

Сновская Марина Андреевна

Иммунные маркеры эффективности аллерген-специфической  
иммунотерапии у детей с перекрестной аллергией

14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология

14.03.10 - клиническая лабораторная диагностика

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва

2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении  
«Научный центр здоровья детей»

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Намазова-Баранова  
Лейла Сеймуровна.

доктор медицинских наук Семикина Елена Леонидовна

**Официальные оппоненты:**

Ненашева Наталья Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ДПО  
«Российская академия последиplomного образования» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, профессор кафедры клинической аллергологии

Резников Юрий Петрович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Центральная  
клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента  
Российской Федерации, консультант-иммунолог

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования «Московский государственный медико-  
стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «28» октября 2015 г. в 14-00 часов на заседании  
диссертационного совета Д 208.017.01 на базе ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»  
ФМБА России по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, дом 24, корпус 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦ Институт  
иммунологии» ФМБА и на сайте <http://nrcii.ru/dissertacionnyj-sovet/>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор биологических наук

Г.О. Гудима

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ:

### **Актуальность проблемы:**

Прогрессирующий рост частоты аллергических болезней в последние десятилетия по всему миру, в том числе в России, определяют актуальность поиска эффективной их диагностики и терапии (Хаитов Р.М., 2012, Almqvist С., 2004, Доклад ВОЗ “Хронические неинфекционные заболевания”, 2011). В первую очередь, это касается детского населения, поскольку с возрастом у ребенка спектр сенсibilизации расширяется, а лечение (прежде всего аллерген-специфическая иммунотерапия) более эффективно при моновалентной сенсibilизации, чем при поливалентной («Европейская декларация по иммунотерапии» Генеральная ассамблея европейской академии аллергии и клинической иммунологии - ЕААСI, 2011).

Единственным патогенетическим подходом к лечению атопии является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), которая позволяет достичь толерантности к причинно-значимым аллергенам. Для подбора схем АСИТ особенно важным является точное выявление аллергенов, вызвавших сенсibilизацию у пациента. При использовании правильно подобранных аллергенов АСИТ способствует уменьшению клинических симптомов аллергии, а также уменьшению содержания специфических IgE в сыворотке крови (Kulis M., 2010).

Необходимость выбора лечебной тактики для пациентов с атопией определила поиск критериев назначения АСИТ, выбора компонентов лечебного препарата, способа его введения, оценки эффективности и безопасности терапии и определения прогноза. Вместе с тем, у большинства пациентов с аллергией выявляется сенсibilизация к нескольким антигенам, в том числе перекрестная аллергия, при которой выявление причинно-значимого фактора существенно затруднено. Так у 40-70% больных поллинозом выявляются аллергические реакции на пищевые продукты растительного происхождения, клинически выражающиеся широким спектром проявлений: от легкого ринита до тяжелой анафилаксии (Osterballe M, 2005, Ghunaim N, 2005).

Кожное тестирование не всегда может установить весь спектр аллергенов, ответственных за развитие симптомов, вследствие наличия как ложноотрицательных результатов (вследствие низкой кожной чувствительности, нестандартизованных и/или нестабильных коммерческих аллергенных экстрактов), так и ложноположительных данных, связанных с явлением перекрестной реактивности (Gold M.S., 2005). Альтернативой кожным тестам может быть применение методов лабораторной

диагностики, позволяющих с большой точностью и надежностью определять уровень циркулирующих IgE-антител.

Вышесказанное определило необходимость проведения длительного проспективного исследования по изучению влияния аллерген-специфической иммунотерапии на течение поллиноза у детей с перекрестной реактивностью на различные растительные аллергены, роли сенсibilизации пациентов к минорным аллергенам в эффективности терапии, а также проведения исследования с целью разработки новых подходов и алгоритмов лабораторной диагностики аллергии.

### **Цель работы:**

Оценить эффективность проводимой аллерген-специфической иммунотерапии у детей с перекрестной аллергией с определением наиболее значимых прогностических показателей и оптимизировать методы лабораторной диагностики.

### **Задачи исследования:**

1. Определить значимость применения параметра концентрация общего IgE в сыворотке крови при диагностике atopических болезней и определить диапазоны референсных значений данного параметра для детей российской популяции различных возрастных групп методом UniCAP Systems при atopии.
2. Проанализировать взаимосвязь развития антительного ответа на аллергены растительного происхождения и разработать метод скринингового аллeрготестирования для пациентов с поллинозом, обусловленным пыльцевыми аллeргенами березы.
3. Определить профили сенсibilизации к аллeргенам пыльцы березы детей, проживающих в средней полосе России с применением компонент-разделенной диагностики и оценить их значимость для выбора терапии.
4. Дать сравнительную характеристику влияния различного числа курсов АСИТ для детей с перекрестной аллергией.
5. Оценить роль аллeрген-компонентной диагностики в качестве инструмента определения лечебной тактики для пациентов с перекрестной аллергией.

### **Научная новизна**

1. Впервые предложена комплексная (качественная и количественная) оценка взаимосвязи антительного ответа на перекрестно-реактивные аллeргены у пациентов с

поллинозом, на основании чего разработан подход к оптимизации диагностики atopических болезней.

2. Работа позволила существенно уточнить референсные значения параметра концентрация общего IgE и оценить его диагностическую значимость для детей различных возрастов, включая детей первых месяцев жизни.

3. Выделены и охарактеризованы профили сенсибилизации к пыльцевым аллергенам березы детей российской популяции. Показано наличие сочетанной сенсибилизации к минорным аллергенам пыльцы березы в различных комбинациях у 30% пациентов.

4. Введен дифференцированный подход к назначению АСИТ и усовершенствована тактика лечения детей с поллинозом на основании результатов проведенного проспективного исследования.

5. Показана высокая эффективность экстракта аллергенов пыльцы березы для лечения поллиноза у детей средней полосы России, в том числе при перекрестной аллергии с пищевыми продуктами растительного происхождения.

### **Теоретическая значимость**

1. Доказано наличие зависимости исходов аллерген-специфической иммунотерапии от профиля сенсибилизации пациентов: выявление у пациента IgE-антител к минорным аллергенам (Bet v 2, Bet v4, Bet v6) на фоне сенсибилизации к главному аллергену пыльцы березы ассоциировано с низкой эффективностью проводимой иммунотерапии и риском усиления симптомов atopической болезни,

2. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования: методы оценки уровня аллерген-специфических IgE и общего уровня IgE-антител в сыворотке крови, в комплексе с оценкой клинической состояния пациентов,

3. Изложены данные о том, что у детей с поллинозом, обусловленным пыльцой березы, ведущая роль в сенсибилизации принадлежит белку rBet v1, однако у 30% пациентов также имеется сенсибилизация к минорным аллергенам березы, играющая роль в расшифровке патогенеза перекрестной сенсибилизации и определения терапевтического подхода,

4. Раскрыто несоответствие между антительным ответом к главному аллергену лещины (Cor a1) и к цельному экстракту аллергенов лещины: наличие sIgE к Cor a1 отражает перекрестную реактивность с аллергенами березы, и в меньшей степени истинную сенсибилизацию к аллергенам лещины,

5. Изучена динамика концентрации общего IgE зависимости от возраста пациентов и показано, что у детей с аллергией в возрасте старше двух лет отсутствует нормальная возрастная динамика, а референсные значения требуют изменения,

6. Проведена модернизация существующего алгоритма диагностики атопии и отбора пациентов для последующего назначения им АСИТ на основании внедрения компонент-резделенной диагностики.

### **Научно-практическая значимость:**

1. Впервые представлены данные о распространенности, иммунопатогенезе перекрестной аллергии, установлены наиболее значимые сенсибилизирующие агенты,

2. Разработана оптимизированная методика диагностики атопии у детей, предложены уточненные референсные значения параметра общая концентрация IgE-антител для детей разных возрастных диапазонов, включая период первого года жизни

3. Создан новый алгоритм диагностики атопии на основе применения скринингового набора специфических IgE-антител к перекрестно реагирующим причинно-значимым аллергенам,

4. Определены перспективы практического использования разработанных референсных значений и предложенного метода оценки спектра сенсибилизации пациентов с поллинозом,

5. Представлены рекомендации для выбора тактики лечения пациентов с перекрестной аллергией на основании применения компонент-разделенной аллергодиагностики для определения показаний проведения АСИТ, прогнозирования и оценки ее эффективности.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Тест по определению общей концентрации IgE-антител высокоспецифичен для пациентов всех возрастов с подозрением на аллергию, однако, чувствительность теста значительно зависит от возраста пациента: она наибольшая для детей младше 1 года, а для детей старше 1 года чувствительность теста низкая. Рекомендовано снижение референсной границы на 12-29% в зависимости от возрастной группы.

2. У более 95% детей с атопией, обусловленной аллергенами пыльцы березы, имеются sIgE-антитела к аллергенам ольхи, лещины, яблока, персика, груши, вишни, моркови в различных сочетаниях.

3. Определение концентрации IgE-антител к аллергенам березы может быть использовано для оценки вероятности сенсибилизации к аллергенам родственных

деревьев: ольхи, лещины, дуба. Уровни циркулирующих sIgE-антител к аллергенам березы и дуба являются хорошими прогнозирующими параметрами содержания антител sIgE к пищевым аллергенам растительного происхождения. Концентрация антител sIgE к аллергенам яблока позволяет оценить уровень антител к аллергенам фруктов семейства Розовые, а также моркови.

4. На территории средней полосы России антитела sIgE к главному аллергену пыльцы березы rBet v1 встречаются у 97% детей, сенсibilизированных пылью березы, а у 29,6% детей также имеется сенсibilизация к минорным аллергенам. Выявлено 9 профилей сенсibilизации. Наличие антител sIgE к минорным аллергенам rBet v6, rBet v2, rBet v4 обнаружено у 17%, 10% и 5% пациентов с поллинозом соответственно. Выявление данных антител свидетельствует о перекрестном характере реагирования с аллергенами фруктов семейства Розовые, моркови и отягощает прогноз для пациента.

5. При выявлении у пациента сенсibilизации только к главному аллергену пыльцы березы rBet v1 в 84% случаев ожидается хороший терапевтический эффект АСИТ уже после двух курсов терапии. Выявление у пациента значимых уровней антител sIgE к минорным аллергенам пыльцы березы (rBet v2, Bet v4, Bet v6) сочетается с низким эффектом проводимой АСИТ у детей.

6. Проведение компонент-разделенной диагностики аллергии у детей до начала АСИТ с оценкой спектра сенсibilизирующих агентов (минорных и главных аллергенов) необходимо для разработки критериев подбора терапии и оценки ее эффективности.

### **Апробация и внедрение результатов исследования**

Материалы работы доложены на:

1. Международном симпозиуме «4th International symposium on molecular allergology» (29-31 октября 2010г., Мюнхен, Германия)
2. XV Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (14-17 февраля 2011г., Москва)
3. Европейском конгрессе педиатров «5th Europaediatrics Congress» (23-26 июня 2011г., Вена, Австрия)
4. Всероссийской научно-практической конференции «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (20-22 сентября 2011г., Казань)
5. Международном симпозиуме «Skin Allergy Meeting» (29 ноября – 1 декабря 2012г., Берлин, Германия).

6. XVII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (14-16 февраля, 2014г., Москва).
7. Съезде австрийского общества аллергологов и иммунологов «OEGAI Annual meeting 2014» (6-8 ноября 2014г.)

Соискатель имеет 14 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных для опубликования основных научных результатов диссертаций («Вестник РАМН», «Педиатрическая фармакология», «Вопросы современной педиатрии»), 9 работ опубликовано в материалах всероссийских и международных конференций и конгрессов.

Основные положения диссертационного исследования внедрены в работу отделения инструментальной и лабораторной диагностики консультативно-диагностического центра ФГБНУ НЦЗД.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 179 страницах машинописного текста, содержит 49 таблиц, 43 рисунка; состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, результатов, обсуждения полученных, выводов, списка используемой литературы, включающих 213 источников, из них 21 отечественный и 192 зарубежных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена в отделении инструментальной и лабораторной диагностики (заведующая отделением – к.м.н. О.В. Кожевникова) консультативно-диагностического центра (главный врач – к.м.н. А.К. Геворкян) НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения (директор – член-корр. РАН, Л.С. Намазова-Баранова) ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» (директор - академик РАН, А.А. Баранов).

Ретроспективно были оценены истории болезни 3840 детей, прошедших обследование в различных отделениях Центра, из которых в исследование было включено 1414 детей в возрасте от 2 месяцев до 17 лет 11 месяцев. Основную группу составили 913 детей (средний возраст  $5,1 \pm 4,4$ г.) с отягощенным аллергоанамнезом, симптомами аллергической болезни (атопического дерматита среднетяжелой степени - для детей младше 2х лет, а для детей старше 2х лет – аллергического ринита и наличие



атопического дерматита на первом году жизни), отсутствием хронических и острых инфекционных заболеваний в период наблюдения и обследования. Дети, находящиеся в периоде ремиссии аллергической болезни, составили группу I (N=790), а дети с обострением аллергической болезни были объединены в группу II (N=123). Пациенты на момент обследования не получали ни кортикостероидную, ни аллерген-специфическую иммунотерапию. АСИТ также отсутствовала и в анамнезе пациентов.

Группу сравнения составил 501 здоровый ребенок в возрасте от 2 месяцев до 17 лет 11 месяцев (средний возраст  $6,3 \pm 5,6$  лет), не имеющий отягощенного аллергоанамнеза, клинических проявлений атопии, острых и хронических инфекционных заболеваний. Поводом для их обращения в консультативно-диагностический центр было проведение диспансеризации или вакцинации. Исследование крови входило в план обследования, а оставшаяся кровь была использована в исследовательских целях с письменного разрешения родителей. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

На первом этапе исследования всем детям было проведено определение общего уровня IgE-антител (tIgE) в сыворотке крови. Все дети были разделены на возрастные группы с учетом диапазонов нормальных значений общего уровня IgE-антител (Новик Г.А. 2004).

В связи с особенностями развития иммунной системы пациенты и дети из группы сравнения в возрасте от 1 до 3 лет 11 месяцев включительно были разделены на две подгруппы: [1 год - 1 год 11 месяцев] и [2 года - 3 года 11 месяцев].

На втором этапе исследования были отобраны 475 пациентов с клиническими симптомами сезонной аллергии к пыльце деревьев и наличием сенсibilизации к пищевым продуктам растительного происхождения. Данным пациентам было проведено определение концентрации специфических IgE-антител к цельному экстракту пыльцевых аллергенов березы, а в случае положительного результата (более 0,35 кЕ/л, согласно руководству производителя тест-системы) пациенты были протестированы с расширенной панелью аллергенов деревьев, пищевых продуктов растительного происхождения, а также аллергокомпонентов лещины (rCor a1), персика (r Pru p1), пыльцы березы (rBet v1, rBet v2, rBet v4, rBet v6) (третий этап работы).

На четвертом этапе исследования из группы ранее протестированных широкой панелью аллергенов детей было отобрано 34 пациента в возрасте 5 - 11 лет с диагнозом поллиноз (риноконъюнктивальный синдром), период ремиссии; аллергический персистирующий ринит вне обострения; атопический дерматит (среднетяжелого течения), ремиссия; оральный аллергический синдром. Данным пациентам было

проведено два курса АСИТ с причинно-значимыми пыльцевыми аллергенами (береза, дуб, лещина, ольха) сублингвальным методом.

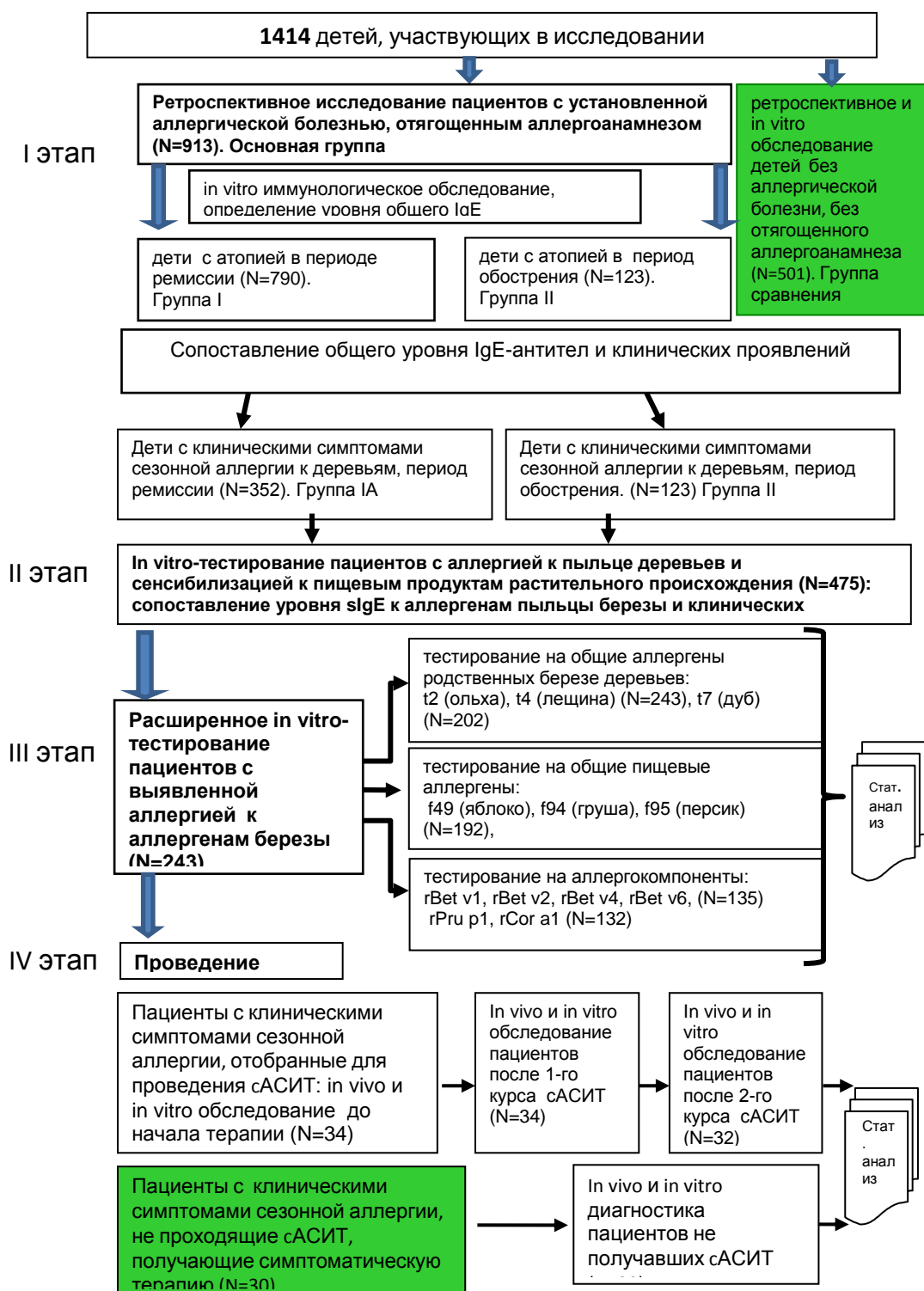


Рис.1. Дизайн исследования.

Использовался водно-солевой экстракт белково-полисахаридных комплексов, выделенных из пыльцы деревьев (ФГУП «НПО «Микроген», Минздравсоцразвития России). После окончания основного курса пациенты получали поддерживающую терапию аллергеном в течение 3,5 месяцев. Повторное определение уровня антител

sIgE к ингаляционным, пищевым аллергенам и аллергокомпонентам rBet v1, rBet v2, rBet v4, rBet v6 проводилось перед началом второго курса АСИТ, а также через год после его окончания. Учет интенсивности симптомов риноконъюнктивита проводили с помощью шкалы RTSS (Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score - шкала суммарной оценки интенсивности симптомов риноконъюнктивита). Для учета потребности пациентов в симптоматических препаратах в период цветения деревьев использовалась шкала RMS (Rescue Medication Score).

Иммунологическое обследование проводилось методом непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP250 (UniCAP System, Thermo Fisher Scientific, ранее Phadia AB). Порог чувствительности анализатора ImmunoCAP250 составляет 0,01 кЕ/л, референсное значение - граница (cut-off point) - для специфических IgE-антител является равным 0,35 кЕ/л, согласно инструкции производителя тест-системы. Также в интерпретации результатов лабораторной диагностики использовалось разделение на классы сенсibilизации полученных значений концентраций sIgE-антител: при концентрации 0,01-0,34 кЕ/л уровень антител sIgE считается диагностически незначимым (0 класс); при концентрации антител, равной 0,35-0,69 кЕ/л, уровень антител соответствует слабой сенсibilизации (I-класс сенсibilизации); при концентрации антител 0,70-3,49 кЕ/л сенсibilизация пациента считается умеренной (II-класс); концентрация антител 3,5-17,49 кЕ/л соответствует среднему уровню сенсibilизации (III-класс), 17,5-49,9 кЕ/л – высокому уровню (IV-класс), 50,0-99,90 кЕ/л – очень высокому уровню (V-класс), более 100 кЕ/л – предельно высокому уровню сенсibilизации (VI-класс).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета Statistica Stat Soft Version 8, пакета MedCalc Soft, программы Microsoft Office Excel методами непараметрического анализа, корреляционного анализа, метода множественного регрессионного анализа, проведения ROC-анализа. Для описания данных в случае нормального распределения изучаемых признаков применялись их средние значения и стандартные отклонения, оценка различий в этих группах проводилась на основании параметрических критериев t-Student, метод  $\chi^2$ , различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для данных, не имеющих нормального распределения, центральные тенденции и дисперсии количественных признаков описывались медианой и интерквартильным размахом. Оценка различий в изучавшихся группах проводилась методами непараметрической статистики. Для оценки результатов терапии применялся теста Фридмана.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении пациентов с атопией, находящихся в состоянии ремиссии, и здоровых детей того же возраста было показано, что общая концентрация IgE-антител была статистически значимо выше у детей с аллергической болезнью ( $p < 0,05$ ), при этом наблюдалось значительное число результатов, не выходящих за пределы референсных интервалов. Статистически значимое различие в концентрациях общего IgE наблюдалось для групп здоровых детей младше 7 лет, а для детей с атопией, находящихся в периоде ремиссии, - для групп детей старше 2-х лет ( $p < 0,05$ ). При сравнении пациентов с обострением болезни и пациентов, находящихся в состоянии ремиссии, статистически значимых различий в уровне общего IgE между группами детей одного возраста выявлено не было, кроме групп детей 7-10 лет.

На основании данных анамнеза, клинического обследования, результатов определения общей концентрации IgE антител в крови пациентов и здоровых детей различных возрастов был проведен ROC-анализ, построены ROC-кривые и определены специфичность и чувствительность данного серологического теста. Для пациентов всех возрастов была показана высокая специфичность теста определения общего IgE, однако чувствительность теста являлась крайне низкой для детей старше 6 месяцев: повышенный уровень общего IgE наблюдался у более 65% пациентов в возрасте 2-6 месяцев и только у 16-31% пациентов старше 6 месяцев. В связи с высокой частотой ложноотрицательных результатов нами были рассчитаны значения «точки отсечения» cut-off point, при которых при незначительном изменении специфичности уменьшается число ложноотрицательных результатов. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Специфичность и чувствительность теста определения концентрации общего IgE для детей различных возрастов при референсных границах, используемых ранее и рассчитанных с помощью ROC-анализа

Возраст пациента	Референсная граница, кЕ/л	Специф., %	Чувствит., %	Референсная граница, рассчитанная кЕ/л	Специф., %	Чувствит., %
2 – 6 мес	12,0	98,2	67,3	9,85	97,0	87,1
7 – 12 мес	20,0	96,4	30,0	12,0	92,9	62,1
12 – 24 мес	45,0	97,1	15,1	28,0	92,5	31,2
2 – 3 года 11 мес	45,0	96,8	30,2	32,1	95,2	38,9
4 – 6 лет 11 мес	60,0	98,0	26,7	43,0	94,2	45,1
7 – 9 лет 11 мес	90,0	96,9	25,0	78,9	95,3	32,8
10–14 лет 11 мес	100,0	95,7	21,7	74,2	93,5	37,7
более 15 лет	120,0	100,0	31,4	75,0	94,4	49,0

Где, специф. – специфичность теста, чувствит. – чувствительность теста.

Изменение референсной границы для показателя концентрация общего IgE позволило повысить чувствительность теста для детей старше 1 года до 31-49%, для детей 7-12 месяцев до 62%, а для детей в возрасте 2-6 месяцев до 87% при сохранении высокой специфичности параметра (более 92%). Такой подход позволил увеличить точность диагностики в связи с уменьшением количества ложноотрицательных результатов.

На втором этапе исследования было показано, что 53,7% детей с клиническими симптомами поллиноза, развивающимся в весенний период, имеют антитела sIgE к цельному экстракту аллергенов березы (sIgEt3). При этом более 90% данных детей, имели также sIgE-антитела к цельному экстракту аллергенов ольхи, лещины, яблока, персика, у более 84% пациентов - к аллергенам дуба, груши и вишни, у 73% - к аллергенам моркови. Статистически значимая сильная корреляция была выявлена между концентрациями sIgE к аллергенам березы и родственных деревьев ( $r=0,92$ ,  $r=0,83$ ,  $r=0,72$  для ольхи, лещины, дуба соответственно,  $p<0,01$ ), и средняя корреляция с уровнем антител sIgE к пищевым аллергенам растительного происхождения ( $r>0,45$  для фруктов и  $r=0,35$  для моркови, при  $p<0,01$ ). Сильная и средняя корреляция обнаружена между уровнем sIgE-антител к пищевым аллергенам и антител к аллергенам дуба ( $r>0,70$  для фруктов, и  $r=0,41$  для моркови, при  $p<0,01$ ).

Для оценки влияния значения концентрации антител sIgE к аллергенам пыльцы деревьев на прогноз значения концентрации антител sIgE к пыльцевым и пищевым аллергенам растительного происхождения был применен множественный регрессионный анализ. Была показана высокая предиктивная сила параметра sIgEt3 в отношении уровня sIgE-антител к аллергенам ольхи, лещины, и умеренной силы для антител к аллергенам дуба (коэффициенты детерминации соответственно равны:  $R^2=0,87$ ,  $R^2=0,72$ ,  $R^2=0,62$ ,  $p<0,01$ ). Среди изучаемых пищевых аллергенов наиболее выраженная связь наблюдалась между уровнем sIgE к аллергенам фруктов и аллергенам дуба (коэффициенты детерминации:  $R^2>0,50$ ,  $p<0,001$ ).

На основании выполненных исследований были разработаны прогностические таблицы для оценки степени сенсibilизации пациентов к перекрестно-реактивным пыльцевым аллергенам деревьев, а также пищевым растительным аллергенам. Так, в отношении пыльцевых аллергенов было показано, что концентрация IgE к аллергенам ольхи в среднем составляет 40-85% от уровня антител IgE к экстракту аллергенов березы (IgEt3), уровень IgE к аллергенам лещины – 20-57%, уровень IgE к аллергенам дуба – 6-32% и зависит от класса сенсibilизации, в который попадает величина sIgEt3. Диапазоны относительных концентраций sIgE к аллергенам деревьев (sIgE пыльца

деревьев/sIgE березы, %), в которые попадает 95% всех значений в зависимости от уровня sIgE к аллергенам березы, представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Диапазоны относительной концентрации антител sIgE к аллергенам ольхи, лещины, дуба, выраженные в процентах от уровня sIgE к аллергенам березы

Уровень sIgEt3, кЕ/л	sIgEt2*, %		sIgEt4*, %		sIgEt7*, %	
	от	до	от	до	от	До
0,35-0,69 (I-класс)	44,9	81,2	27,7	64,9	15,4	38,0
0,70-3,49 (II-класс)	38,1	86,6	18,9	65,0	7,4	33,4
3,50-17,49 (III-класс)	32,8	81,2	15,3	42,2	4,2	29,7
17,5-49,9 (IV-класс)	35,8	84,9	15,9	46,3	2,3	26,7
50,0-99,9 (V-класс)	40,9	86,2	20,3	58,8	2,7	30,1
sIgEt3>100 (VI-класс)	45,8	94,9	22,1	69,2	5,5	34,7

Где sIgEt\* - относительная концентрация антител sIgE к аллергенам пыльцы родственного березе дерева.

Значения sIgE к аллергенам ольхи, лещины, дуба не превышали концентрации sIgEt3-антител и находились в определенной зависимости от ее значения. Поэтому, содержание в сыворотке крови sIgE-антител к аллергенам березы, может служить оценочным параметром уровня антител sIgE к аллергенам родственных березе деревьев и позволяет определить класс сенсibilизации пациента к этим аллергенам.

Для оценки и прогнозирования в сыворотке крови пациентов с поллинозом уровня sIgE-антител к пищевым аллергенам растительного происхождения, участвующих в перекрестных аллергических реакциях, было рассмотрено распределение их значений в зависимости от уровня sIgE к аллергенам дуба (sIgEt7) и были определены диапазоны, в которые попадает 95% всех значений. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Диапазоны значений концентрации sIgE-антител к аллергенам фруктов семейства Розовые (Rosáceae) и аллергенам моркови в зависимости от концентрации sIgE к аллергенам дуба

кЕ/л	0-класс (0,01-0,34)		I-класс (0,35-0,69)		II-класс (0,70-3,49)		III-класс (3,5-17,49)		IV-класс (17,5-49,9)	
	от	до	от	до	от	до	от	до	от	до
sIgE к яблоку	0,07	0,61	0,11	1,08	0,29	4,55	0,70	9,65	1,86	22,20
sIgE к груше	0,11	0,71	0,08	1,28	0,22	2,41	0,41	7,20	1,74	19,90
sIgE к персику	0,08	0,43	0,17	1,39	0,22	4,41	0,60	7,75	1,57	25,00
sIgE к вишне	0,08	0,44	0,10	1,53	0,22	2,95	0,63	7,76	1,52	19,00
sIgE к моркови	0,01	0,35	0,03	1,21	0,02	3,41	0,07	5,43	0,08	10,30

По мере увеличения в образце крови пациента содержания sIgE-антител к аллергенам дуба наблюдалось увеличение концентрации антител к аллергенам пищевых продуктов, которая находилась в определенном диапазоне значений относительно уровня sIgEt7. При значениях sIgEt7, соответствующих 0-III классу сенсibilизации, уровень антител к фруктам и моркови также не превышал III класс, а при значениях sIgEt7 в диапазоне 17,5-49,9 кЕ/л - не превышал 25 кЕ/л. Таким образом, содержание в сыворотке крови антител sIgE к аллергенам дуба позволяет оценить уровень sIgE к изучаемым пищевым аллергенам.

В связи с ведущей ролью аллергенов березы в сенсibilизации обследованных пациентов было рассмотрено распределение значений sIgE к аллергенам пищевых продуктов в зависимости от концентрации sIgE к аллергенам березы. Диапазоны, в которые попадает 95% всех значений концентрации sIgE к фруктам и моркови в зависимости от значения sIgEt3, представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Диапазоны значений концентрации sIgE-антител к аллергенам фруктов семейства Розовые (Rosáceae) и аллергенам моркови в зависимости от концентрации sIgEt3

кЕ/л	0-класс (0,01-0,34)		I-класс (0,35-0,69)		II-класс (0,70-3,49)		III-класс (3,5-17,49)		IV-класс (17,5-49,9)		V-класс (0,01-0,34)	
	от	до	от	до	от	до	от	до	от	до	от	до
sIgE к яблоку	0,14	1,15	0,11	1,08	0,18	2,84	0,34	8,60	0,74	12,00	1,63	47,50
sIgE к груше	0,18	2,22	0,08	1,38	0,16	3,06	0,23	4,80	0,47	8,74	1,04	23,80
sIgE к персику	0,22	1,11	0,08	2,38	0,09	2,37	0,22	7,45	0,66	10,89	1,33	37,50
sIgE к вишне	0,20	0,90	0,10	1,57	0,09	3,55	0,22	5,20	0,76	8,23	1,52	28,40
sIgE к моркови	0,07	0,69	0,07	2,48	0,03	2,86	0,02	4,57	0,07	6,10	0,16	29,50

С ростом содержания антител sIgE к березе наблюдался рост уровня антител к пищевым аллергенам растительного происхождения. Однако, при концентрации sIgEt3 в диапазоне [0,35 – 99,9] кЕ/л уровень антител к фруктам и моркови не превышал 15 кЕ/л, а в случае уровня sIgE > 100 кЕ/л, не превышал значений, соответствующих IV классу сенсibilизации. Представление результатов в относительных единицах: концентрация sIgE-антител к пищевым аллергенам, выраженная в процентах от уровня антител к аллергенам березы, - показало хорошую прогностическую способность в отношении значения концентрации антител к аллергенам фруктов и моркови. Для каждой группы аллергенов были определены 90 и 95% диапазоны относительных концентраций, которые представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Диапазоны относительной концентрации антител к аллергенам фруктов семейства Розовые (*Rosáceae*) и аллергенам моркови, % от уровня sIgE к аллергенам березы

Диапазон, %	sIgE к яблоку		sIgE к груше		sIgE к персику		sIgE к вишне		sIgE к моркови	
	От	до	от	до	от	до	от	до	от	До
95%	0,17	41,48	0,17	28,70	0,29	39,24	0,22	29,06	0,10	35,17
90%	0,17	34,49	0,17	20,98	0,29	30,20	0,22	22,3	0,10	20,07

Таким образом, уровень антител sIgE для аллергенов яблока составлял не более 35% от уровня антител к березе, не более 31% для аллергенов персика, и не более 23% для антител к аллергенам груши, вишни и моркови (для 90% пациентов). Полученные данные определили значения концентрации антител sIgE к аллергенам березы и дуба маркерными параметром уровня антител к изучаемым пищевым аллергенам.

При исследовании у пациентов содержания антител к пищевым аллергенам растительного происхождения была отмечена статистически значимая сильная корреляция между аллергенами фруктов семейства Розовые (*Rosáceae*) ( $r > 0,85$  для всех фруктов,  $p < 0,01$ ) и средняя корреляция с уровнем антител к аллергенам моркови ( $r > 0,55$ ), а значение концентрации sIgE-антител к аллергенам яблока являлось хорошим предиктором уровня sIgE к аллергенам других фруктов (коэффициент детерминации:  $R^2 = 0,75$ ,  $R^2 = 0,85$ ,  $R^2 = 0,87$  для sIgE к аллергенам персика, груши, вишни соответственно, при  $p < 0,01$ ). В связи с этим были рассчитаны диапазоны, в которые попадает 95% всех значений sIgE к исследуемым пищевым аллергенам в зависимости от значения sIgE к аллергенам яблока. Данные представлены в таблице 6.

Таблица 6.

Диапазоны значений концентрации sIgE-антител к пищевым растительным аллергенам в зависимости от концентрации sIgE к аллергенам яблока

кЕ/л	0-класс (0,01-0,34)		I-класс (0,35-0,69)		II-класс (0,70-3,49)		III-класс (3,5-17,49)		IV-класс (17,49-49,9)		V-класс (50,0-99,9)	
	от	до	от	до	от	до	от	до	от	до	от	до
sIgE к груше	0,07	0,45	0,13	0,81	0,31	2,28	1,59	9,46	8,10	22,40	20,30	66,60
sIgE к персику	0,03	0,36	0,18	1,29	0,52	4,01	1,70	14,90	3,07	37,10	31,50	91,20
sIgE к вишне	0,08	0,49	0,14	0,76	0,43	2,84	1,30	10,80	6,35	28,40	24,30	86,40
sIgE к моркови	0,01	0,35	0,01	1,50	0,06	2,74	0,08	10,10	0,80	31,60	1,93	42,10

С ростом уровня антител sIgE к аллергенам яблока наблюдался взаимосвязанный рост концентрации sIgE к аллергенам изучаемых пищевых продуктов. Выделенные диапазоны значений позволяют оценивать содержание в сыворотке крови антител к аллергенам у 95% пациентов, а содержание антител sIgE к аллергенам яблока охарактеризовать как маркер уровня антител к аллергенам родственных фруктов.



При оценке сенсibilизации пациентов к аллергокомпонентам было выявлено, что у более 90% детей имеется высокая концентрация sIgE антител к главным аллергенам березы, лещины и персика: rBet v1, rCor a1 и rPru p1 в сыворотке крови, превышающая референсные значения. При этом выявлена статистически значимая сильная корреляция между уровнем sIgE к Bet v1 и к цельным экстрактам аллергенов березы, ольхи, лещины (коэффициент корреляции:  $r=0,94$ ,  $r=0,89$ ,  $r=0,71$  соответственно) и отсутствие статистически значимых различий между значениями sIgEt3 и sIgE к Bet v1. Уровень антител к белку лещины rCor a 1 был сильнее взаимосвязан с уровнем sIgE к березе и ольхе ( $r>0,83$ ) и в меньшей степени с sIgE к лещине ( $r=0,60$ ,  $p<0,01$ ). В отношении главного аллергена персика статистически значимая сильная корреляция была выявлена между уровнем антител sIgE к rPru p1 и антителами к цельным экстрактам аллергенов березы, ольхи, фруктов, rBet v1 ( $r>0,70$ ) и средняя корреляция с sIgE к аллергенам лещины, дуба, моркови.

Выявление у пациента антител sIgE к rBet v1 и rCor a1 явилось хорошим маркером развития аллергической реакции на пыльцевые ингаляционные аллергены деревьев семейства Березовые. Значение sIgE rBet v1 в качестве предиктора позволило оценить содержание sIgE к цельному экстракту аллергенов пыльцы березы у более 90% пациентов (коэффициент детерминации  $R^2=0,916$ ,  $p<0,001$ ), а к цельному экстракту аллергенов ольхи – у более 80% пациентов ( $R^2=0,829$ ,  $p<0,001$ ). В то же время сенсibilизация к белку rPru p1 служила индикатором наличия аллергии, обусловленной аллергенами фруктов и моркови ( $R^2>0,50$ ,  $p<0,001$ ). Кроме того, наличие sIgE-антител к Pru p1 отражало в равной мере как развитие перекрестной реактивности к аллергену березы Bet v1, так и аллергической реакции на персик.

Были изучены профили сенсibilизации пациентов с аллергией на березу, проживающих в средней полосе России. Обнаружено, что у более 95% данных пациентов в сыворотке крови имелись антитела к главному аллергену пыльцы березы rBet v1. При этом моносенсibilизация к rBet v1 встречалась в 68,15%. В 29,63% случаев обнаружены профили, в которых наряду с наличием у пациента антител к rBet v1 имелись IgE к одному, двум или трем минорным аллергенам (22,96%, 5,93%, 0,74% соответственно). В 2,22% случаев у пациентов содержание антител к rBet v1, rBet v2, rBet v4, rBet v6 не превышало порогового значения 0,35 кЕ/л, однако тестирование с цельным экстрактом аллергенов пыльцы березы давало положительный результат. В изучаемой выборке детей с поллинозом была оценена встречаемость сенсibilизации к профилину березы (rBet v2), полкальцину (rBet v4), изофлавоно-редуктазе (rBet v6). Из 135 пациентов у 12,6%, 4,4% и 19,3% были обнаружены антитела к rBet v2, rBet v4,

rBet v6 соответственно. Их выявление показало необходимость разработки критериев подбора терапии и оценки ее эффективности, что было показано на следующем этапе работы.

На четвертом этапе работы анализ результатов влияния двух курсов аллерген-специфической иммунотерапии у детей с поллинозом показал, что из 34 пациентов после первого курса АСИТ у 12 детей (35,3%) наблюдалось уменьшение интенсивности клинических симптомов и потребности в симптоматическом лечении, что оценивалось с помощью шкал RTSS (Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score – шкала суммарной оценки симптомов риноконъюнктивита) и шкала учета потребности пациентов в симптоматических препаратах - RMC (Rescue Medication Score). У данных пациентов также было отмечено значимое снижение уровня антител sIgE к аллергенам березы, ольхи, лещины, дуба у 32,3% пациентов (11 детей), а также к пищевым аллергенам растительного происхождения: у 8 (23,5%) детей - к аллергенам вишни ( $p < 0,01$ ); у 9 (26,5%) детей - к аллергенам яблока и персика ( $p < 0,01$ ); у 10 (29,4%) детей - к аллергенам груши ( $p < 0,01$ ); у 4 детей - к аллергенам моркови. У всех пациентов, показавших положительную динамику после первого курса АСИТ, отсутствовали антитела к минорным аллергенам пыльцы березы (rBet v2, rBet v4, rBet v6).

Половина пациентов (17 детей) не имели статистически значимого уменьшения уровня антител sIgE к причинно-значимым аллергенам после первого курса АСИТ ( $p > 0,05$ ) и изменения клинического состояния в ходе терапии. 3 детей имели ухудшение клинического состояния в весенний период пыления деревьев семейства березовые, и слабое нарастание концентрации sIgE антител к аллергенам деревьев после первого курса АСИТ, однако остались в исследовании.

Среди пациентов, не имевших положительной динамики, у двоих детей отмечалось выраженное усиление симптомов поллиноза в период цветения, а при получении экстракта аллергенов сублингвально появлялся выраженный оральный аллергический синдром. Данные пациенты были исключены из исследования после окончания первого курса терапии. При серологическом исследовании их сывороток крови были выявлены высокие уровни антител к минорному аллергену rBet v2, а также rBet v6.

После проведенных двух курсов АСИТ 32 пациентам, оставшимся в исследовании, у 21 пациента (65,6%) было выявлено статистически значимое снижение интенсивности симптомов риноконъюнктивита ( $p < 0,01$ ). Данные представлены на рисунке 2.

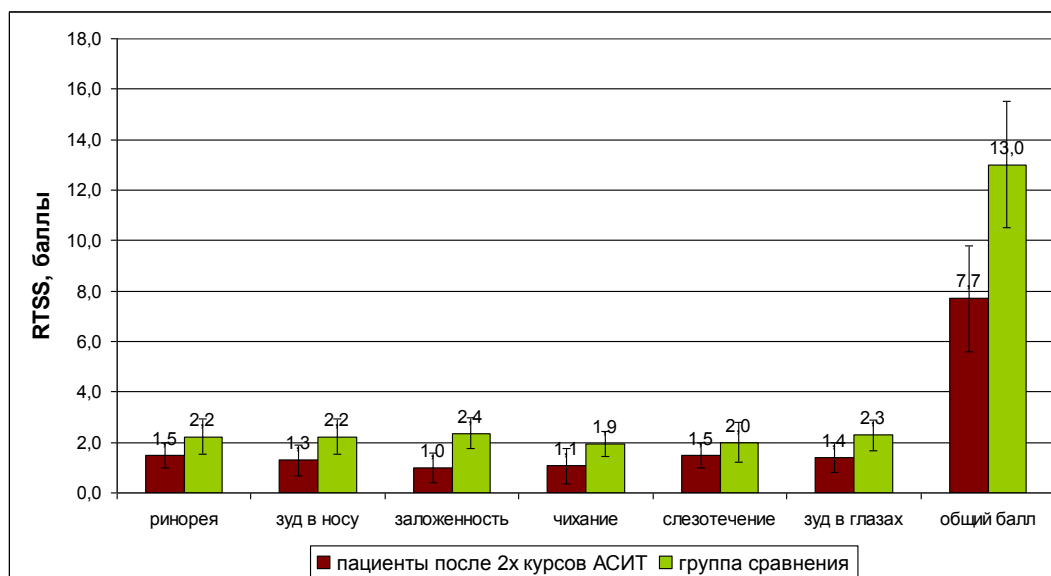


Рис. 2. Данные оценки симптомов аллергического риноконъюнктивита у пациентов с поллинозом после проведения двух курсов АСИТ по шкале RTSS

Также по результатам оценки потребности в симптоматическом лечении (шкала RMS) отмечалось статистически значимое снижение потребности в приеме симптоматических лекарственных средств в группе детей, прошедших два курса АСИТ ( $0,9 \pm 0,5$  баллов), по сравнению с исходным уровнем ( $2,0 \pm 0,5$  баллов,  $p=0,002$ ) и детьми их группы сравнения ( $1,6 \pm 0,5$  баллов,  $p=0,011$ ).

Снижение концентрации антител sIgE к аллергенам пыльцы деревьев, по сравнению с исходным уровнем до начала терапии отмечено у 19 детей (59,4%) среди имевших положительную динамику после двух курсов АСИТ. У 17 (53,1%) пациентов значимо снижались уровни sIgE-антител к аллергенам яблока, груши, персика, вишни ( $p<0,01$ ), у 7 пациентов показано значимое снижение уровня антител к аллергенам моркови ( $p<0,01$ ). Отсутствие изменения концентрации антител к аллергенам деревьев, но улучшение клинического состояния наблюдалось у 2 пациентов (6,3%). Также данные пациенты не имели антител sIgE к минорным аллергенам пыльцы березы.

Рассматривая эффект иммунотерапии в целом по группе пациентов, статистически значимое снижение концентрации антител к пыльцевым и пищевым аллергенам, а также изменение суммарного балла шкалы RTSS наблюдалось только после прохождения пациентами двух курсов АСИТ (тест Фридмана.  $p=0,01$  и  $p=0,009$  соответственно).

Отсутствие положительного эффекта после двух курсов АСИТ наблюдалось у 13 пациентов, из них у 9 отмечалась исходная сенсibilизация к минорным аллергенам пыльцы березы на фоне сенсibilизации к главному аллергену пыльцы березы. Так, у 6 детей имелись sIgE антитела к профиллину - белку rBet v2 (sIgE > 2,1 кЕ/л), из них

двое пациентов выбыли из исследования после первого курса АСИТ. У одного пациента были обнаружены антитела к rBet v4, а у четверых пациентов - к rBet v6. Сочетанное появление антител к минорным аллергенам отмечалось у пациентов, выбывших из исследования (rBet v2, rBet v6).

Таким образом, оценивая эффективность терапии только у детей, не имеющих sIgE антител к минорным аллергенам, было получено, что после двух курсов терапии 84% пациентов (21 детей из 25) имели положительную динамику интенсивности симптомов аллергии и снижение потребности в симптоматической терапии, а у 76% (19 детей) отмечалось снижение содержания антител sIgE к причинно-значимым аллергенам. При этом профиль сенсibilизации пациента с наличием sIgE-антител к единичному минорному аллергену оказался маркером низкой эффективности АСИТ, а наличие антител к нескольким минорным аллергенам березы сочеталось с усилением симптомов аллергии и исключением пациентов из исследования.

Была предложена трендовая модель оценки динамики показателей sIgE (пыльцевые, пищевые аллергены и rBet v1) до и после АСИТ на основании определения степени изменения уровня sIgE к пыльцевым и пищевым аллергенам у пациентов в ходе иммунотерапии. Изменение по группе медианы значения концентрации антител sIgE к пыльцевым и пищевым аллергенам растительного происхождения в результате проведения АСИТ отражено на рисунке 3.

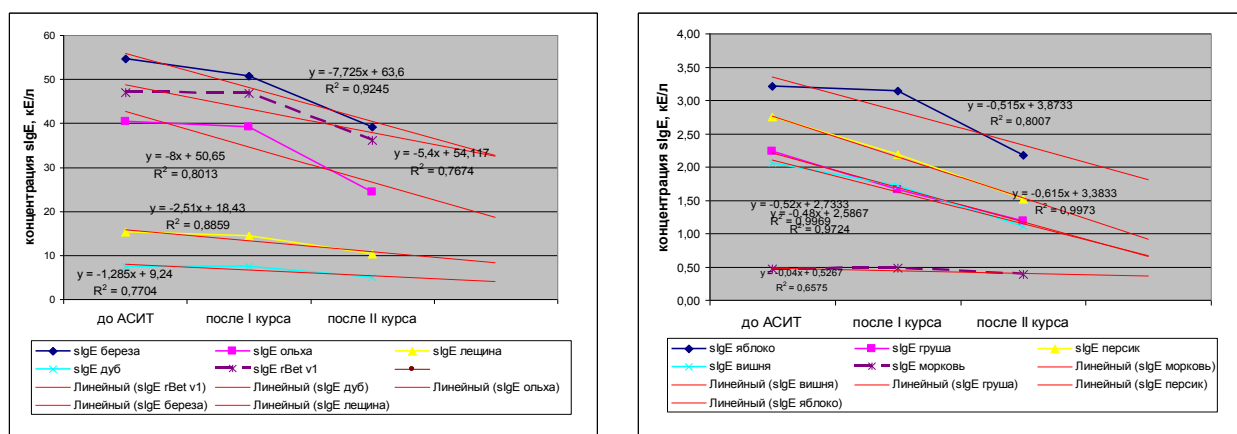


Рис.3. Трендовая модель динамики показателя sIgE к пищевым аллергенам растительного происхождения до и после лечения в группе пациентов без sIgE к минорным аллергенам пыльцы березы.

После окончания двух курсов АСИТ уровень антител sIgE к пыльцевым аллергенам в среднем по всей группе пациентов (32 ребенка) снизился в 1,25-1,5 раза, а к аллергенам фруктов в 1,35-1,5 раз. Уровень антител к аллергенам моркови снижался незначительно. Однако, рассматривая эффект терапии в группе пациентов с отсутствием антител sIgE к минорным аллергенам (25 детей), было показано, что после

двух курсов АСИТ у данных пациентов содержание антител к пыльцевым аллергенам уменьшилось в 1,3-1,6 раза, к аллергенам фруктов в 1,47-1,85 раз, также наблюдалось значимое снижение концентрации антител к аллергенам моркови.

Построение трендовой модели динамики показателей sIgE (пыльцевые, пищевые аллергены, а также rBet v1) до и после АСИТ позволила нам спрогнозировать изменение значений концентрации sIgE на один период вперед. При этом величина достоверности аппроксимации составила от 0,72 до 0,99, что говорит о незначительной ошибке построения математической модели. Анализ уровня концентрации антител к аллергокомпоненту rBet v2 в динамике с помощью построения трендовой модели не выявил изменения его во времени. Прогнозы результатов терапии для третьего курса АСИТ для пациентов, не имеющих антител к rBet v2, rBet v4, rBet v6, говорят об уменьшении концентрации sIgE к аллергенам деревьев в более 1,6 раз, к аллергенам фруктов в более 1,7 раз для яблока и более 2,5 раз для груши, персика, вишни, снижение уровня антител в 1,3 раза по сравнению с исходным до начала специфической терапии.

## ВЫВОДЫ

1. Определение общей концентрации IgE-антител в сыворотке крови у детей с аллергией является высокоспецифичным тестом, однако обладает низкой чувствительностью для пациентов в возрасте старше 1 года. Рекомендуется изменение референсных границ на 12-29% в зависимости от возрастной группы.

2. При определении общего уровня IgE-антител у пациентов в возрасте 1 – 4 лет целесообразно разделение единого диапазона референсных значений на два, включающих детей в возрасте 12 – 24 месяцев и детей 2 – 4 лет. При этом, для оценки общего уровня IgE-антител для детей в возрасте старше 7 лет применим единый диапазон референсных значений: 0 ÷ 75 кЕ/л.

3. У детей с поллинозом, обусловленным пылью березы, выявляются также высокие уровни sIgE-антител к аллергенам родственных деревьев (у более 90% пациентов к ольхе и лещине, у 84% - к дубу), пищевым аллергенам растительного происхождения (у более 90% к аллергенам яблока и персика, у 89% детей – к аллергенам груши и вишни, у 73% - моркови), а также к аллергокомпонентам (к Bet v1, Cor a1, Pru p1 у более 90% пациентов). При этом определение концентрации антител IgE к аллергенам березы может быть использовано для оценки вероятности сенсибилизации к аллергенам родственных деревьев: ольхи, лещины, дуба.

4. Уровни циркулирующих антител sIgE к аллергенам березы и дуба являются хорошими прогнозирующими параметрами содержания антител sIgE к пищевым аллергенам растительного происхождения. Значение концентрации антител sIgE к аллергенам яблока позволяет оценить уровень антител к аллергенам фруктов семейства Розовые, а также моркови.

5. Определение уровней sIgE-антител к главным аллергенам источника аллергенов рекомендуется при диагностике атопии и выявлении перекрестной реактивности. Антитела sIgE к главному аллергену березы Bet v1 встречаются у 97% детей, сенсibilизированных пылью березы, а также сочетаются со значимыми уровнями антител к пыльцевым аллергенам родственных деревьев, и в более 80% - к аллергенам пищевых продуктов растительного происхождения.

6. На территории средней полосы России у 30% детей с поллинозом, обусловленным пылью березы, встречается сенсibilизация к минорным аллергенам. Выявлено 9 профилей сенсibilизации, при этом антитела sIgE к минорным аллергенам - Bet v6, Bet v2, Bet v4 - встречаются у 17%, 10% и 5% пациентов соответственно. Появление данных антител у пациентов свидетельствует о перекрестном характере реагирования с аллергенами фруктов семейства Розовые, моркови и отягощает прогноз болезни.

7. Антитела sIgE к главным аллергенам персика (Pru p1) и лецины (Cor a1) у детей с сенсibilизацией к березе встречаются у 90% пациентов. Их наличие отражает перекрестную реактивность с пыльцевыми аллергенами деревьев семейства Березовые, а в случае Pru p1 – с аллергенами фруктов и моркови. При этом значение концентраций sIgE-антител может быть использовано для прогнозирования концентрации антител к пыльцевым и пищевым аллергенам.

8. Аллерген специфическая иммунотерапия позволяет значительно уменьшить образование антител sIgE к причинно-значимым аллергенам, а также перекрестно реагирующим пищевым аллергенам растительного происхождения. Эффективность терапии зависит от количества проведенных курсов АСИТ и дает более значимые результаты после многократного, по сравнению с однократным, применением.

9. При выявлении у пациента сенсibilизации только к главному аллергену пыльцы березы Bet v1 в 84% случаев ожидается хороший терапевтический эффект АСИТ уже после двух курсов терапии. Выявление у пациента с сенсibilизацией к березе значимых уровней антител sIgE к минорным аллергенам (Bet v2, Bet v4, Bet v6) сочетается с низким эффектом от проводимой АСИТ у детей.

10. Проведение компонент-разделенной диагностики аллергии у детей до начала АСИТ с оценкой спектра сенсibilизирующих агентов (минорных и главных аллергенов) необходимо для разработки критериев подбора терапии и оценки ее эффективности.

**Список статей, опубликованных по теме диссертации:**

1. Сновская, М.А. Факторы риска развития атопических болезней и современные методы диагностики / М.А. Сновская, О.В. Кожевникова, А.К. Геворкян, Р.М. Торшхоева, Л.С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2010. - т.7. - №5. – С.99-103.
2. Турти, Т.В. Современный алгоритм диагностики атопии у детей первого года жизни/ Т.В. Турти, М.А. Сновская, О.В. Кожевникова // Педиатрическая фармакология. - 2011. - т.8. - №6. – С.68-72.
3. Турти, Т.В. Диетологические возможности профилактики атопии у детей в период введения прикорма / Т.В. Турти, Л.С. Намазова-Баранова, Т.Э. Боровик, И.В. Давыдова, М.А. Сновская // Вопросы современной педиатрии. - 2012. – т.11. - № 4. - С.38-46.
4. Турти, Т.В. Возможности использования мясных продуктов прикорма промышленного производства для профилактики аллергии у детей первого года жизни / Т.В. Турти, Т.Э. Боровик, Л.С. Намазова-Баранова, Е.П. Зимина, О.Л. Лукоянова, И.В. Давыдова, М.А. Сновская // Педиатрическая фармакология. - 2013. – т.10. - №4. – С.106-112.
5. Сновская, М.А. Особенности диагностического обследования пациентов с поливалентной сенсibilизацией перед проведением аллергенспецифической иммунотерапии и оценка ее результатов лабораторными методами / М.А. Сновская, Л.С. Намазова-Баранова, Е.Л. Семикина, О.В. Кожевникова // Вестник РАМН. – 2014. - №7-8. – С.85-92.
6. Snovskaya, M. Optimization of children multiple allergy diagnostics and treatment/ М.А. Snovskaya, O.V. Kozhevnikova, L.S. Namazova-Baranova, O.A. Evgrafova // 4<sup>th</sup> International symposium on molecular allergology. – October 29-31, 2010. - Munich, Germany. – (Abstract book) – P.71.
7. Сновская, М.А. Частота встречаемости сенсibilизации к различным пищевым аллергенам у детей с полисимптомной пищевой аллергией/ М.А. Сновская, Л.С. Намазова-Баранова, О.В.Кожевникова // Материалы XV Конгресса педиатров

- России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». - 14-17 февраля, 2011. – Москва. – С.145.
8. Snovskaya, M. The frequency of combined allergic reactions in children with multiple allergy and approach of initial diagnostics / M. Snovskaya, L. Namazova-Baranova, O. Kozhevnikova, // A Cochrane review journal «Evidence-based child health». – 2011. – Vol.6. – Sup.1. – P.64
  9. Сновская, М.А. Определение степени сенсибилизации у детей с множественной аллергией/ М.А Сновская, А.К Геворкян, Л.С. Намазова-Баранова // Материалы всероссийской научно-практической конференции «Фармакотерапия и диетология в педиатрии». - 20-22 сентября, 2011 – Казань – С.56.
  10. Сновская, М.А. Необходимость расширения методов диагностики пациентов с аллергическими заболеваниями неатопической природы / М.А Сновская, О.В. Кожевникова, А.К. Геворкян // Материалы XVI Конгресса педиатров России с международным участием "Актуальные проблемы педиатрии". – 24-27 февраля, 2012. – Москва – С.696.
  11. Snovskaya, M. Allergy diagnosis optimization for patients with polisensitization/ M. Snovskaya, A. Gevorkyan, L. Namazova-Baranova // Skin Allergy Meeting. – November 29 - December 1, 2012. – Berlin, Germany – (Abstract book). – P.42.
  12. Сновская, М.А. Влияние АСИТ на уровень сенсибилизации пациентов с поливалентной аллергией» / М.А. Сновская, О.В.Кожевникова, Л.С. Намазова-Баранова // Материалы XVII съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – 14-17 февраля, 2013. – Москва – С.69.
  13. Сновская, М.А. Вклад определения уровня сывороточного общего IgE при диагностике аллергических болезней у детей / М.А. Сновская, О.В. Кожевникова, А.К. Геворкян // Материалы XVII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – 14-16 февраля, 2014. – Москва. – С.303.
  14. Snovskaya, M. Role of allergen-based component-divided diagnostics in choice of allergy therapy approach for children with pollinosis / M. Snovskaya, L. Namazova-Baranova, O. Kozhevnikova, A. Gevorkyan // The Annual meeting of the Austrian Society of Allergology and Immunology 2014. – November 6-8, 2014. – Salzburg, Austria. – (Abstract book) – P.102.