент ранговой корреляции Кендалла составил 0,46, при $p < 0,05$. Важно отметить, что полученный авторами коэффициент корреляции был

намного выше полученного нами ($\text{Tau}=0,167$), что, вероятно, связано с различиями используемых методик, поскольку уровень IL-5 определялся вышеуказанными авторами непосредственно в очагах АД. Следует отметить отдельно, что данная корреляционная связь определялась авторами только до лечения дерматита. После проведенной фототерапии корреляции IL-5 и индекса SCORAD установлено не было [168]. Кроме того, в ряде работ, посвященных изучению Т-хелперов 2 типа у пациентов с атопическим дерматитом, продемонстрированы положительные корреляционные связи стимулированной различными аллергенами экспрессии mRNA интерлейкина-5 мононуклеарами периферической крови и тяжести клинических проявлений дерматита SCORAD [92, 140, 142, 143]. Так синтез IL-5 клетками периферической крови больных АД, стимулированных овальбумином и пылью японского кедра, достоверно коррелировал со степенью тяжести кожных поражений [144, 184]. Отдельного внимания заслуживает работа, в которой уровни интерлейкина-5 определялись в интерстициальной жидкости в коже больных атопическим дерматитом. Интерстициальную жидкость получали с использованием минимально инвазивной методики создания микропор в коже с помощью лазера, с последующей ее аспирацией. При этом были установлены статистически значимые различия уровней IL-5 в поврежденных и неповрежденных участках кожи больных АД и/или в коже здоровых доноров [77]. Также следует отметить немаловажный факт того, что подавляющее большинство исследований свидетельствует о существенном снижении уровней IL-5 в сыворотке крови или экспрессии mRNA IL-5 клетками кожи одновременно со снижением индекса SCORAD на фоне различных методов лечения атопического дерматита [21, 67, 89, 106, 210]. Накапливаются положительные результаты и по эффективности лечения препаратами против IL-5 и его рецепторных антагонистов у пациентов страдающих тяжелыми формами атопического дерматита [208, 218]. Похоже, что терапия данными лекарственными средствами особенно важна при тяжелом течении аллергических заболеваний. В плане разрабатываемой и используемой нами индивидуальной диетотерапии у больных пищевой аллергией следует

отметить очень немаловажный факт, что согласно имеющихся данных снижение аллергенной нагрузки обуславливает также уменьшение выработки интерлейкина-5 [163].

Особенности патогенеза атопического дерматита обусловили попытки ряда исследователей связать интенсивность продукции иммуноглобулинов класса Е с тяжестью клинических проявлений АД. При этом были получены противоречивые данные [62, 135, 225, 227].

Вместе с тем проведенный нами корреляционный анализ показал наличие прямой слабой корреляционной связи (табл.6.5) между показателями общего IgE и индексом SCORAD ($\text{Tau}=0,269$, при $p<0,01$). Следует подчеркнуть, что полученные нами результаты согласуются с результатами большинства работ (четыре из шести), посвященных изучению возможных ассоциаций показателей общего IgE с индексом SCORAD, в которых были установлены связи между вышеуказанными показателями. При этом в данных работах авторы продемонстрировали не только положительные корреляционные зависимости между показателями общего IgE и индексом SCORAD [62, 129, 135, 159], но также зафиксировали более высокие уровни общего IgE у лиц, имеющих наиболее высокие показатели индекса тяжести атопического дерматита [129]. В наших исследованиях большие уровни общего IgE также установлены среди лиц с более высокими индексами SCORAD (табл.6.6). Необходимо отметить, что сила корреляционной зависимости между показателями общего IgE и степенью тяжести АД в различных работах значительно варьировала от слабой до сильной [62, 129, 135, 159]. Вместе с тем, следует указать, что отдельными авторами при проведении аналогичных исследований достоверных данных о существовании корреляционных связей между показателями общего IgE и индексом SCORAD выявлено не было [225,227].

Важно отметить, что исследования, посвященные выявлению возможных корреляционных связей между уровнями специфических IgE-антител к отдельным пищевым аллергенам и показателями тяжести атопического дерматита SCORAD в мировой литературе практически отсутствуют. Нам удалось найти

только одну работу, в которой были описаны положительные корреляции между индексом SCORAD и концентрациями специфических IgE-антител к клещу домашней пыли *D. Pteronyssinus*, стафилококковому энтеротоксину В и креветке [33]. В этой же работе достоверных корреляционных зависимостей между тяжестью клинических проявлений АД и уровнями специфических IgE к молоку, яйцу, пшенице, сое и ряду других аллергенов установлено не было. В наших исследованиях нами впервые в мире были определены слабые положительные корреляционные связи ($p < 0,05-0,01$) индексов SCORAD и sIgE к различным сортам яблока (табл.6.7 – 6.15). Вообще сенсibilизация к данному комплексу сортов определялась также впервые в мире, благодаря разработанным тест-системам, позволяющим определять данные показатели к аллергенам сортов, произрастающих в СНГ и часто использующихся в рационе питания нашего населения (Антоновка, Симиренко и др.). Данные связи уровней специфических антител и тяжести течения АД носили достоверный характер при исследовании уровня синтеза sIgE ко всем сортам со смешанной красной окраской, а также аналогичных показателей в отношении антител к комплексам антигенов яблок сортов Антоновка и Симиренко (сорта без покровной окраски). Следует отметить, что вышеуказанные связи выявлялись среди всех сортов со смешанной красной окраской и были более сильными по статистической значимости ($p \leq 0,01$) и стабильными в сравнении с уровнями корреляции у сортов, не имеющих покровной окраски (для двух из них вообще связей выявлено не было) (табл.6.7-6.15). Необходимо указать, что в мировой литературе особенности сенсibilизации к сортам яблока, как правило, определялись ранее прик- и патч-тестами [121, 221, 236]. Имеется по существу только одна работа, в которой авторы исследовали сенсibilизацию к отдельным антигенам различных сортов яблока [57]. Следует подчеркнуть научную и практическую важность разработки данных тест-систем в связи еще и с тем, что проведение кожных проб при пищевой аллергии имеет ограниченное значение в раннем детском и пожилом возрасте [87]. Следует отметить, что индекс SCORAD коррелировал с количеством всех исследованных сортов, к которым была определена

сенсibilизация, количеством сортов со смешанной красной окраской, к которым выявлялись диагностически значимые уровни sIgE, и с суммой sIgE к сортам со смешанной красной окраской (табл.6.16, 6.18, 6.19). Корреляционных связей индекса SCORAD с количеством сортов без покровной окраски, к которым выявлялась сенсibilизация, и с суммой sIgE к ним обнаружено не было (табл.6.17, 6.20). Следует отметить, что достоверные различия были зарегистрированы и при сравнении значений медиан SCORAD в зависимости от наличия или отсутствия сенсibilизации ко всем исследованным сортам, имеющим смешанную красную окраску (табл. 6.21, 6.22). При этом различий средних значений индекса SCORAD в зависимости от наличия сенсibilизации к сортам яблока без покровной окраски зарегистрировано не было (табл.6.23).

Исходя из полученных нами данных о клинических связях имеющих обострений атопического дерматита с употреблением отдельных пищевых продуктов, а, при наличии, и обострений, связанных с другими аллергенами, а также на основании полученных нами результатов о сенсibilизации каждого больного, нами была разработана для каждого обследуемого индивидуальная диета и индивидуальный гипоаллергенный режим.

Следует отметить, что 8,33% исследуемых больных с пищевой аллергией и атопическим дерматитом имели клинически выраженные реакции на антигены яблока. При этом только трое из них отмечали связь обострений атопического дерматита с конкретными сортами яблока. Нами при обследовании был расшифрован спектр аллергии к наиболее часто употребляемым сортам яблока у всех пациентов имеющих аллергические реакции при употреблении яблока. Кроме того, следует отметить, что всем остальным лицам были также даны индивидуальные рекомендации по возможности употребления ими различных сортов яблока. Каждый из наблюдаемых пациентов был тестирован на сенсibilизацию ко всем этим, наиболее часто используемым в пищу, восьми сортам. Следует отметить, что всем исследуемым лицам, в связи с большей частотой развития сенсibilизации, нежели клинически определяемых реакций, связанных с использованием данных пищевых продуктов, были даны

индивидуально обоснованные рекомендации по употреблению или запрету употребления определенных сортов яблока и других продуктов. В результате этого в процессе наблюдения и лечения данных пациентов нами было зарегистрировано существенное ($p < 0,001$) снижение индексов SCORAD (табл.7.1) с параллельным увеличением ($p < 0,001$) длительности дней клинической ремиссии (табл. 7.2). Это стало наглядным свидетельством эффективности использования индивидуально подобранной нами диеты и гипоаллергенного режима. Наши данные согласуются с результатами многих других исследователей, свидетельствующих об улучшении клинического течения атопического дерматита среди лиц с пищевой аллергией при исключении причинно значимых аллергенов [59, 95, 99, 220 229].

Необходимо указать, что параллельно со снижением тяжести течения атопического дерматита среди наблюдаемого нами контингента больных нами было зарегистрировано существенное ($p < 0,001$) снижение частоты использования как топических глюкокортикостероидов (табл.7.3), так и антигистаминных ($p = 0,049$) средств (табл.7.4). То есть данные по клиническому улучшению течения атопического дерматита не были связаны с увеличением интенсивности использования вышеуказанных лекарственных препаратов. Об этом также свидетельствовал большой удельный вес лиц, которые в процессе лечения уже через 3 месяца при соблюдении индивидуально подобранной гипоаллергенной диеты и, при необходимости, гипоаллергенного режима имели практически полное отсутствие обострений АД и не имели необходимости продолжать медикаментозную терапию.

Следует указать также на то, что вместе с вышеуказанными положительными изменениями в клиническом течении атопического дерматита, мы наблюдали (табл.7.5) существенное ($p < 0,001$) снижение уровня интерлейкина-4, которое коррелировало (табл. 7.6) с уровнем его до начала лечения. Сходные корреляции были обнаружены при динамическом наблюдении и между показателями SCORAD. Очень важно отметить, что интенсивность снижения (Δ) SCORAD коррелировала с динамикой снижения концентрации IL-4 в сыворотке

крови обследованных лиц через 3 месяца лечения. Полученные нами данные согласуются в принципе с результатами ряда авторов, которые показывают снижение уровня интерлейкина -4 или IL-4 экспрессирующих клеток в динамике различных методов лечения, в том числе и диетических [22, 99, 228]. Следует отметить данные K.V. Barros et al. (2017), показавших, что изначально повышенные уровни IL-4 в сыворотке крови детей с аллергией к коровьему молоку существенно снижались в процессе элиминационной диеты [99]. В работе C. Aldinucci et al. (2002) было показано, что мононуклеары периферической крови у лиц принимающих йогурт синтезируют меньшие количества данного цитокина [88]. Вместе с тем, концентрация IL-4 в сыворотке крови у данных лиц не изменялась. Имеются и результаты, которые показали отсутствие изменения концентрации данного цитокина после лечения аллергической патологии и отсутствие корреляции его с тяжестью течения атопического дерматита [108]. J. Bogaczewicz et al. (2016) в своей работе [167] показывают отсутствие корреляции mRNA IL-4 со степенью тяжести атопического дерматита как до, так и после проведения терапии ультрафиолетовыми лучами A1. Не отмечено связей между тяжестью течения АД и продукцией мононуклеарами периферической крови интерлейкина-4 и в другом исследовании [107]. Однако в работе M. Tang et al. (1993) показано, что у детей имеющих высокий уровень общего IgE индуцированный фитогемагглютинином уровень IL-4 значительно выше контрольных показателей, когда синтез его при легких проявлениях атопии не отличается существенно от контроля [217]. В другой работе [35] отмечена существенная корреляция индуцированного моноклональными анти-CD3 антителами синтеза IL-4 и степенью тяжести течения атопического дерматита.

Исходя из всего вышеизложенного, в том числе полученных нами данных и результатов накапливающихся исследований по патогенезу атопического дерматита и его терапии специфическими препаратами [84, 85, 164], несмотря на достаточную противоречивость литературных данных, с достаточной уверенностью можно говорить о наличии связей интерлейкина-4 с динамикой течения АД в процессе его лечения.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обобщение и новое решение научной задачи, заключающееся в повышении качества диагностики специфической сенсибилизации и профилактики аллергических реакций на яблоко, в том числе впервые в мире на различные его сорта, широко употребляемые населением Донбасса, России, Белоруссии и Украины, у лиц с пищевой аллергией, в том числе страдающих atopическим дерматитом, на основании выявления аллергических реакций и sIgE к отдельным сортам его, и увеличении эффективности терапии введением индивидуальной диетотерапии, исходя из наличия специфической сенсибилизации.

1. Частота возникновения аллергических реакций на яблоко среди лиц различного возраста, страдающих пищевой аллергией и atopическим дерматитом, отмечается соответственно в $8,76 \pm 2,42\%$ и $8,33 \pm 3,02\%$, причем у 7 детей отмечены реакции в виде обострений atopического дерматита, тогда как во взрослом возрасте реакции на яблоко регистрируются в виде острой крапивницы (1), ангиоотека (1), орального аллергического синдрома (2), кашлевого синдрома (1), в последних двух случаях (у одного из лиц с ОАС) сочетающихся с гастроинтестинальными нарушениями.

2. Сенсибилизация к различным сортам яблока, выше ($p < 0,01$) среди сортов, относящихся к группе со смешанной красной окраской (Джонатан, Айдаред, Чемпион, Лиголь) по сравнению с сортами без покровной окраски (Антоновка, Смирненко, Снежный кальвиль, Голден), а также выше ($p < 0,01$) у сорта Голден по сравнению с другими сортами без покровной окраски (Антоновка, Смирненко, Снежный кальвиль) как у детей, так и в общей группе обследованных, а также у взрослых с уменьшением различий ($p < 0,05$) между sIgE к сортам Голден и Антоновка; Голден и Снежный кальвиль и отсутствием их при сравнении sIgE у Голден и Смирненко. Выявлены достоверные корреляционные связи между sIgE исследованных сортов яблока во всех группах, с более частой регистрацией коэффициентов Кендалла 0,7-0,9 ($p < 0,001$) у детей и среди всех

обследованных между сортами яблока со смешанной красной окраской, имеющими более высокую сенсibilизирующую активность.

3. Регистрация сенсibilизации к различным сортам яблока, существенно превышает частоту клинически зарегистрированных аллергических реакций к яблоку ($p < 0,001$), с наибольшей частотой регистрации sIgE хотя бы к одному из сортов яблока со смешанной красной окраской у детей ($p = 0,043$), взрослых ($p < 0,001$) и в общей группе обследованных лиц ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичным показателем у сортов без покровной окраски, и достоверным ($p < 0,05 - 0,001$) превышением удельного веса сенсibilизированных лиц к ряду сортов яблока со смешанной красной окраской у детей и в общей группе обследованных. Тестирование sIgE к 8 наиболее широко используемым сортам яблока позволяет избежать у 78% обследованных лиц ложноположительных результатов исследования (в сравнении с sIgE антителами к общему антигену яблока) и в 30% - ложноотрицательных результатов, и обеспечить в обоих случаях введение в рацион тех сортов яблока, к которым нет повышенной чувствительности.

4. У больных с пищевой аллергией выявлены достоверно более высокие концентрации показателей общего IgE, IL-4, IL-5 ($p < 0,01$) по сравнению со здоровыми лицами, положительные корреляционные зависимости между уровнями общего IgE, IL-4, IL-5 и специфических IgE к различным сортам яблока ($p < 0,05-0,01$) с определением, как правило, более сильных связей интерлейкинов-4 и 5 и общего IgE, чем между sIgE и другими исследованными маркерами.

5. Установлено, что уровни общего IgE, IL-5 у обследованных с тяжелым атопическим дерматитом существенно выше ($p = 0,04$ и $p = 0,014$ соответственно) аналогичных показателей в группе лиц, имеющих более легкое течение заболевания (концентрация IL-4 имела тенденцию, близкую к статистически значимой – $p = 0,053$), при наличии достоверных положительных корреляций между индексами SCORAD и интерлейкином-4 ($p < 0,01$), интерлейкином-5 ($p = 0,02$), общим ($p < 0,01$) и sIgE ($p < 0,05-0,01$), причем более

сильные и стабильные связи сенсibilизации с интенсивностью проявлений АД выявлялись для сортов яблока, имеющих смешанную красную окраску ($p \leq 0,01$).

6. Назначение индивидуально подобранной диеты с исключением сортов яблока и других продуктов, к которым была зарегистрирована сенсibilизация, обусловило через 3 месяца снижение ($p < 0,001$) индексов SCORAD с увеличением длительности клинической ремиссии ($p < 0,001$) и снижением частоты применения ТГКС ($p < 0,001$), с сохранением клинического улучшения через 6 месяцев наблюдения ($p < 0,001$) и уменьшением использования всех анализируемых лекарственных препаратов, в том числе и антигистаминных ($p = 0,049$).

7. Показано, что наряду с клинической эффективностью и снижением потребности в медикаментозном лечении, включение индивидуальной диетотерапии в комплексное лечение атопического дерматита сопровождалось достоверным снижением уровней интерлейкина-4 ($p = 0,001$). Установлены прямые корреляционные связи между индексом SCORAD, IL-4 до и через 3 месяца наблюдения ($p < 0,01$), показана зависимость изменения уровня интерлейкина-4 от его концентрации до начала терапии ($p = 0,04$). Показано, что интенсивность снижения (Δ) SCORAD коррелирует с динамикой снижения (Δ) концентрации IL-4 в сыворотке крови обследованных лиц через 3 месяца лечения ($p < 0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с высоким уровнем и клиническим разнообразием аллергических реакций на яблоко следует ориентировать врачей на необходимость целенаправленного опроса пациентов относительно яблока, как возможного причинно-значимого аллергена, учитывая, что аллергические реакции на яблоко могут проявляться как в виде обострений АД, так и оральным аллергическим синдромом, ангиоотеками, острой крапивницей и др., а также сочетанием различных симптомов.

2. У больных с ПА и АД необходимо определение специфических IgE антител к каждому конкретному сорту яблока, из числа наиболее распространенных в Донецком регионе, и употребляемых непосредственно обследуемым пациентом.

3. При составлении индивидуальной диетотерапии пациентам с ПА и АД необходимо учитывать результаты специфической сенсibilизации к отдельным сортам яблока, а не к комплексу их общих антигенов, в противном случае, с одной стороны, возможно необоснованное исключение из рациона питания яблока вообще, а с другой, употребление пациентами отдельных его сортов, к которым имеется сенсibilизация.

4. В случае невозможности определения индивидуального профиля сенсibilизации к различным сортам яблока следует отдавать предпочтение сортам Антоновка, Симиренко и Снежный кальвиль. Необходимо учитывать, что сорта яблока Айдаред, Джонатан, Лиголь и Чемпион характеризуются существенно более высокой частотой и интенсивностью (более высокими уровнями выработки специфических IgE-антител) сенсibilизации.

5. При планировании длительности и интенсивности профилактических и лечебных мероприятий (антиаллергического лечения, в том числе патогенетического) необходимо учитывать наличие повышенных уровней общего IgE, интерлейкина-4, интерлейкина-5, и выявленные коррелятивные связи.

6. В связи с высокими корреляционными связями для определения прогноза и ответа на индивидуальную диетотерапию у лиц с ПА и АД необходимо определение индекса SCORAD, исследование уровней интерлейкина-4, как показателя, связанного с тяжестью течения АД.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Δ	– дельта
τ	– коэффициент ранговой корреляции Кендалла
CCD	– перекрестно-реактивные углеводородные детерминанты
CD	– кластер дифференцировки лимфоцитов
IgE	– иммуноглобулин E
IgG ₄	– иммуноглобулин G ₄
IL	– интерлейкин
IL-4	– интерлейкин-4
IL-5	– интерлейкин-5
LTP	– белки переносчики липидов
Max	– максимум
Me	– медиана
me	– ошибка медианы
Min	– минимум
mRNA	– матричная рибонуклеиновая кислота
N	– количество обследованных, проб
p	– уровень статистической значимости
P $\pm$ m	– относительная частота и ее стандартная ошибка
PR-протеины	– патогенетически-связанные протеины
Q	– квартиль
SCORAD	– Severity Scoring of Atopic Dermatitis
sIgE	– специфический иммуноглобулин E
Th2	– Т-хелпер 2 типа
TLP	– тауматин-подобные белки
АГП	– антигистаминные препараты
АД	– атопический дерматит
АЙ	– сорт Айдаред
АН	– сорт Антоновка
АР	– аллергический ринит
АСИТ	– аллергенспецифическая иммунотерапия

БА	– бронхиальная астма
г	– грамм
Г	– сорт Голден
ГМ-КСФ	– гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор
Д	– сорт Джонатан
ДНР	– Донецкая Народная Республика
ДИ	– доверительный интервал
ИФА	– иммуноферментный анализ
Л	– сорт Лиголь
МЕ/мл	– международных единиц в миллилитре
МЗ	– Министерство Здравоохранения
мкл	– микролитр
нг/мл	– нанограмм в миллилитре
ОАС	– оральный аллергический синдром
общий IgE	– общий иммуноглобулин E
ПА	– пищевая аллергия
пг/мл	– пикограмм в миллилитре
С	– сорт Симиренко
СК	– сорт Снежный кальвиль
сорт яблока БПО	– сорт яблока без покровной окраски
сорт яблока СКО	– сорт яблока со смешанной красной окраской
СССР	– Союз Советских Социалистических Республик
ТГКС	– топические глюкокортикостероиды
УЯА	– употребление и переносимость яблока в анамнезе, на которое в последующем развилась реакция
ФНО- α	– фактор некроза опухоли α
Ч	– сорт Чемпион
ЯО	– общий аллерген яблока

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Анализ финансово-экономической деятельности предприятия [Текст] : учеб. пособие для вузов / под ред. проф. Н. П. Любушина. – Москва : ЮНИТИ-ДАНА, 2002. – 471 с.
2. Балаболкин, И. И. Влияние генетических факторов на развитие атопического дерматита у детей [Текст] / И. И. Балаболкин, Е. С. Тюменцева // Педиатрия. – 2009. – Т. 27, № 2. – С. 125–129.
3. Деклараційний патент на винахід 75920 Україна, А 61В 5/ 145. Імуноферментна тест- система для визначення вмісту загального IgE в сироватці крові / Прилуцький О.С., Прилуцька О.О.; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. - № 2003119886; заявл. 04.11.2003 ; опубл. 15.06.2006, Бюл. №6
4. Клинико-иммунологические особенности пищевой аллергии у детей с атопическим дерматитом [Текст] / В. А. Ревякина [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 27-30.
5. Костандян Г.А. In vitro диагностики пищевой аллергии у взрослых / Г. А. Костандян, Э.Б. Белан, А.Т. Яковлев // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4-3. – С. 530-533
6. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине [Текст] : руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик. – Москва : Практическая Медицина, 2011. – 480 с.
7. Мачарадзе, Д. Ш. Роль пищевой аллергии при атопическом дерматите у детей [Текст] / Д. Ш. Мачарадзе // Педиатрия: Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2004. – Т. 4. – С. 64-71.
8. Мачарадзе, Д.Ш. Пищевая аллергия у детей и взрослых: клиника, диагностика, лечение [Текст] / Д. Ш. Мачарадзе. – Москва : ГЭОТАР-Медицина, 2018. – 392 с.
9. Мордвинов, В. А. Цитокины: биологические свойства и регуляция.Экспрессии гена интерлейкина-5 человека [Текст] / В. А.

- Мордвинов, Д. П. Фурман // Вестник ВОГиС. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 53-67.
10. Об утверждении унифицированных клинических протоколов ведения больных «Атопический дерматит», «Дерматомикозы», «Опоясывающий герпес», «Акне», «Токсикодермия», «Пиодермия», «Аллергический контактный дерматит», «Простой раздражительный контактный дерматит» : приказ Министерства здравоохранения ДНР от 28 декабря 2016 г. № 1554. – Режим доступа: <http://mzdnr.ru/doc/prikaz-ob-utverzhdanii-unificirovannyh-klinicheskikh-protokolov-medicinskoj-pomoshchi>, свободный.
 11. Опыт разработки ИФА тест-систем для определения специфического IgE к различным аллергенам [Текст] / А. С. Прилуцкий [и др.] // Лабораторна діагностика. – 2013. – № 2 (64). – С. 32-35
 12. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat [Текст] / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко. – Донецк : Папакица Е.К., 2006. – 214 с.
 13. Оценка аналитической чувствительности, вариабельности и сравнительный анализ ИФА тест-систем для определения специфического IgE [Текст] / А. С. Прилуцкий [и др.] // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2014. – № 1. – С. 70-74.
 14. Прилуцкий, А. С. Исследование уровней интерлейкина-4 и специфических IgE к апельсину у лиц с отягощенным аллергическим анамнезом [Текст] / А. С. Прилуцкий, Н. Б. Абылгазинова, К. Е. Ткаченко // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – № 2. – С. 58-61.
 15. Прилуцкий, А. С. Уровень интерлейкина-4 у детей в возрасте до года и старше [Текст] / А. С. Прилуцкий, Д. А. Лесниченко, И. А. Прилуцкая // Лабораторна діагностика. — 2015. — Т. 72, № 2. — С. 6—10.
 16. Прилуцкий, А. С. Определение сенсibilизации к отдельным молекулам и использование результатов данных тестов в аллергологии [Текст] / А. С.

- Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Імунологія та алергологія. Наука і практика – 2014. – № 1. – С. 4-14.
17. Прилуцкий, А. С. Принципы использования молекулярной диагностики аллергии [Текст] / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Лабораторна діагностика. – 2014. – № 4 (70). – С. 3-14.
 18. Современная оценка цитокинового статуса детей при атопическом дерматите [Текст] / Т. В. Виноградова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 1. – С. 86-91.
 19. Чебуркин, А. А. Профилактика атопического дерматита [Текст] / А. А. Чебуркин, Ю. С. Смолкин // Алергологія і іммунологія в педіатрії. – 2004. – № 1. – С. 59.
 20. A new apple extract [Text] / R. Asero [et al.] // Allergy. – 1999. – Vol. 54. – P. 87-88.
 21. A pilot study evaluating the clinical and immunomodulatory effects of an orally administered extract of *Dendrobium huoshanense* in children with moderate to severe recalcitrant atopic dermatitis [Text] / K. G. Wu [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2011. – Vol. 24, № 2. – P. 367-375.
 22. A randomized trial of *Lactobacillus plantarum* CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis [Text] / Y. Han [et al.] // Pediatr Allergy Immunol. – 2012. – Vol. 23, № 7. – P. 667-673.
 23. Aalberse, R. C. Clemens. Immunoglobulin E antibodies that crossreact with vegetable foods, pollen, and Hymenoptera venom [Text] / R. C. Aalberse, V. Koshte, J. G. J. Clemens // J. Allergy Clin. Immunol. – 1981. – Vol. 68. – P. 356-364.
 24. Aalberse, R. C. Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens [Text] / R. C. Aalberse, J. H. Akkerdaas, R. van Ree // Allergy. – 2001. – Vol. 56. – P. 478-490.
 25. Aalberse, R. C. Structural biology of allergens [Text] / R. C. Aalberse // J. Allergy Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 106. – P. 228-238.

26. Adaptive cytokine production in early life differentially predicts total IgE and asthma through age 5 [Text] / J. Rothers [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 128, issue2. – P. 397–402.
27. Additional indications for the low allergenic properties of the apple cultivars Santana and Elise [Text] / B. J. Vlieg-Boerstra [et al.] // Plant Foods Hum Nutr. – 2013. – Vol. 68, № 4. – P. 391-395.
28. Adult serum cytokine concentrations and the persistence of asthma [Text] / R. K. Kandane-Rathnayake [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2013. – Vol. 161, issue 4. – P. 342-350.
29. Allergen immunotherapy for birch-apple syndrome: what do we know? [Text] / C. Incorvaia [et al.] // Immunotherapy. – 2017. – Vol. 9, № 15. – P. 1271-1278.
30. Allergic cross-reactivity and: from gene to the clinic [Text] / F. Ferreira [et al.] // Allergy. – 2004. – Vol. 59. – P. 243-267.
31. Allergic diseases: From bench to clinic - Contribution of the discovery of interleukin-5 [Text] / T. Yanagibashi [et al.] // Cytokine. – 2017. – Vol. 98. – P. 59-70.
32. Allergy to nonspecific lipid transfer proteins in Rosaceae: a comparative study of different in vivo diagnostic methods [Text] / R. Asero [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2001. – Vol. 87. – P. 68-71.
33. Alterations in B-cell subsets in pediatric patients with early atopic dermatitis [Text] / T. Czarnowicki [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2017. – Vol. 140, №1. – P. 134-144.
34. An Adjuvant-Free Mouse Model of Transdermal Sensitization and Oral Elicitation of Anaphylaxis to Shellfish [Text] / S. Parvataneni [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2015. – Vol. 168, issue 4. – P. 269-276.
35. An analysis of type 2 helper T cells in patients with atopic dermatitis [Text] / H. Kawaguchi [et al.] // Arerugi. – 1997. – Vol. 46, № 12. – P. 1258-1264.
36. Analysis of association and linkage for the interleukin-4 and interleukin-4 receptor b; alpha; regions in Swedish atopic dermatitis families [Text] / C. Söderhäll [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2006. – Vol. 1199. – P. 202.

37. Analysis of food allergy in atopic dermatitis patients - association with concomitant allergic diseases [Text] / J. Celakovská [et al.] // *Indian J Dermatol.* – 2014. – Vol. 59, issue 5. – P. 445-450.
38. André, F. Interleukin-4 and interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells from food-allergic patients [Text] / F. André, J. Pène, C. André // *Allergy.* – 1996. – Vol. 51, issue 5. – P. 350-355.
39. Anhøj, C. Diagnostic evaluation of grass- and birch-allergic patients with oral allergy syndrome [Text] / C. Anhøj, V. Backer, H. Nolte // *Allergy.* – 2001. – Vol. 56. – P. 548-552.
40. Apple allergy across Europe: How allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods [Text] / M. Fernandez-Rivas [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 118. – P. 481-488.
41. Apple allergy: the IgE-binding potency of apple strains is related to the occurrence of the 18-kDa allergen [Text] / S. Vieths [et al.] // *Allergy.* – 1994. – Vol. 49. – P. 262-271.
42. Asero, R. Birch and ragweed pollinosis north of Milan: a model to investigate the effects of exposure to “new” airborne allergens [Text] / R. Asero // *Allergy.* – 2002. – Vol. 57. – P. 1063-1066.
43. Asero, R. Immunological cross-reactivity between lipid transfer proteins from botanically unrelated plant-derived foods: a clinical study [Text] / R. Asero, G. Mistrello, D. Roncarolo // *Allergy.* – 2002. – Vol. 57. – P. 900-906.
44. Assessment of allelic diversity in intron-containing Mal d 1 genes and their association to apple allergenicity [Text] / Z. Gao [et al.] // *BMC Plant Biol.* – 2008. – Vol. 13, № 8. – P. 116.
45. Balmer-Weber, B. K. Lipid transfer protein as a potential panallergen? [Text] / B. K. Balmer-Weber // *Allergy.* – 2002. – Vol. 57. – P. 873-875.
46. Bet v 1- and Bet v 2-Associated Plant Food Sensitization in Uganda and Germany: Differences and Similarities [Text] / L. Odongo [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2015. – Vol. 167. – P. 264-269.

47. Bet v 1, the major birch pollen allergen, and Mal d 1, the major apple allergen, cross-react at the level of allergen-specific T helper cells [Text] / R. Fritsch [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1998. – Vol. 102. – P. 679-686.
48. Birch pollen-related foods can cause late eczematous reactions in patients with atopic dermatitis [Text] / A. Wassmann-Otto [et al.] // Allergy. – 2018. – Vol. 73, № 10. – P. 2046-2054.
49. Birch pollinosis and atopy caused by apple, peach, and hazelnut; comparison of three extraction procedures with two apple strains [Text] / H. de Groot [et al.] // Allergy. – 1996. – Vol. 51. – P. 712-718.
50. Bohle, B. The impact of pollen-related food allergens on pollen allergy [Text] / B. Bohle // Allergy. – 2007. – Vol. 62. – P. 3-10.
51. Bokszczanin, K. Ł. Molecular aspects of allergy to plant products. Part I. Class I and II allergens and crossreactivity of IgE antibodies [Text] / K. Ł. Bokszczanin, A. A. Przybyła // Pol. Merkur. Lekarski. – 2012. – Vol. 32, № 188. – P. 129-134.
52. Bokszczanin, K. Ł. Molecular aspects of allergy to plant products. Part II. Pathogenesis-related proteins (PRs), apple allergenicity governed by Mal d 1 gene [Text] / K. Ł. Bokszczanin, A. A. Przybyła // Pol. Merkur. Lekarski. – 2012. – Vol. 32. – P. 176-181.
53. Boothe, David W. Atopic Dermatitis: Pathophysiology [Text] / David Boothe W., J. A. Tarbox, M. B. Tarbox // Adv. Exp. Med. Biol. – 2017. – Vol. 1027. – P. 21-37.
54. Breiteneder, H. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens [Text] / H. Breiteneder, C. Ebner // J. Allergy Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 106. – P. 27-36.
55. Breiteneder, H. Molecular properties of food allergens [Text] / H. Breiteneder, E. N. C. Mills // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 115. – P. 14-23.
56. Breiteneder, H. Thaumatin-like proteins – a new family of pollen and fruit allergens [Text] / H. Breiteneder // Allergy. – 2004. – Vol. 59. – P. 479-481.

57. Carnès, J. Allergenicity of 10 different apple varieties [Text] / J. Carnès, A. Ferrer, E. Fernández-Caldas // *Ann. Allergy Astma Immunol.* – 2006. – Vol. 96. – P. 564-570.
58. cDNA cloning and characterization of a cross-reactive birch pollen allergen: Identification as a pectin esterase [Text] / V. Mahler [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2001. – Vol. 124. – P. 64-66.
59. Celakovská, J. Hypoallergenic diet can influence the severity of atopic dermatitis [Text] / J. Celakovská, J. Bukač // *Indian. J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 58, № 3. – P. 239.
60. Characteristics of extrinsic vs. intrinsic atopic dermatitis in infancy: correlations with laboratory variables [Text] / J. H. Park [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 155. – P. 778-783.
61. Characterization of the major allergen of plum as lipid transfer protein [Text] / E. A. Pastorello [et al.] // *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* – 2001. – Vol. 756. – P. 103-195.
62. Circulating immunoglobulins, leucocytes and complements in childhood-onset atopic eczema [Text] / K. L. Hon [et al.] // *Indian J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 80, № 2. – P. 128-131.
63. Clinical cross-reactivity among foods of the Rosaceae family [Text] / J. Rodriguez [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2000. – Vol. 106. – P. 183-189.
64. Clinical role of a lipid transfer protein that acts as a new apple-specific allergen [Text] / E. A. Pastorello [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1999. – Vol. 104. – P. 1099-1106.
65. Cloning and expression of a major allergen from *Cupressus arizonica* pollen, Cup a 3, a PR-5 protein expressed under polluted environment [Text] / I. Cortegano [et al.] // *Allergy.* – 2004. – Vol. 59. – P. 485-490.
66. Cloning and sequencing of Mal d 1, the major allergen from apple (*Malus domestica*), and its immunological relationship to Bet v 1, the major birch pollen

- allergen [Text] / M. Vanek-Krebitz [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1995. – Vol. 214. – P. 538-551.
67. Combination of glucosamine improved therapeutic effect of low-dose cyclosporin A in patients with atopic dermatitis: a pilot study [Text] / H. B. Kwon [et al.] // J. Dermatol. – 2013. – Vol. 40, № 3. – P. 207-210.
68. Common epitopes of birch pollen and apples – Studies by Western and Northern blot [Text] / C. Ebner [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1991. – Vol. 88. – P. 588-594.
69. Comparative analysis of allergen genes and pro-inflammatory factors in pollen and fruit of apple varieties [Text] / R. Paris [et al.] // Plant. Sci. – 2017. – Vol. 264. – P. 57-68.
70. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome [Text] / C. Ortolani [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1989. – Vol. 83. – P. 683-690.
71. Component-resolved diagnosis with recombinant allergens in patients with cherry allergy [Text] / B. K. Ballmer-Weber [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2002. – Vol. 110. – P. 167-173.
72. Cooking birch pollen-related food: divergent consequences for IgE- and T cell-mediated reactivity in vitro and in vivo [Text] / B. Bohle [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 11, № 1. – P. 242-249.
73. Crespo, J. F. Food allergy in adulthood [Text] / J. F. Crespo, J. Rodriguez // Allergy. – 2003. – Vol. 58. – P. 98-113.
74. Cross-reactivity of IgE antibodies with allergens in birch pollen, fruits and vegetables [Text] / L. Halmepuro [et al.] // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. – 1984. – Vol. 74. – P. 235-240.
75. Cudowska, B. Diagnostic value of birch recombinant allergens (rBet v 1, profilin rBet v 2) in children with pollen-related food allergy [Text] / B. Cudowska, M. Kaczmarek // Roczn. Akad. Med. Białymst. – 2004. – Vol. 49. – P. 111-115.

76. Cutaneous late phase reaction in adult atopic dermatitis patients with high serum IgE antibody to *Dermatophagoides farinae*: correlation with IL-5 production by allergen-stimulated peripheral blood mononuclear cells [Text] / M. Okada [et al.] // *J. Dermatol. Sci.* – 2002. – Vol. 29, № 2. – P. 73-84.
77. Cytokine profiles in interstitial fluid from chronic atopic dermatitis skin [Text] / K. Szegedi [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2015. – Vol. 29, № 11. – P. 2136-2144.
78. Cytokine responses to *Schistosoma haematobium* in a Zimbabwean population: contrasting profiles for IFN-gamma, IL-4, IL-5 and IL-10 with age [Text] / F. Mutapi [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2007. – Vol. 7. – P. 139.
79. Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis: A Review [Text] / K. Maliyar [et al.] // *Adv. Skin Wound Care.* – 2018. – Vol. 31, № 12. – P. 538-550
80. Diagnostic value of scratch-chamber test, skin prick test, histamine release and specific IgE in birch-allergic patients with oral allergy syndrome to apple [Text] / M. Osterballe [et al.] // *Allergy.* – 2003. – Vol. 58. – P. 950-953.
81. Different IgE reactivity profiles in birch pollen-sensitive patients from six European populations revealed by recombinant allergens: an imprint of local sensitization [Text] / R. Moverare [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2002. – Vol. 128. – P. 325-335.
82. Dreborg S. Allergy to apple, carrot and potato in children with birch pollen allergy [Text] / S. Dreborg, T. Foucard // *Allergy.* – 1983. – Vol. 38. – P. 167-172.
83. Dunlop, J. H. Epidemiology of Food Allergy [Text] / J. H. Dunlop, C. A. Keet // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2017. – Vol. 1. – P. 13-25.
84. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis [Text] / M. Seegraeber [et al.] // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 11, № 5. – P. 467-474.
85. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis [Text] / M. J. Gooderham [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2018. – Vol. 78, № 3 (Suppl. 1). – S28-S36. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.022. Review.

86. Dynamics of allergy development during the first 5 years of life [Text] / M. Vrbova [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2018. – Vol. 177. – P. 1317–1325.
87. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy [Text] / A. Muraro [et al.] // Allergy. – 2014. – Vol. 69, № 8. – P. 1008-1025.
88. Effects of dietary yoghurt on immunological and clinical parameters of rhinopathic patients [Text] / C. Aldinucci [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 56, № 12. – P. 1155-61.
89. Effect of probiotics on the treatment of children with atopic dermatitis [Text] / Y. Yeşilova [et al.] // Ann. Dermatol. – 2012. – Vol. 24, № 2. – P. 189-193.
90. Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis [Text] / G. Pauli [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 122, № 5. – P. 951–960.
91. Eigenmann, P. A. Food allergy: a long way to safe processed foods [Text] / P. A. Eigenmann // Allergy. – 2001. – Vol. 56. – P. 1112-1113.
92. Elevated IL-5 and IL-13 responses to egg proteins predate the introduction of egg in solid foods in infants with eczema [Text] / J. R. Metcalfe [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2016. – Vol. 46, № 2. – P. 308-316.
93. Enomoto, T. Clinical effects of apple polyphenols on persistent allergic rhinitis: A randomized double-blind placebo-controlled parallel arm study [Text] / T. Enomoto, Y. Nagasako-Akazome, T. Kanda // J Investig Allergol Clin Immunol. – 2006. – Vol. 16, № 5. – P. 283-289.
94. Eriksson, N. E. Food sensitivity reported by patients with asthma and hay fever. A relationship between food sensitivity and birch pollen-allergy and between food sensitivity and acetylsalicylic acid intolerance [Text] / N. E. Eriksson // Allergy. – 1978. – Vol. 33. – P. 189-196.
95. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis [Text] / M. M. Bergmann [et al.] // Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 22-28.

96. Evaluation of recombinant allergens Bet v 1 and Bet v 2 (profilin) by Pharmacia CAP System in patients with pollen-related allergy to birch and apple [Text] / R. E. Rossi [et al.] // *Allergy*. – 1996. – Vol. 51. – P. 940-945.
97. Evaluation of the frequency of food allergens based on skin prick test in children in Kurdistan Province [Text] / R. Iran [et al.] // *Allergol Immunopathol*. – 2017. – Vol. 1. – P. 45-57.
98. Evidence for a lipid transfer protein as the major allergen of apricot [Text] / E. A. Pastorello [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol*. – 2000. – Vol. 105. – P. 371-377.
99. Evidence for Involvement of IL-9 and IL-22 in Cows' Milk Allergy in Infants [Text] / K. V. Barros [et al.] // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9, № 10. – pii: E1048.
100. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber [Text] / T. Werfel [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol*. – 2015. – Vol. 136. – P. 96-103.
101. Extraction and properties of apple allergens [Text] / F. Björkstén [et al.] // *Allergy*. – 1980. – Vol. 35. – P. 671-677.
102. Factors influencing the quality of food extracts for in vitro and in vivo diagnosis [Text] / S. Vieths [et al.] // *Allergy*. – 1998. – Vol. 53. – P. 65-71.
103. Fernandez-Rivas, M. Allergy to Rosaceae fruits without related pollinosis [Text] / M. Fernandez-Rivas, R. van Ree, M. Cuevas // *J. Allergy Clin Immunol*. – 1997. – Vol. 100. – P. 728-733.
104. Fernández-Rivas, M. Peels of Rosaceae fruits have a higher allergenicity than pulps [Text] / M. Fernández-Rivas, M. Cuevas // *Clin Exp Allergy*. – 1999. – Vol. 29. – P. 1239-1247.
105. Florin-Dan, P. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens [Text] / P. Florin-Dan // *World J. Methodol*. – 2015. – Vol. 5. – P. 31-50
106. Full-spectrum light phototherapy for atopic dermatitis [Text] / H. J. Byun [et al.] // *Int. J. Dermatol*. – 2011. – Vol. 50, № 1. – P. 94-101.

107. Furue, M. Responsiveness to interleukin 4 and interleukin 2 of peripheral blood mononuclear cells in atopic dermatitis [Text] / M. Furue [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 1991. – Vol. 96. – P. 468-472.
108. Furue, M. Soluble E-selectin and eosinophil cationic protein are distinct serum markers that differentially represent clinical features of atopic dermatitis [Text] / M. Furue [et al.] // J. Dermatol. – 1999. – Vol. 140. – P. 67-72.
109. GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors [Text] / J. Zhu [et al.] // Cell Res. – 2006. – Vol.1. – P. 3-10.
110. Hafez, S. F. Local expression of IL-4 and IL-5 in perennial allergic rhinitis and their modulation by topical corticosteroid therapy [Text] / S. F. Hafez, M. M. Sallam, S. A. Ibraheem // Egypt J Immunol. – 2004. – Vol. 11, issue 1. – P. 111-121.
111. Hallett, R. Food allergies and kissing [Text] / R. Hallett, L. A. D. Haapanen, S. S. Teuber // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 1833-1834.
112. Hamid, Q. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis [Text] / Q. Hamid, M. Boguniewicz, D. Y. Leung // J. Clin. Invest. – 1994. – Vol. 94. – P.870–875.
113. Hoffmann-Sommergruber, K. The SAFE project: “plant food allergies: field to table strategies for reducing their incidence in Europe” an EC-funded study [Text] / K. Hoffmann-Sommergruber and the SAFE consortium // Allergy. – 2005. – Vol. 60. – P. 436-442.
114. Hoffmann-Sommergruber, K. Pathogenesis-related (PR) proteins identified as allergens [Text] / K. Hoffmann-Sommergruber // Biochem. Soc. Trans. – 2002. – Vol. 30. – P. 930-935.
115. How far can we simplify in vitro diagnostics for Fagales tree pollen allergy? A study with three whole pollen extracts and purified natural and recombinant allergens [Text] / R. van Ree [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 1999. – Vol. 29. – P. 848-855.

116. Hsieh, L. Characterization of apple 18 and 31 kD allergens by microsequencing and evaluation of their content during storage and ripening [Text] / L. Hsieh, M. Moos, Y. Lin // J. Allergy Clin. Immunol. – 1995. – Vol. 96. – P. 960-970.
117. Humières, J. EU Regulation: What's new in terms of labelling of food allergens? [Text] / J. Humières, J. M. Wal // Allergy. – 2004. – Vol. 59. – P. 1259-1261.
118. Hyson, A. Comprehensive Review of Apples and Apple Components and Their Relationship to Human Health Dianne [Text] / A. Hyson // Adv Nutr. – 2011. – Vol. 2, № 5. – P. 408–420.
119. ICON: food allergy [Text] / A. W. Burks [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 129, № 4. – P. 906-920.
120. Identification of epicatechin as one of the key bioactive constituents of polyphenol-enriched extracts that demonstrate an anti-allergic effect in a murine model of food allergy [Text] / A. Singh [et al.] // Br. J. Nutr. – 2014. – Vol. 112, № 3. – P. 358-368.
121. Identification of low allergenic apple cultivars using skin prick tests and oral food challenges [Text] / B. J. Vlieg-Boerstra [et al.] // Allergy. – 2011. – Vol. 66, № 4. – P. 491-498.
122. IgE binding to a new cross-reactive structure: a 35 kDa protein in birch pollen, exotic fruit and other plant foods [Text] / A. Wellhausen [et al.] // Z. Ernährungswiss. – 1996. – Vol. 35. – P. 348-355.
123. IgE cross-reactivity between birch pollen, mugwort pollen and celery is due to at least three distinct cross-reacting allergens: immunoblot investigation of the birch-mugwort-celery syndrome [Text] / L. Bauer [et al.] // Clin Exp Allergy. – 1996. – Vol. 26. – P. 1161-1170.
124. IgE to Bet v 1 and profilin: cross-reactivity patterns and clinical relevance [Text] / M. Wensing [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2002. – Vol. 110. – P.435-442.

125. IL-3, IL-5, granulocyte–macrophage colony- stimulating factor receptor α -subunit, and common β -subunit expression by peripheral leukocytes and blood dendritic cells [Text] / T. Yamada [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1998. – Vol. 101. – P. 677–682.
126. IL-31 significantly correlates with disease activity and Th2 cytokine levels in children with atopic dermatitis [Text] / U. Raap [et al.] // J. Pediatr. Allergy Immunol. – 2012. – Vol. 3. – P. 285-288.
127. IL-4 and IL-5 map to human chromosome 5 in a region encoding growth factors and receptors and are deleted in myeloid leukemia with a del(5q) [Text] / M. M. Le Beau [et al.] // Blood. – 1988. – Vol. 73. – P. 647–650.
128. IL-4 Gene Polymorphism May Contribute to an Increased Risk of Atopic Dermatitis in Children [Text] / H. Shang [et al.] // Dis Markers. – 2016. – Vol. 10.1155. – 10.21942.
129. Immunoglobulin E, interleukin-18 and interleukin-12 in patients with atopic dermatitis: correlation with disease activity [Text] / K. Zedan [et al.] // J. Clin. Diagn. Res. – 2015. – Vol. 9, № 4. – P. 1-5.
130. In vivo assessment with prick-to-prick testing and double-blind, placebo-controlled food challenge of allergenicity of apple cultivars. Bolhaar ST(1) [Text] / W. E. van de Weg [et al.] // Allergy Clin Immunol. – 2005. – Vol. 116, № 5. – P. 1080-1086.
131. Influence of polyphenolic content on the in vitro allergenicity of old and new apple cultivars: A pilot study [Text] / J. Kschonsek [et al.] // Nutrition. – 2019. – Vol. 58, – P. 30-35.
132. Information provision for allergic consumers — where are we going with food allergen labeling? [Text] / E. N. C. Mills [et al.] // Allergy. – 2004. – Vol. 59. – P. 1262-1268.
133. Inhibitory effect of polyphenol-enriched apple extracts on mast cell degranulation in vitro targeting the binding between IgE and FcepsilonRI [Text] /

- T. Tokura [et al.] // *Biosci Biotechnol Biochem.* – 2005. – Vol. 69, № 10. – P. 1974-1977.
134. Interleukin 5 is protective during sepsis in an eosinophil-independent manner [Text] / S. Linch [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186. – P. 246–254.
 135. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis [Text] / M. Suárez-Fariñas [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 132, issue 2. – P. 361-370.
 136. Investigation of the stability of apple allergen extracts [Text] / O. Rudeschko [et al.] // *Allergy.* – 1995. – Vol. 50. – P. 575-580.
 137. Isolation and characterisation of 18 kD major apple allergen and comparison with the major birch pollen allergen (Bet v 1) [Text] / S. Vieths [et al.] // *Allergy.* – 1995. – Vol. 50. – P. 421-430.
 138. Isolation of a cDNA encoding a 31-kDa, pathogenesis-related 5/thaumatin-like (PR5/TL) protein abundantly expressed in apple fruit (*Malus domestica* cv. Fuji) [Text] / D. H. Oh [et al.] // *Biosci Biotechnol Biochem.* – 2000. – Vol. 64. – P. 355-362.
 139. Johansson-Lindbom, B. Germinal center B cells constitute a predominant physiological source of IL-4: implication for Th2 development in vivo [Text] / B. Johansson-Lindbom, C.A. Borrebaeck // *J Immunol.* – 2002. – Vol. 168. – P. 3165–3172.
 140. Kawaguchi, H. *Malassezia* and atopic dermatitis [Text] / H. Kawaguchi, K. Akiyama // *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi.* – 2003. – Vol. 44, № 2. – P. 65-69.
 141. Kiewning, D. Effects of long-term storage on Mal d 1 contents of four apple cultivars with initial low Mal d 1 contents [Text] / D. Kiewning, M. Schmitz-Eiberger // *J. Sci. Food. Agric.* – 2014. – Vol. 94. – P. 798-802.
 142. Kimura, M. Ovalbumin-induced IL-4, IL-5 and IFN-gamma production in infants with atopic dermatitis [Text] / M. Kimura, M. Obi // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2005. – Vol. 137, № 2. – P. 134-140.

143. Kimura, M. Japanese cedar-pollen-specific IL-5 production in infants with atopic dermatitis [Text] / M. Kimura, M. Obi, M. Saito // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2004. – Vol. 135, № 4. – P. 343-347.
144. Klose, C. S. Innate cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis [Text] / C. S. Klose, D. Artis // *Nat. Immunol.* – 2016. – Vol.17, № 7. – P. 765–774.
145. Kondo, S. Reduction of serum interleukin-5 levels reflect clinical improvement in patients with atopic dermatitis [Text] / S. Kondo, H. Yazawa, K. Jimbow // *J. Dermatol.* – 2001. – Vol. 28, № 5. – P. 237-243.
146. Kootstra, H. Assessment of the reduced allergenic properties of the Santana apple [Text] / H. Kootstra, B. Vlieg-Boerstra, A. Dubois // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2007. – Vol.99. – P. 522-525.
147. Košnik, M. Are there regional differences in diagnostic tests accuracy for oral allergy syndrome? [Text] / M. Košnik, S. Ulčar-Kostič, M. Silar // *Allergy.* – 2004. – Vol. 59. – P. 888.
148. Kouro, T. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy [Text] / T. Kouro, K. Takatsu // *Int. Immunol.* – 2009. – Vol. 21. – P. 1303–1309.
149. Lahti, A. Allergy to birch pollen and apple, and cross-reactivity of the allergens studied with the RAST [Text] / A. Lahti, F. Björkstén, M. Hannuksela // *Allergy.* – 1980. – Vol. 35. – P. 297-300.
150. Lewenstein, H. Hypersensitivity to foods among birch pollen-allergic patients [Text] / H. Lewenstein, N. E. Eriksson // *Allergy.* – 1983. – Vol. 38. – P. 577-587.
151. Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion [Text] / R. Asero [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2000. – Vol. 122. – P. 20-32.
152. Lipid transfer proteins as potential plantpanallergens: cross-reactivity among proteins of *Artemisia* pollen, *Castanea* nut and *Rosaceae* fruits, with

- different IgE-binding capacities [Text] / A. Diaz-Perales [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2000. – Vol. 30. – P. 1403-1410.
153. Lipid-transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy [Text] / R. Sanchez-Monge [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 1999. – Vol. 103. – P. 514-519.
 154. Lloyd, C. M. Functions of T cells in asthma: more than just T(H)2 cells [Text] / C. M. Lloyd, E. M. Hessel // Nat. Rev. Immunol. – 2010. – Vol. 10, № 12. – P. 838–848.
 155. Localisation and distribution of the major allergens in apple fruits [Text] / G. Marzban [et al.] // Plant Science. – 2005. – Vol. 169. – P. 387-394.
 156. Loh, W. The Epidemiology of Food Allergy in the Global Context [Text] / W. Loh, M. L. K. Tang // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2018. – Vol. 15. – P. 2043.
 157. Lol p XI, a new major grass pollen allergen, is a member of a family of soybean trypsin inhibitor-related proteins [Text] / R. van Ree [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1995. – Vol. 95. – P. 970-978.
 158. Mahesh, P. A. Prevalence of food sensitization and probable food allergy among adults in India: the EuroPrevall INCO study [Text] / P. A. Mahesh [et al.] // Allergy. – 2006. – Vol. 71. – P. 1010-1019
 159. Malassezia spp.-specific immunoglobulin E level is a marker for severity of atopic dermatitis in adults [Text] / M. Glatz [et al.] // Acta Derm Venereol. – 2015. – Vol. 95, № 2. – P. 191-196.
 160. Mapping of Malus domestica allergens by 2-D electrophoresis and IgE-reactivity [Text] / A. Herndl [et al.] // Electrophoresis. – 2007. – Vol. 28. – P. 437-448.
 161. Mari, A. Fagales pollen sensitization in a birch-free area: a respiratory cohort survey using Fagales pollen extracts and birch recombinant allergens (rBet v 1, rBet v 2, rDet v 4) [Text] / A. Mari, M. Wallner, F. Ferreira // Clin. Exp. Allergy. – 2003. – Vol. 33. – P. 1419-1428.

162. Mari, A. Multiple pollen sensitization: a molecular approach to the diagnosis [Text] / A. Mari // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2001. – Vol. 125. – P. 57-65.
163. Matsumoto, T. Markedly high eosinophilia and an elevated serum IL-5 level in an infant with cow milk allergy [Text] / T. Matsumoto, Y. Goto, T. Miike // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 1999. – Vol. 82, № 3. – P. 253-256.
164. Matsunaga, M. C. IL-4 and IL-13 Inhibition in Atopic Dermatitis [Text] / M. C. Matsunaga, P. S. Yamauchi // *J. Drugs Dermatol.* – 2016. – Vol. 15, № 8. – P. 925-929.
165. Maturity and storage influence on the apple (*Malus domestica*) allergen Mal d 3, a nonspecific lipid transfer protein [Text] / A. I. Sancho [et al.] // *J Agric Food Chem.* – 2006. – Vol. 54, № 14. – P. 5098-5104.
166. Measurement of lipid transfer protein in 88 apple cultivars [Text] / R. van Ree [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2008. – Vol. 146, № 1. – P. 19-26
167. Medium-dose ultraviolet A1 phototherapy improves SCORAD index and increases mRNA expression of interleukin-4 without direct effect on human β defensin-1, interleukin-10, and interleukin-31 [Text] / J. Bogaczewicz [et al.] // *J. Dermatol.* – 2016. – Vol. 55. – P. 380-385.
168. Medium-dose ultraviolet A1 phototherapy and mRNA expression of TSLP, TARC, IL-5, and IL-13 in acute skin lesions in atopic dermatitis [Text] / J. Bogaczewicz [et al.] // *Int. J. Dermatol.* – 2016. – Vol. 55, № 8. – P. 856-863.
169. Mellon, M. B. Mast cell alpha-chymase reduces IgE recognition of birch pollen profilin by cleaving antibody-binding epitopes [Text] / M. B. Mellon, B. T. Fratzk, K. C. Fang // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 168. – P. 290-297.
170. Midoro-Horiuti, T. Pathogenesis-related proteins of plants as allergens [Text] / T. Midoro-Horiuti, E. G. Brooks, R. M. Goldblum // *Ann Allergy Astma Immunol.* – 2001. – Vol. 87. – P. 261-271.

171. Mohajeri, S. Review of evidence for dietary influences on atopic dermatitis [Text] / S. Mohajeri, S. A. Newman // *Skin Therapy Lett.* – 2014. – Vol. 19. – P. 5-7.
172. Molecular and structural analysis of a continuous birch profilin epitope defined by a monoclonal antibody [Text] / P. Wiedemann [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P. 29915-29921.
173. Molecular characterization of Api g 1, the major allergen of celery (*Apium graveolens*), and its immunological and structural relationships to a group of 17-kDa tree pollen allergens [Text] / H. Breiteneder [et al.] // *Eur. J. Biochem.* – 1995. – Vol. 233. – P. 484-489.
174. Molecular characterization of Dau c 1, the Bet v 1 homologous protein from carrot and its cross-reactivity with Bet v 1 and Api g 1 [Text] / K. Hoffmann-Sommergruber [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 1999. – Vol. 29. – P. 840-847.
175. Molecular cloning, expression and characterization of Pru a 1, the major cherry allergen [Text] / S. Scheurer [et al.] // *Mol. Immunol.* – 1997. – Vol. 34. – P. 619-629.
176. Neis, Mark M. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis [Text] / M. M. Neis, B. Peters, A. Dreuw // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 108. – P. 930-937.
177. Old Apple (*Malus domestica* L. Borkh) Varieties with Hypoallergenic Properties: An Integrated Approach for Studying Apple Allergenicity [Text] / M. Vegro [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2016. – Vol. 64, № 48. – P. 9224-9236.
178. Optimized allergen extracts and recombinant allergens in diagnostic applications [Text] / S. Vieths [et al.] // *Allergy.* – 2001. – Vol. 56. – P. 78-82.
179. Paštar, Z. Advers reactions to food and clinical expressions of food allergy [Text] / Z. Paštar, J. Lipozenčić // *Skinmed.* – 2006. – Vol. 5. – P. 119-125.

180. Patterns of reactivity to lipid transfer proteins of plant foods and *Artemisia* pollen: an in vivo study [Text] / F. J. Garcia-Selles [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2002. – Vol. 128. – P. 115-122.
181. Phenylcoumaran benzylic ether and isoflavonoid reductases are a new class of cross-reactive allergens in birch pollen, fruits and vegetables [Text] / F. Karamloo [et al.] // *Eur. J. Biochem.* – 2001. – Vol. 268. – P. 5310-5320.
182. Plant-based heterologous expression of Mal d 2, a thaumatin-like protein and allergen of apple (*Malus domestica*), and its characterization as an antifungal protein [Text] / M. Krebitz [et al.] // *J. Mol. Biol.* – 2003. – Vol. 329. – P. 721-730.
183. *Platanus acerifolia* pollinosis and food allergy [Text] / E. Enrique [et al.] // *Allergy.* – 2002. – Vol. 57. – P. 351-356.
184. Plaut, M. Mast cell lines produce lymphokines in response to cross-linkage of Fc epsilon RI or to calcium ionophores [Text] / M. Plaut, J. H. Pierce, C. J. Watson // *Nature.* – 1989. – Vol. 339, № 6219. – P. 64–67.
185. Pollen-related food allergy: cloning and immunological analysis of isoforms and mutants of Mal d 1, the major apple allergen, and Bet v 1, the major birch pollen allergen [Text] / D. Y. Son [et al.] // *Eur. J. Nutr.* – 1999. – Vol. 38. – P. 201-215.
186. Prevalence of food sensitization and probable food allergy among adults in India: the EuroPrevall INCO study [Text] / P. A. Mahesh [et al.] // *Allergy.* – 2016. – Vol. 71. – P. 1010-1019.
187. Pyr c 1 the major allergen from pear (*Pyrus communis*), is a new member of the Bet v 1 allergen family [Text] / F. Karamloo [et al.] // *J. Chromatogr. B Biomed. Sci Appl.* – 2001. – Vol. 25. – P. 281-293.
188. Quantitative IgE inhibition experiments with purified recombinant allergens indicate pollen-derived allergens as the sensitizing agents responsible for many forms of plant food allergy [Text] / L. Kazemi-Shirazi [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2000. – Vol. 105. – P. 116-125.

189. Reactivity to potential cross-reactive foods in fruit-allergic patients: implications for prescribing food avoidance [Text] / J. F. Crespo [et al.] // *Allergy*. – 2002. – Vol. 57. – P. 946-949.
190. Recombinant allergens Pru av 1 and Pru av 4 and a newly identified lipid transfer protein in the in vitro diagnosis of cherry allergy [Text] / S. Scheurer [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 107. – P. 724-731.
191. Recombinant marker allergens: diagnostic gatekeepers for the treatment of allergy [Text] / L. Kazemi-Shirazi [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2002. – Vol. 127. – P. 259-268.
192. Rindsjo, E. Mechanisms of IgE-mediated allergy [Text] / E. Rindsjo, A. Scheynius // *Experimental cell research*. – 2010. – Vol. 316. – P. 1384–1389.
193. Role of nuclear factor of activated T cells (NFAT) in the expression of interleukin-5 and other cytokines involved in the regulation of hemopoietic cells [Text] / M. L. De Boer // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 1999. – Vol. 10. – P. 1221-1236.
194. Rossi, R. E. Detention of specific IgE antibodies in the sera of patients allergic to birch pollen using recombinant allergens Bet v 1, Bet v 2, Bet v 4: evaluation of different IgE reactivity profiles [Text] / R. E. Rossi, G. Monasterolo, S. Monasterolo // *Allergy*. – 2003. – Vol. 58. – P. 929-932.
195. Samitas, K. B Cells: From Early Development to Regulating Allergic Diseases [Text] / K. Samitas, J. Lotvall, A. Bossios // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* – 2010. – Vol. 58. – P. 209–225.
196. Schmitt, J. What are the best outcome measurements for atopic eczema A systematic review [Text] / J. Schmitt, S. Langan, C. H. Williams // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 120, № 6. – P. 1389-1398.
197. Search for low-allergenic apple cultivars for birch-pollen-allergic patients: is there a correlation between in vitro assays and patient response [Text] / R. Asero [et al.] // *Allergy Clin Immunol.* – 2006. – Vol. 38, № 3. – P. 94-98.
198. Seasonal variation in food allergy to apple [Text] / K. Skamstrup Hansen [et al.] // *J. Chromatogr B Biomed Sci Appl.* – 2001. – Vol. 756. – P. 19-32.

199. Sekerkova, A. Detection of Bet v 1, Bet v 2 and Bet v 4 specific IgE antibodies in the sera of children and adult patients allergic to birch pollen: evaluation of different IgE reactivity profiles depending on age and local sensitization [Text] / A. Sekerkova, M. Polackova // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 154. – P. 278-285.
200. Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: mimickers of allergy [Text] / D. Ebo [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2004. – Vol. 34. – P. 137-144.
201. Serum Cytokine Profiles in Infants with Atopic Dermatitis [Text] / A. Gürkan [et al.] // *Acta Dermatovenereol Croat.* – 2016. – Vol. 24, № 4. – P. 268-273.
202. Serum levels of interleukin 4 and soluble CD23 in children with allergic disorders [Text] / Y. Ohshima [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 1995. – Vol. 154, issue 9. – P. 723-728.
203. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis [Text] / R. Chopra [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2017. – Vol. 177, № 5. – P.1316-1321.
204. Sicherer, S. H. Clinical implications of cross-reactive food allergens [Text] / S. H. Sicherer // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 108. – P. 881-890.
205. Sicherer, S. H. Epidemiology of food allergy [Text] / S. H. Sicherer // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2014. – Vol. 127. – P. 594-602.
206. Silencing the major the apple allergen Mal d 1 by using the RNA interference approach [Text] / L. J. M. J Gilissen [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 115. – P. 364-369.
207. Silverberg, J. Atopic dermatitis treatment: Current state of the art and emerging therapies [Text] / J. Silverberg // *Allergy Asthma Proc.* – 2017. – Vol. 38, issue 4. – P. 243-249.

208. Simon, D. New drug targets in atopic dermatitis [Text] / D. Simon, H. U. Simon // Chem Immunol Allergy. – 2012. – Vol. 96. – P. 126-131.
209. Skin colonization by super antigen-producing *Staphylococcus aureus* in Egyptian patients with atopic dermatitis and its relation to disease severity and seruminterleukin-4 level [Text] / Y. A. Nada [et al.] // J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 14. – P. 29-33.
210. *Solanum tuberosum* L. cv Jayoung Epidermis Extract Inhibits Mite Antigen-Induced Atopic Dermatitis in NC/Nga Mice by Regulating the Th1/Th2 Balance and Expression of Filaggrin [Text] / G. Yang [et al.] // J. Med. Food. – 2015. – Vol. 18, № 9. – P.1013-1021.
211. Spergel, J. M. Atopic dermatitis and the atopic march [Text] / J. M. Spergel, A. S. Paller // Eur. J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 69. – P. 17–27.
212. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods — position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology [Text] / C. Bindslev-Jensen [et al.] // Allergy. – 2004. – Vol. 59. – P. 690-697.
213. Structural aspects of cross-reactivity and its relation to antibody affinity [Text] / R. C. Aalberse [et al.] // Allergy. – 2001. – Vol. 56. – P. 27-29.
214. Sullivan, M. Current and emerging concepts in atopic dermatitis pathogenesis [Text] / M. Sullivan, N. B. Silverberg // Clin. Dermatol. – 2017. – Vol. 35. – P. 349-353.
215. Takatsu, K. Interleukin-5 and IL-5 receptor in health and diseases [Text] / K. Takatsu // Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci. – 2011. – Vol. 87, № 8. – P. 463-485.
216. Takatsu, K. T cell-replacing factor (TRF)/interleukin 5 (IL-5): molecular and functional properties [Text] / K. Takatsu, A. Tominaga, N. Harada // Immunol. Rev. – 1988. – Vol. 102. – P.107–135.

217. Tang, M. IL-4 and interferon-gamma production in children with atopic disease [Text] / M. Tang, A. Kemp, G. Varigos // Clin. Exp. Immunol. – 1993. – Vol. 92. – P. 120-124.
218. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease [Text] / N. A. Gandhi [et al.] // Nat Rev Drug Discov. – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 35-50.
219. The dynamic change of cytokines associated with the speccificimmunotherapy and its clinical significance [Text] / A. W. Lu [et al.] // Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. – 2016. – Vol. 30, issue12. – P. 955-959.
220. The effect of hypoallergenic diagnostic diet in adolescents and adult patients suffering from atopic dermatitis [Text] / J. Celakovská [et al.] // Indian J. Dermatol. – 2012. – Vol. 57, № 6. – P. 428-433.
221. The Incidence of Delayed-Type Hypersensitivity Reactions to Apples Among Patients Allergic to Birch Pollen [Text] / A. Wagner [et al.] // Allergy Asthma Immunol Res. – 2018. – Vol. 10, № 4. – P. 420-424.
222. The maize major allergen, which is responsible for food-induced allergic reaction, is a lipid transfer protein [Text] / E. A. Pastorello [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 106. – P. 744-751.
223. The major allergen of peach (*Prunus persica*) is a lipid transfer protein [Text] / E. A. Pastorello [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1999. – Vol. 103. – P. 520-526.
224. The oral allergy syndrome [Text] / C. Ortolani [et al.] // Ann. Allergy. – 1988. – Vol. 61. – P. 47-52.
225. The plasma gelsolin levels in atopic dermatitis: Effect of atopy and disease severity [Text] / H. Eke Gungor [et al.] // Allergol Immunopathol (Madr). – 2016. – Vol. 44, № 3. – P. 221-225.
226. The promoter of an apple Ypr10 gene, encoding the major allergen Mal d 1, is stress – and pathogen-inducible [Text] / H. Pühlinger [et al.] // Plant Science. – 2000. – Vol. 152. – P. 35-50.

227. The relationship between severity of disease and vitamin D levels in children with atopic dermatitis [Text] / O. Su [et al.] // *Onsun Postepy Dermatol Alergol.* – 2017. – Vol. 34, № 3. – P. 224-227.
228. Tobita, K. Anti-allergic effects of *Lactobacillus crispatus* KT-11 strain on ovalbumin-sensitized BALB/c mice [Text] / K. Tobita, H. Yanaka, H. Otani // *Anim. Sci J.* – 2010. – Vol. 81, № 6. – P. 699-705.
229. Tolerance and growth in children with cow's milk allergy fed a thickened extensively hydrolyzed casein-based formula [Text] / C. Dupont [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2016. – № 16. – P. 96.
230. Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis [Text] / J. C. Nussbaum [et al.] // *Nature.* – 2013. – Vol. 502, № 7470. – P. 245-248.
231. Ulčar-Kostič, S. Diagnostic of crossreactivity between birch pollen and apple with recombinant allergens [Text] / S. Ulčar-Kostič, M. Košnik, M. Silar // *Allergy : Abstract of the 20th Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology*). – Berlin, 2001. – Vol. 56. – P. 212.
232. Valenta, R. Type 1 allergic reactions to plant-derived food: a consequence of primary sensitization to pollen allergens [Text] / R. Valenta, D. Kraft // *J Allergy Clin Immunol.* – 1996. – Vol. 97. – P. 893-895.
233. van Ree, R. Carbohydrate epitopes and their relevance for the diagnosis and treatment of allergic diseases [Text] / R. van Ree // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2002. – Vol. 129. – P. 189-197.
234. Vieths, S. Characterization of the 18-kDa apple allergen by two-dimensional immunoblotting and microsequencing [Text] / S. Vieths, B. Schöning, A. Petersen // *Int Arch Allergy Immunol.* – 1994. – Vol. 104. – P. 399-404.
235. Vieths, S. Occurrence of IgE binding allergens during ripening of apple fruits [Text] / S. Vieths, B. Schöning, A. Jankiewicz // *Food Agric Immunol.* – 1993. – Vol. 5. – P. 93-105.
236. Where to prick the apple for skin testing? [Text] / B. J. Vlieg-Boerstra [et al.] // *J. Allergy.* – 2013. – Vol. 68. – P. 1196-1198.

237. Wüthrich, B. Oral allergy syndrome to apple after a lover's kiss [Text] / B. Wüthrich // *Allergy*. – 1997. – Vol. 52. – P. 235-236.
238. Xiong, H. What is Unique About the IgE Response? [Text] / H. Xiong [et al.] // *Advances in Immunology*. – 2012. – Vol. 116. – P. 113-141.
239. Yagami, T. Allergies to cross-reactive plant proteins. Latex-fruit syndrome is comparable with pollen-food allergy syndrome [Text] / T. Yagami // *Int Arch Allergy Immunol*. – 2002. – Vol. 56. – P. 271-279.