

Министерство образования и науки Республики Саха (Якутия)

ГБПОУ РС(Я) «Якутский медицинский колледж»

Допущен к защите

Зам. Директора по УР

Стручкова А.С.



Голованенко Ольга Ивановна

ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ

АЛЛЕРГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Выпускная квалификационная работа

по специальности 31.02.03. Лабораторная диагностика

Студент отделения «Лабораторная диагностика»

Группа ФЛ – 19 – 1

Голованенко Ольги Ивановны

Руководитель Егорова Туяра Степановна

Якутск – 2022 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА I. ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ О ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АЛЛЕРГИЙ.....	5
1.1 Причины развития аллергических состояний	5
1.2 Лабораторная диагностика аллергических состояний.....	10
ГЛАВА II. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АЛЛЕРГИЙ.....	28
2.1 Методы лабораторного исследования аллергии.....	28
2.2 Результаты исследования ГАУ РС(Я) «РБ№1 — НЦМ»	30
ВЫВОДЫ.....	34
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	35
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	36

Введение

Аллергия — это реакция организма или её гиперчувствительность, развиваемая адаптивной иммунной системой в ответ на неинфекционное вещество окружающей среды, включающее в себя неинфекционные компоненты некоторых инфекционных организмов. Аллергия возникает у некоторых людей на обычные безвредные вещества для большинства населения, которые называются аллергенами, а сами аллергические реакции являются ненормальными реакциями иммунной системы на такие вещества. Обычно ваша иммунная система борется с вирусами, бактериями и другими инфекционными агентами. Когда у вас аллергия, ваша иммунная система воспринимает безвредные вещества, такие как пыль или пыльца, как угрозу. Чтобы бороться с этой предполагаемой угрозой, ваша иммунная система вырабатывает антитела, называемые иммуноглобулином E (IgE).

Вещества, вызывающие аллергическую реакцию, называются аллергенами. Помимо пыли и пыльцы, к другим распространенным аллергенам относятся перхоть животных, пищевые продукты, в том числе орехи и моллюски, а также некоторые лекарства, такие как пенициллин. Симптомы аллергии могут варьироваться от чихания и заложенности носа до опасного для жизни осложнения, называемого анафилактическим шоком. Анализ крови на аллергию измеряет количество антител IgE в крови. Небольшое количество антител IgE является нормальным. Большее количество IgE может означать, что у вас аллергия.

Другие названия: тест на аллергию IgE, количественный IgE, иммуноглобулин E, общий IgE, специфический IgE.

Актуальность исследования:

Аллергия является распространенным и хроническим заболеванием, которое затрагивает иммунную систему организма. Число аллергиков в России растет и по данным Российской ассоциации аллергологов и иммунологов за 2021 год, различными формами аллергических заболеваний страдают от 17,5% до 30% россиян. Актуальность проблемы обусловлена масштабностью распространения аллергических состояний у всего населения России. Например, самое большое количество аллергиков в Омске, Краснодаре и Самаре. Рост заболеваемости связан с усилением аллергенной нагрузки на человека, с изменением его способности реагировать на эту нагрузку. Ухудшающаяся экологическая ситуация и повышенная проницаемость для аллергенов барьерных тканей, нерациональное питание, неадекватная лекарственная терапия, бесконтрольное использование антибиотиков, возросшие стрессовые нагрузки, малоподвижный образ жизни, изменения в климате приводят к тому, что подверженность организма человека воздействию аллергенов, даже тех, которые существовали всегда, значительно повышается.

Цель исследования: изучение лабораторной диагностики и исследование крови в аллергических состояниях.

Задачи:

1. Изучить теоретические аспекты аллергических состояний и их исследований в аллергической диагностике.
2. Выявить эффективные диагностические методы при аллергических состояниях среди детского населения.
3. Проанализировать данные лабораторной диагностики при аллергических состояниях на примере ГБУ РС(Я) «Республиканская больница №1 — Национальный центр медицины».

ГЛАВА I. ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ О ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АЛЛЕРГИЙ

1.1 Причины развития аллергических состояний

Термин «аллергия» обычно применяется к целому ряду побочных реакций на различные воздействия окружающей среды, возникающие в результате вдыхания, контакта или приема внутрь. Однако только часть этих реакций представляет собой истинную иммунологическую гиперчувствительность, когда она определяется как повреждающий иммунный ответ на обычно безвредное вещество, возникающее в результате неадекватной реакции на это вещество. Диагноз истинной иммунологической гиперчувствительности подтверждается рядом тестовых процедур.

Типы гиперчувствительности

Возникают несколько различных типов гиперчувствительности, отражающих различные основные механизмы:

- Типы I-III опосредованы антителами (иммуноглобулинами).
- Тип IV является клеточно-опосредованным.

Это касается гиперчувствительности типа I (немедленного типа, опосредованной иммуноглобулином E [IgE], «истинная аллергия») гиперчувствительности, для которой существуют различные исследовательские процедуры.

Гиперчувствительность типа IV (замедленного типа) ответственна за аллергический контактный дерматит и исследуется с помощью накожного пластыря. Далее в этом документе он не рассматривается.

Хотя гиперчувствительность типа II (антителозависимая клеточная цитотоксичность) и гиперчувствительность типа III (опосредованная иммунными комплексами) могут быть связаны с некоторыми реакциями гиперчувствительности на лекарственные препараты и экзогенные триггеры, рутинное тестирование в большинстве случаев недоступно, и они далее не рассматриваются в настоящем документе.

IgE-опосредованная аллергия (тип I, гиперчувствительность немедленного типа)

Наиболее известная IgE-опосредованная аллергия обычно приводит к быстрому развитию симптомов после воздействия провоцирующего аллергена, после контакта, проглатывания или вдыхания. Это опосредовано аллерген-специфическими IgE-антителами от предшествующей сенсибилизации.

Атопия — это генетическая предрасположенность к выработке таких антител против безвредных, распространенных аллергенов окружающей среды или пищевых продуктов. Наличие таких антител известно как «сенсибилизация» и необходимо, но недостаточно для развития клинических симптомов аллергии.

У «аллергичных» людей связывание аллерген-специфического IgE с аллергеном активирует тучные клетки, быстрое высвобождение гистамина и других медиаторов которых вызывает симптомы. Вдыхание аэроаллергенов приводит к аллергическому риниту и аллергической астме, а контакт с аллергенами — к аллергическому конъюнктивиту, контактной крапивнице или обострению атопического дерматита.

При IgE-опосредованной пищевой или лекарственной аллергии прием аллергена вызывает обширную дегрануляцию тучных клеток, что приводит к крапивнице, отеку Квинке или анафилаксии. В то время как желудочно-кишечные симптомы, такие как рвота или диарея, могут быть связаны с такими острыми событиями, хронические желудочно-кишечные симптомы редко являются результатом IgE-опосредованной пищевой аллергии.

IgE-опосредованная аллергия на яд насекомых вызывает анафилаксию после укуса.

Антитела IgE вырабатываются в крошечных количествах по сравнению с другими классами антител, но могут быть обнаружены как тестами *in vivo* (кожные прик-тесты и внутрикожные тесты), так и тестами на специфические IgE *in vitro* (ранее называемые тестами RAST).

IgE-антитела

Антитела IgE имеют чрезвычайно низкую распространенность по сравнению с другими классами антител. Приблизительно 50% антител IgE свободны, в то время как другие 50% связаны с рецепторами IgE на различных эффекторных клетках, при этом тучные клетки и базофилы являются наиболее важными клетками, участвующими в аллергических реакциях типа I.

Период полураспада свободного IgE составляет всего несколько дней, тогда как период полураспада IgE, связанного с клеточными рецепторами, составляет около 2 месяцев, и именно этот связанный IgE отвечает за эффекторную фазу аллергических реакций. Когда связанный с клеткой IgE сталкивается с родственным ему поливалентным аллергеном, происходит перекрестное связывание связанного IgE на клеточной поверхности, что приводит к клеточному ответу (например, высвобождению гистамина, лейкотриенов, хемотаксических факторов, нейрокининов и других медиаторов воспаления). Для полумаксимальной активации клетки требуется перекрестное связывание только около 1% молекул IgE на поверхности эффекторной клетки.

Ограничения тестирования

Антитела IgE, вырабатываемые даже против одного аллергена, являются поликлональными и включают большую популяцию антител с различной эпитопной специфичностью и силой связывания, ни одно из которых не измеряется ни одним рутинным диагностическим тестом.

Большое количество переменных оказывает существенное влияние на аллергенопосредованную активацию эффекторных клеток, в том числе общее количество клеточно-связанного IgE, соотношение аллерген-специфических и общих IgE, количество эпитоп-специфических антител, способных к связыванию (клональность), сила связывания (аффинность) отдельных IgE-антител и родственных им аллергенов, общее количество мультивалентных сайтов связывания IgE, которые прочно связываются с аллергеном (авидность), и соотношение IgE-антител с низкой и высокой аффинностью. IgE-антитела

стабилизируют свои собственные рецепторы на клеточной поверхности и, таким образом, регулируют количество IgE, связанного с клеткой.

Как следствие этих сложных переменных, разные типы тестов на IgE-опосредованную аллергию измеряют разные вещи, и хотя разные тесты качественно коррелируют друг с другом (положительны или отрицательны), они обычно не коррелируют количественно. Более того, наличие сенсibilизирующих IgE-антител к конкретному аллергену не означает, что этот аллерген имеет какое-либо клиническое значение.

Хотя специфические IgE-антитела могут быть идентифицированы для широкого спектра целевых аллергенов, клиническая значимость таких тестов в решающей степени зависит от анамнеза. Поскольку специфические IgE-антитела идентифицируются у многих людей без признаков аллергического заболевания, прогностическая ценность этих тестов сильно зависит от анамнеза, указывающего на лежащее в основе атопическое заболевание с симптомами, для которых обнаруженная специфичность IgE является правдоподобным триггером.

У пациентов, у которых в анамнезе отсутствует IgE-опосредованное заболевание, прогностическая ценность тестов на специфические IgE-антитела низка, поэтому такие тесты не следует использовать в качестве метода скрининга здоровых пациентов на аллергию. Тем не менее, многие пациенты могут сказать, что у них нет пищевой аллергии, но при специальном опросе говорят, что они не любят или избегают определенных продуктов, в основе которых может быть пищевая аллергия или пищевая непереносимость, не опосредованная IgE, а также простое отвращение.

Показания к тестированию на аллергенспецифические антитела IgE

Аэроаллергия

Антитела IgE к вдыхаемым аллергенам опосредуют аллергический ринит и аллергическую астму. Поскольку такие аллергены распространены в быту и внешней среде, они также могут приводить к обострению атопического

дерматита при контакте с кожей. Симптомы, вызванные высвобождением гистамина (например, чихание, ринорея, зуд, слезотечение или бронхоспазм в ответ на воздействие), свидетельствуют о лежащей в основе IgE-опосредованной аэроаллергии. Анамнез может дать ключ к пониманию задействованного аллергена (например, сезонный ринит при аллергии на пыльцу, обострение симптомов в результате стрижки газона или контакта с животными), а также определить, какие аллергены следует включить в панель тестов. Наиболее распространенными триггерами аэроаллергии являются пылевые клещи, пыльца (чаще всего пыльца трав, хотя может быть вовлечена и другая переносимая ветром пыльца деревьев и сорняков), эпителий животных и плесневые грибы.

Пищевая аллергия

IgE-опосредованные пищевые реакции обычно возникают в течение короткого промежутка времени после приема соответствующего пищевого продукта, от почти мгновенных до в течение часа или двух. Однако в случае аллергии на мясо млекопитающих из-за вызванной укусом клеща аллергии на альфа-гал (сахар галактоза- α -1,3-галактоза) клинические реакции обычно возникают через 3–6 часов после приема внутрь, а иногда и через 8–10 часов. позже. В некоторых случаях клинические реакции возникают только при наличии кофакторов, таких как физическая нагрузка, НПВП, алкоголь или инфекции, которые часто можно выявить на основе тщательного сбора анамнеза. Клинические реакции могут различаться по степени тяжести и включать местное покалывание или зуд слизистой оболочки щек, контактную крапивницу, генерализованную крапивницу, ангионевротический отек, рвоту, диарею и, в наиболее тяжелых случаях, тяжелую анафилаксию. Тяжесть реакций зависит от многих факторов,

Хронические желудочно-кишечные симптомы (например, вздутие живота или боль) редко связаны с IgE-опосредованной пищевой аллергией, хотя такие симптомы довольно часто отмечаются у лиц с аллергией на альфа-гал. Некоторые пищевые аллергены печально известны непостоянными реакциями

после приема внутрь, отражающими хрупкость при приготовлении пищи, желудочной кислоте или пищеварительных ферментах. К ним относятся реагирующие с перекрестной пылью молекулы аллергенов фруктов и орехов, такие как профилины и белки протеиназы-10 (PR-10), хотя более стабильные белки-переносчики липидов (LTP) обычно вызывают симптомы синдрома оральной аллергии при большинстве воздействий. Химия приготовления пищи также может объяснять различные реакции после воздействия, например, нерастворимую молекулу омега-5-глиадина в пшенице.

1.2 Лабораторная диагностика аллергических состояний

Тесты *in vivo* на специфические антитела IgE

Кожные прик-тесты

Кожные прик-тесты — это давно зарекомендовавший себя чувствительный метод обнаружения аллерген-специфических IgE. Метод заключается в нанесении капель раствора, содержащего аллергены, на кожу (чаще предплечья), при этом через капли осуществляются поверхностные проколы кожи, вводящие небольшое количество аллергенов в эпидермис. Это позволяет аллергену получить доступ к специфическим IgE на поверхности тучных клеток кожи.

Если присутствует IgE, специфичный для определенного аллергена, это приводит к локальной дегрануляции тучных клеток с высвобождением гистамина и других медиаторов воспаления и быстрому появлению волдырей и гиперемии. Реакция волдыря измеряется примерно через 15 минут после укола и обеспечивает полуколичественную оценку специфического IgE для каждого аллергена. Таким образом, результаты доступны сразу после завершения процедуры тестирования.

Поскольку метод зависит от высвобождения гистамина тучными клетками кожи, лекарства, которые действуют как антагонисты H1-рецепторов, мешают тесту (например, антигистаминные препараты (часто содержащиеся в

средствах от простуды и гриппа), трициклические и тетрациклические антидепрессанты и фенотиазины).

Чаще всего используются стандартизированные коммерческие экстракты аллергенов, но метод может быть адаптирован для использования свежих, замороженных и сушеных пищевых продуктов и неочищенных суспензий аллергенов окружающей среды. Для некоторых аллергенов (например, фруктов) клинически значимые аллергены плохо представлены в имеющихся в продаже экстрактах аллергенов, поэтому может потребоваться прик-тест с использованием свежих продуктов. Метод имеет преимущества высокой чувствительности, низкой стоимости, быстрых результатов и возможности одновременного экономичного тестирования на реактивность к широкому спектру аллергенов.

Кроме того, кожные прик-тесты выявляют связанные с клетками IgE-антитела, которые участвуют в аллергических реакциях, хотя берутся образцы только небольшого подмножества кожных эффекторных клеток, и, таким образом, ответы не обязательно коррелируют с реакциями на воздействие аллергена в других местах. Недостатки включают ложноположительные ответы, плохую линейность ответов по сравнению с тестированием *in vitro* и то, что пациент должен подвергаться воздействию аллергена.

Ложноотрицательные результаты могут возникать из-за недопредставленности некоторых отдельных молекул аллергена из-за лабильности или отсутствия растворимости.

Хотя прик-тест относительно безопасен, для его интерпретации требуется опытный оператор, и он должен проводиться на нормальной здоровой коже, что ограничивает его использование при наличии диффузных дерматологических состояний. Дермографизм также может искажать результаты, и тестирование всегда проводится как с отрицательным контролем (с помощью которого можно обнаружить дермографизм), так и с положительным (обычно гистамином) контролем, в основном для выявления влияния лекарств.

Иногда возникают системные реакции, хотя анафилаксия встречается крайне редко. Поэтому очень важно, чтобы кожные прик-тесты проводились персоналом, компетентным в лечении анафилаксии, и в помещениях, оборудованных для такого лечения.

Внутрикожное тестирование

Внутрикожное тестирование включает внутрикожное введение разбавленных растворов аллергенов. Хотя он более чувствителен, чем кожные прик-тесты, и может обнаруживать сенсibilизацию к аллергену у людей, у которых кожный прик-тест на этот аллерген отрицательный, он с большей вероятностью дает ложноположительные результаты и имеет более высокий потенциал, чем кожные прик-тесты для системных аллергических реакции, включая анафилаксию.

Поэтому ее лучше всего проводить в специализированных учреждениях, где имеются достаточные ресурсы для лечения анафилаксии. Основное использование внутрикожного тестирования в Австралии - это исследование аллергии на лекарства и исследование аллергии на яд перепончатокрылых. Требования к тесту и влияние лекарств аналогичны требованиям для кожных прик-тестов.

Оральные проблемы с едой

Кожные прик-тесты и определение специфического IgE для пищевой аллергии дают большое количество ложноположительных результатов, которые не коррелируют с клиническими симптомами после приема соответствующей пищи. Такие ложноположительные результаты часто более распространены, чем истинно положительные результаты. Таким образом, «золотым стандартом» метода диагностики пищевой аллергии является постепенная пероральная провокация подозрительной пищи под наблюдением.

Лекарственные провокационные тесты

Кожные прик-тесты и внутрикожные тесты на IgE-опосредованную лекарственную аллергию валидированы только для нескольких препаратов, и даже в этом случае чувствительность для выявления лекарственной аллергии

низкая. Поэтому за отрицательными результатами внутрикожного теста обычно следует провокационный тест на лекарство, как правило, при пероральном пути введения.

Требования к оральной пищевой провокации и лекарственным провокационным тестам

Эти тесты длительны, трудоемки и связаны со значительным риском системных аллергических реакций, включая анафилаксию. Поэтому они должны выполняться только опытными врачами в учреждениях, где имеется реанимационное оборудование.

Провокационные тесты на аэроаллергены

Кожные прик-тесты и определение специфического IgE в контексте аллергического ринита также дают много ложноположительных результатов, и были разработаны различные методы для оценки функционального действия ингаляционных аллергенов в этих условиях. К ним относятся назальные провокационные тесты, специфическая ингаляционная провокация и использование камер с провокационным воздействием окружающей среды.

Такие методы не стандартизированы, требуют опыта специалистов и специального оборудования, отнимают много времени и сопряжены со значительным риском тяжелого бронхоспазма. Поэтому их использование в основном ограничивается исследованиями, хотя специфическая ингаляционная нагрузка используется в медицине труда для исследования астмы, вызванной на рабочем месте.

Тесты *in vitro* на специфические антитела IgE

Рутинное измерение циркулирующих аллерген-специфических IgE-антител в сыворотке пациентов первоначально выполнялось с использованием радио-аллерго-сорбентных тестов (RAST), в которых использовался метод обнаружения радиоизотопов. Это было заменено на много лет, и теперь обнаружение происходит с использованием методов, основанных на ферментах и флуоресценции, но номенклатура RAST для таких тестов сохранилась.

В используемых методах используются аллергены или смеси аллергенов, соединенные с твердофазным носителем. Их инкубируют с сывороткой пациента, что позволяет свободному специфическому IgE связываться с аллергеном на твердой матрице. Затем его промывают для удаления несвязанного IgE и используют второе меченое анти-IgE-антитело для обнаружения, связанного IgE. Эти методы являются надежными и полностью количественными. Чувствительность определения специфических IgE может быть меньше, чем у кожных прик-тестов или внутрикожных тестов для одних аллергенов, тогда как для других аллергенов они могут быть более чувствительными. Эти методы обеспечивают линейное количественное определение в гораздо более широком диапазоне, чем кожные прик-тесты. В отличие от кожных прик-тестов и внутрикожных тестов, эти методы обнаруживают свободный специфический IgE, а не фракцию, связанную с тучными клетками, и предполагается, что они пропорциональны.

Эти методы *in vitro* имеют ряд **преимуществ** по сравнению с кожными прик-тестами:

- Пациент не подвергается воздействию аллергена, что предотвращает любую вероятность аллергических реакций во время тестирования.
- Нет никаких помех из-за того, что пациент принимает антигистаминные или другие лекарства.
- Тесты не противопоказаны наличием диффузного дерматологического заболевания или смешанного дермографизма.
- Стандартизация тест-систем и количественного анализа позволяет проводить более надежное сравнение у отдельных людей во времени, а также между местами тестирования.
- Специфический IgE может быть определен к широкому спектру аллергенов из одного образца крови, и доступно более широкое меню тестов.

Недостатки включают:

- Необходимость венепункции, что может быть нежелательно у маленьких детей.
- По сравнению с кожными прик-тестами получение результатов происходит с некоторой задержкой.
- Тесты с использованием смесей аллергенов могут давать вводящие в заблуждение результаты, поскольку количество любого отдельного аллергена в смеси может быть ограничивающим (что приводит к связыванию только части специфических IgE для этого аллергена в сыворотке тестируемого пациента и дает низкий или отрицательный результат). или, наоборот, ложноположительные результаты могут возникать, когда сыворотка пациента содержит низкие уровни специфических антител IgE, распознающих несколько компонентов смеси.
- Ограничение количества аллергена также может привести к ложно заниженным результатам для аллергенов, которые плохо представлены в экстракте аллергена, используемом в анализе.
- У некоторых людей есть антитела IgE к непатологическим перекрестно-реактивным углеводным детерминантам (CCD), что приводит к очевидным ложноположительным результатам.
- Антитела IgG к аллергену, особенно когда они присутствуют в высоком титре (например, у пациентов с иммунотерапией аллергеном), могут конкурировать с антителами IgE за связывание с аллергеном, что приводит к ложно заниженным результатам для специфического IgE.

Роль общего IgE

Уровни общего (свободного) IgE в сыворотке в нормальной популяции имеют логарифмически нормальное распределение (т.е. логарифмическое преобразование дает гауссово распределение). Среднее геометрическое

значительно различается в зависимости от возраста, пола, паразитарной нагрузки и географического положения и выше в атопических популяциях. Учитывая эту изменчивость, контрольные интервалы и пороговые значения в идеале должны быть установлены для местного населения и должны быть специфичными для возрастного диапазона. Однако это случается редко, поскольку большинство лабораторий сообщают референтные интервалы, указанные производителем тестов, которые часто основаны на данных десятилетней давности, основанных на подмножествах одной географически ограниченной популяции.

Если для местных популяций выбраны оптимальные пороговые значения, специфичность выявления атопии умеренная ($>70\%$), при этом высокие значения общего IgE связаны с атопией. Однако существует низкая чувствительность, и, таким образом, низкие значения общего IgE не позволяют исключить атопию, если только не выбраны пороговые значения, которые находятся около или ниже медианы популяции, что ограничивает полезность.

Из-за логарифмически нормального распределения очень высокие уровни общего IgE могут быть обнаружены у значительной части пациентов с атопией, особенно с атопической экземой. Мониторинг общего IgE полезен, когда пациенты получают иммуносупрессивную терапию по поводу тяжелой экземы. Тем не менее, определение общего IgE может быть полезным для интерпретации специфических тестов IgE (см. ниже).

Чрезвычайно высокие уровни общего IgE обнаруживаются при IgE-миеломе, очень редком подтипе миеломы. Когда такие уровни очевидны, в лаборатории целесообразно провести электрофорез сыворотки с иммунофиксацией на IgE, который обычно не включается в стандартные протоколы иммунофиксации.

Индекс специфического IgE (отношение специфического IgE к общему IgE)

Не существует международно признанных калибровочных стандартов для специфических IgE-антител, поэтому их обычно измеряют в условных

единицах. Однако существует официальный стандарт ВОЗ для общего IgE, и эталонная кривая, откалиброванная по этому стандарту, обычно включается в каждый цикл анализа специфического IgE, что позволяет преобразовывать сигналы измерения для специфических антител IgE в стандартизированные единицы IgE (выражаемые в kU/л). Это называется гетерологичной калибровкой и предполагает, что сила связывания аллергена для специфического IgE аналогична силе связывания между анти-IgE-антителами и общим IgE, используемой для построения калибровочной кривой. Хотя это приводит к ошибке, она обычно составляет менее 10%, если методы, используемые для анализа специфического и общего IgE, сопоставимы.

Это особенно полезно при интерпретации уровней специфических IgE у пациентов с очень низким уровнем общего IgE, у пациентов без атопии с IgE-сенситизацией к определенным аллергенам, таким как яд перепончатокрылых или профессиональные аллергены, или у пациентов с чрезвычайно высоким уровнем общего IgE. например, как при атопическом дерматите). Было продемонстрировано, что индекс специфического IgE в сыворотке отражается в наблюдаемом отношении, связанном с эффекторными клетками, и, если специфический IgE выражается как отношение, это позволяет нормализовать значения специфического IgE к общему IgE отдельного пациента. Это приводит к лучшей согласованности между уровнем специфического IgE и другими тестами на сенситизацию IgE, такими как тесты на укол кожи и тест активации базофилов.

Измерение специфических антител IgE к экстрактам аллергенов

Большинство в пробиркеспецифические тесты на IgE используют стандартизированные водные экстракты макромолекул, полученных из отдельных пищевых продуктов, ингалянтов (например, пыльцы, клещей, эпителия животных, плесени) или аллергенов окружающей среды (например, латекса). Такие экстракты аллергенов содержат тысячи различных макромолекул, и, несмотря на все попытки стандартизации, некоторые молекулы аллергенов могут быть плохо представлены в экстрактах, а состав

различается у разных производителей и даже между партиями. Доступны сотни аллергенов, но из-за ограничений по стоимости и полезности только часть из них регулярно доступна в испытательных лабораториях. Как и экстракты аллергенов, используемые для кожных прик-тестов, тесты RAST с использованием экстрактов аллергенов могут обнаруживать антитела IgE к перекрестно-реактивным детерминантам, которые могут не иметь клинической корреляции и, следовательно, давать ложноположительные результаты.

Выбор аллерген-специфических IgE для тестирования во всех случаях должен определяться тщательным сбором анамнеза. Как *in vitro*, так и *in vivo* тест-системы могут дополнять друг друга в диагностике аллергии.

Измерение специфических антител IgE к молекулам аллергенов (компоненты аллергенов, отдельные аллергены или диагноз, разрешенный по компонентам) в одиночных анализах

В последние годы было идентифицировано множество отдельных компонентов молекулярных аллергенов, которые распознаются IgE-антителами у пациентов с аллергией. Это позволило идентифицировать доминирующие компоненты аллергена, которые обычно распознаются антителами IgE у пациентов с аллергией, а также охарактеризовать физико-химические свойства отдельных компонентов аллергена.

Ряд этих компонентов аллергена теперь доступен в коммерческих тестах на специфические антитела IgE. Некоторые из них очищены из природных источников, когда очищенный продукт обычно содержит несколько встречающихся в природе изоформ соответствующего аллергена и обычно гликозилирован.

Хотя это означает, что очищенные компоненты содержат ряд эпитопов, которые могут связываться со специфическими IgE от сенсibilизированных пациентов, определенные углеводы N-гликанов (CCD, перекрестно-реактивные углеводные детерминанты), присутствующие в таких препаратах, могут приводить к перекрестно-реактивному связыванию IgE-антител. обычно не имеет клинического значения и дает ложноположительные результаты. Кроме

того, некоторые компоненты аллергена присутствуют в очень малых количествах в природном источнике аллергена, что очень затрудняет очистку от примесей. Эти трудности привели к более широкому использованию рекомбинантных аллергенов в виде одиночных белковых молекул, продуцируемых *Escherichia coli*, где гликозилирование не происходит и где белок может продуцироваться в больших количествах. Хотя это позволяет обойти проблему CCD, он обеспечивает компонент аллергена, в котором отсутствуют изоформы природного варианта и который может не содержать всех эпитопов, распознаваемых специфическими IgE в сыворотке пациентов.

Измерение специфических антител IgE к отдельным компонентам аллергена может быть полезным по следующим причинам:

- Аналитическая чувствительность может быть повышена, особенно когда важные аллергены плохо представлены в экстрактах аллергенов или нестабильны в экстрактах.
- Аналитическая специфичность может быть повышена, особенно когда специфические антитела IgE к компоненту аллергена предоставляют информацию, относящуюся к стратификации риска (например, при пищевой аллергии), перекрестной реактивности на аллергены из других источников или первичной (видоспецифической) сенсibilизации.

Тем не менее, успешное использование этих тестов требует тщательного выбора аллергенов, используемых для тестирования специфических IgE, на основе индивидуального анамнеза пациента, результатов тестов с использованием неочищенных экстрактов аллергенов и знания компонентов аллергенов, доступных для тестирования.

При аллергии на латекс тестирование на специфические IgE к ряду компонентов аллергена латекса обеспечивает более чувствительные средства обнаружения сенсibilизации, чем другие подходы, а также может предоставить информацию об относительном риске.

При пищевой аллергии сенсibilизация к определенным компонентам аллергена может быть связана с повышенным или сниженным относительным риском тяжелых реакций на пищу, из которой она получена (например, множественные аллергенные компоненты арахиса), может выявить повышенный риск от приготовленных вариантов пищи (например, овомукоид-специфический IgE при аллергии на яйца) или могут быть полезны для выявления сенсibilизации к компонентам аллергена, вовлеченным в кофактор-зависимую пищевую аллергию. Однако только на основе этих тестов нельзя сделать надежный прогноз переносимости соответствующего пищевого продукта в будущем. Еще раз, релевантность зависит от коррелятивных симптомов в истории болезни пациента или результатов тестирования провокации аллергеном.

Когда симптомы возникают при употреблении нескольких, казалось бы, неродственных растительных продуктов, особенно в контексте аллергии на пыльцу или латекс, предполагается возможность сенсibilизации к перекрестно-реактивным белкам, что может быть подтверждено измерением специфических IgE-антител к потенциальным перекрестно-реагирующим компонентам аллергена.

В случае респираторной аллергии сенсibilизация к отдельным компонентам пыльцевого аллергена полезна для выявления реакций на перекрестно-реактивные компоненты аллергена, которые обычно не коррелируют с респираторными симптомами, или на видоспецифические компоненты, которые более важны для заболевания, и это может некоторые ситуации влияют на выбор аллергенов, используемых в иммунотерапии аллергенами.

При запросе RAST-тестов на компоненты аллергенов следует также иметь в виду, что тест-реагенты для этих тестов намного дороже, чем те, которые используются для неочищенных экстрактов аллергенов. Это может привести к значительным личным расходам пациента, и такие тесты лучше

всего использовать разумно, в каждом конкретном случае, чтобы ответить на конкретные вопросы.

Применение кожных прик-тестов и тестов Singleplex RAST для исследования аллергии

Поскольку обнаружение аллерген-специфического IgE часто не имеет клинического значения, текущие рекомендации не рекомендуют проводить случайный скрининг пациентов на IgE-опосредованную сенсибилизацию, поскольку количество положительных результатов намного превышает количество клинически значимых аллергий.

Вместо этого рекомендуется, чтобы выбор диагностических тестов основывался на клинических симптомах. Тщательный и полный анамнез собирается в первую очередь и используется для выбора экстрактов аллергенов для кожных прик-тестов, RAST-тестов или того и другого. Обычно это приводит к одному из двух клинических сценариев:

Ограниченное количество положительных результатов сенсибилизации на основе экстракта аллергена.

Если при кожных прик-тестах, внутрикожных тестах или тестах RAST получен один или несколько положительных результатов на ингаляционные аллергены или отдельные пищевые продукты, и это коррелирует с анамнезом, аналитическая специфичность тестов на основе экстракта аллергена может быть достаточной для выявления или исключения аллергена. клинически значимый аллерген, и дальнейшее тестирование не требуется. Исключениями являются потенциально ложноотрицательные тесты на сенсибилизацию к недостаточно представленным или нестабильным аллергенам, что особенно актуально для определенных пищевых продуктов, когда может потребоваться пероральная пищевая проба, чтобы исключить пищу как триггер симптомов.

Результаты множественной сенсибилизации на основе экстрактов аллергенов.

Чаще получают множественные положительные тесты с экстрактами аллергенов, что свидетельствует о перекрестно-реактивных специфических IgE-антителах. В этом контексте дальнейшее специфическое тестирование IgE с использованием компонентов аллергена может предоставить полезную дополнительную информацию. Это требует знания компонентов аллергена, которые могут быть полезны в дальнейших исследованиях. Подробное их обсуждение выходит за рамки данной статьи. Ниже приведены несколько примеров сценариев, в которых такое исследование полезно.

- Сенсibilизация к нескольким неродственным видам пыльцы.

В этом контексте проверка на сенсibilизацию к перекрестно-реактивным «паналлергенам» и к видоспецифическим «маркерным» аллергенам позволяет провести различие между истинной сенсibilизацией и перекрестной реактивностью. Это может быть полезно при выборе экстракта аллергена для иммунотерапии.

- Множественная сенсibilизация к разным пушным животным.

Измерение специфических IgE-антител к компонентам аллергенов животных может выявить реакции на перекрестно-реактивные компоненты, а не множественные, видоспецифичные сенсibilизации.

- Симптомы возникают в ответ на прием нескольких неродственных растительных продуктов из-за сенсibilизации к перекрестно-реактивным паналлергенам.

В этом сценарии определенные группы продуктов, вызывающих симптомы, могут указывать на то, какой класс паналлергенов может быть задействован. Специфическое тестирование IgE с использованием образцов каждого класса может подтвердить сенсibilизацию и может быть полезным для стратификации риска: например, сенсibilизация к кластеру Bet-v1 и группам профилина обычно связана с легкими симптомами «синдрома оральной аллергии», которые часто отсутствуют при соответствующих пище подвергается тепловой обработке, поскольку аллергены лабильны при нагревании и переваривании. С другой стороны, сенсibilизация к группе

белков-переносчиков липидов (LTP) может быть связана с более тяжелыми симптомами, которые могут усугубляться такими кофакторами, как физические упражнения.

- Тяжелые реакции на некоторые растительные продукты.

Когда возникают тяжелые реакции на употребление в пищу растительных продуктов, таких как арахис, соя, лесные орехи и семена, и обнаруживаются множественные положительные сенсibilизации с помощью тестов на специфические IgE с использованием экстрактов аллергенов, оценка специфических IgE к компонентам аллергенов может помочь выявить сенсibilизацию к продуктам высокого риска, видоспецифические компоненты пищевых аллергенов, устойчивых к нагреванию и перевариванию, и различать их от сенсibilизации к более низкому риску, низкому содержанию или нестабильным к нагреванию и пищеварению аллергенам. Эта информация полезна для стратификации рисков.

- Системные реакции на укусы перепончатокрылых.

Когда системная реакция возникает на укус перепончатокрылых, сенсibilизация может быть обнаружена более чем к одному виду насекомых с помощью тестов на специфические антитела IgE с использованием экстрактов ядовитых аллергенов. Определение сенсibilизации к определенным компонентам аллергена яда может помочь отличить истинную сенсibilизацию к одному из видов от перекрестной реактивности. Это может быть полезно при выборе наиболее подходящего экстракта аллергена для иммунотерапии, а также может выявить сенсibilизацию к перекрестно-реактивным компонентам (например, CCD), которые не связаны с клинической аллергией, но вызывают положительные результаты тестов с использованием экстрактов аллергенов.

Измерение специфических антител IgE к большому количеству компонентов аллергена в мультиплексных анализах

Стали доступны мультиплексные анализы, которые позволяют определять специфическую IgE-сенсibilизацию к большому количеству

компонентов аллергена (например, тест Immunoscap ISAC для 115 компонентов аллергена и тесты Allergy Explorer MacroDXTM).

Скрининг на сенсibilизацию с помощью мультиплексного тестирования независимо от анамнеза не имеет клинической ценности по следующим причинам:

- В этих мультиплексных анализах присутствует только ограниченное количество компонентов аллергена по сравнению со всем «аллергомом».
- Мультиплексные тесты дороги и дают много информации, которая требует тщательной интерпретации.
- Мультиплексные тесты часто менее чувствительны, чем одиночные RAST-тесты, в которых используются либо экстракты аллергенов, либо отдельные компоненты аллергенов.
- Диапазон протестированных аллергенов зависит от наличия аллергенов в массиве.
- Количество положительных IgE-сенсibilизаций, обнаруженных на таких массивах, может превышать количество клинически значимых аллергий, что дает большую долю положительных результатов тестов, которые не имеют клинического значения.

Однако целенаправленное использование такого мультиплексного тестирования может оказаться полезным в определенных ситуациях.

Тесты in vitro на значимость IgE-опосредованной сенсibilизации - тест активации базофилов (БАТ) и проточная цитометрия БАТ

Тест активации базофилов (БАТ) представляет собой функциональный тест, напоминающий провокационный тест in vitro. Как и тучные клетки, базофилы имеют на своей поверхности рецепторы с высоким сродством, которые связывают IgE (FcεR1), и перекрестное связывание этого

поверхностно-связанного IgE аллергеном приводит к дегрануляции базофилов с высвобождением гистамина и других медиаторов воспаления.

В отличие от тучных клеток, базофилы присутствуют в периферической крови, где их период полужизни составляет около недели. Гранулы базофилов содержат CD63 на своей внутренней поверхности, и когда происходит дегрануляция базофилов, CD63 перемещается к клеточной мембране, действуя как удобный маркер активации, который можно обнаружить с помощью проточной цитометрии. Были охарактеризованы и другие маркеры активации (например, CD203c), но CD63 является лучшим клинически подтвержденным маркером.

Для проведения БАТ у больного берут периферическую кровь и инкубируют в присутствии различных концентраций аллергена. Затем используют проточную цитометрию цельной крови для определения фракции базофилов и их фракции, которые являются CD63-положительными при каждой концентрации аллергена. Это позволяет определить максимальный ответ (реактивность базофилов) и концентрацию аллергена, которая дает полумаксимальный ответ (чувствительность базофилов).

В идеале кровь должна быть свежей, но ее можно использовать в течение 24 часов после забора для документирования сенсibilизации к аллергену, хотя реактивность базофилов может значительно ухудшиться за это время. Предпочтительно собирать кровь в течение одного года после последнего контакта пациента с тестируемым аллергеном, поскольку сенсibilизированные базофилы со временем уменьшаются, особенно к лекарственным препаратам.

БАТ использовались для выявления ответов на интактные ингаляционные аллергены, пищевые аллергены, яды перепончатокрылых и различные лекарства, и в целом они лучше коррелируют с клиническими реакциями, чем простое выявление IgE-сенсibilизации. В некоторых исследованиях при пищевой аллергии потребность в пероральной пищевой провокации была значительно снижена за счет использования НЖТ. БАТ также можно

использовать с компонентами аллергенов, что в некоторых исследованиях прекрасно коррелирует с результатами Oral Food Challenge.

Было продемонстрировано, что в случае лекарственной аллергии БАТ имеют прогностическую ценность для клинических реакций на лекарства, когда нет других методов исследования, кроме провокационных тестов.

Модифицированные БАТ с использованием крови неенсиблизированных доноров, инкубированной с сыворотками пациентов, использовались для исследования аутореактивности при хронической крапивнице, а подавление реакции базофилов использовалось для мониторинга реакции пациентов на иммунотерапию аллергенами.

Поэтому может показаться, что БАТ являются многообещающими инструментами для исследования аллергии. Тем не менее, в настоящее время БАТ обычно недоступны в Австралии по ряду причин, включая значительную стоимость таких тестов (которые не покрываются Medicare), потребность в свежей крови для анализов, взятие проб базофилов пациентов в течение одного года после последнего воздействия, отсутствие хорошо охарактеризованных источников аллергенов и отсутствие текущей стандартизации тестов.

Дополнительные тесты при подозрении на аллергию

Количество эозинофилов

Повышенное количество эозинофилов является относительно неспецифическим признаком. В Австралии наиболее распространенной причиной эозинофилии является атопия, но с эозинофилией может быть связан широкий спектр других состояний, включая паразитозы (как эндопаразиты, так и эктопаразиты, такие как чесотка), различные аутоиммунные заболевания, новообразования, астму и ряд эозинофильных синдромов. Их обсуждение выходит за рамки данной статьи.

Эозинофильный катионный белок (ЕСР)

Эозинофильный катионный белок (ЕСР) продуцируется активированными эозинофилами. Высокие уровни ЕСР возникают при большей активации эозинофилов, например, при грибковых заболеваниях верхних и

нижних дыхательных путей, эозинофильном эзофагите, астме и первичных гиперэозинофильных заболеваниях.

Триптаза сыворотки

Триптаза представляет собой фермент, присутствующий в гранулах тучных клеток и высвобождаемый во время дегрануляции тучных клеток. Во время анафилаксии уровни в сыворотке увеличиваются, достигая пиковой концентрации через один-два часа после анафилаксии и возвращаясь к исходному уровню в течение шести часов. Мониторинг динамики триптазы после появления симптомов может помочь отличить анафилаксию от других причин появления симптомов. В этом контексте резко повышенный уровень триптазы определяется как уровень, превышающий: $1,2 \times \text{базовый уровень триптазы (мкг/л)} + 2 \text{ мкг/л}$.

Базовый уровень триптазы является маркером количества тучных клеток и повышен при мастоцитозе, что может привести к тяжелой анафилаксии в ответ на различные лекарства и укусы насекомых, а также создать риск остеопороза. При обнаружении повышенного уровня триптазы следует периодически проверять его, а также проводить исследование костного мозга, если исходный уровень превышает 20 мкг/л. Аллергики с повышенным исходным уровнем триптазы могут быть восприимчивы к относительно более тяжелым реакциям на укусы перепончатокрылых, а также к определенным пищевым и лекарственным аллергиям.

ГЛАВА II РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Методы лабораторных исследований

Практические лабораторные исследования с аллергией проводились у пациентов, находящихся на лечении в стационаре на базе ГАУ РС(Я) «РБ №1 — Национальный центр медицины».

Мной всего было обследовано 5 пациентов находящие на базе ГАУ РС (Я) «РБ №1 - НЦМ» из второго терапевтического отделения с диагнозом аллергия разной формы в возрасте от 25-75 лет. Из них: 2 мужчин и 3 женщины.

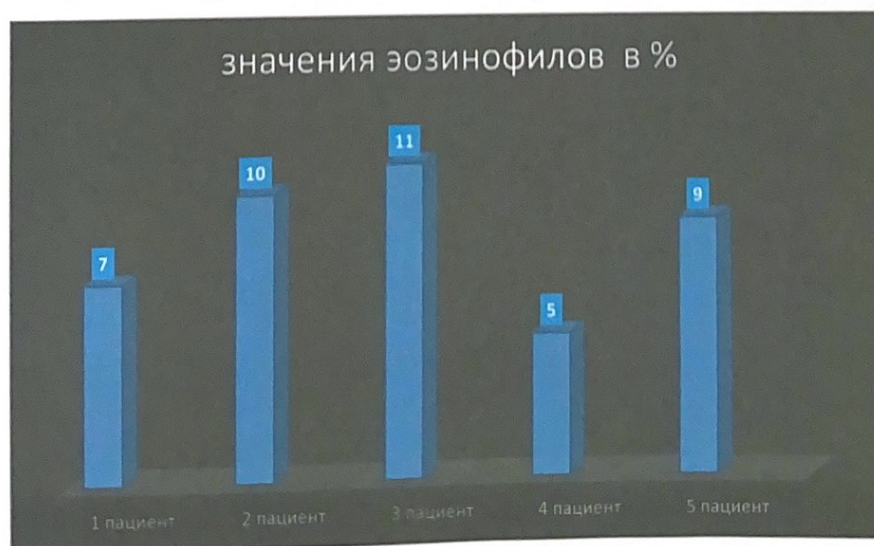
Согласно возрастной классификации ВОЗ, обследованных больных можно разделить на группы.

Возрастной и половой состав пациентов.

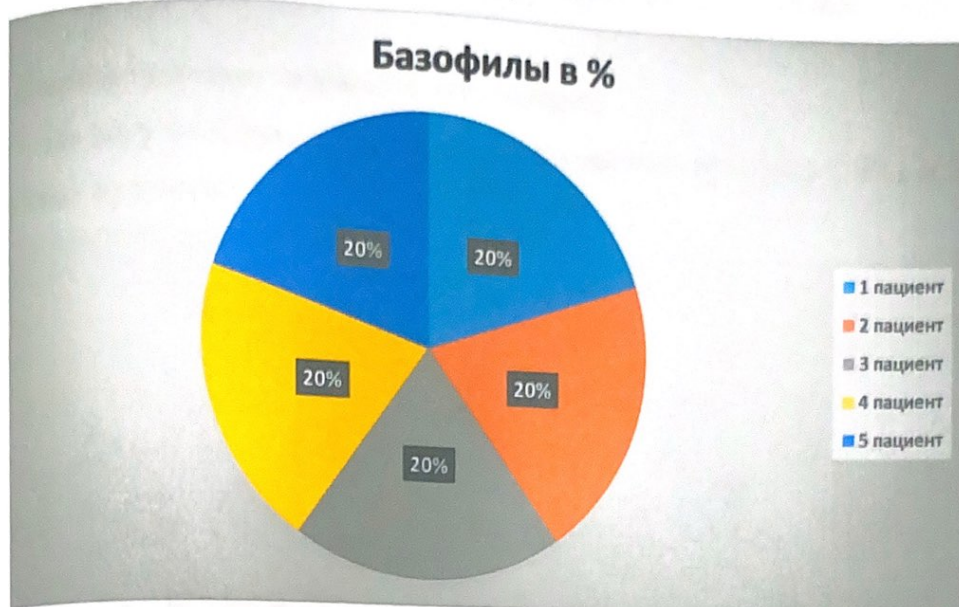
Группа	Возраст	Мужчины	Женщины
Молодой возраст	До 44 лет	1	2
Средний возраст	44-60 лет	0	1
Пожилкой возраст	60-75 лет	1	0
Всего		2	3

Всем пациентам проводились следующие лабораторные исследования:

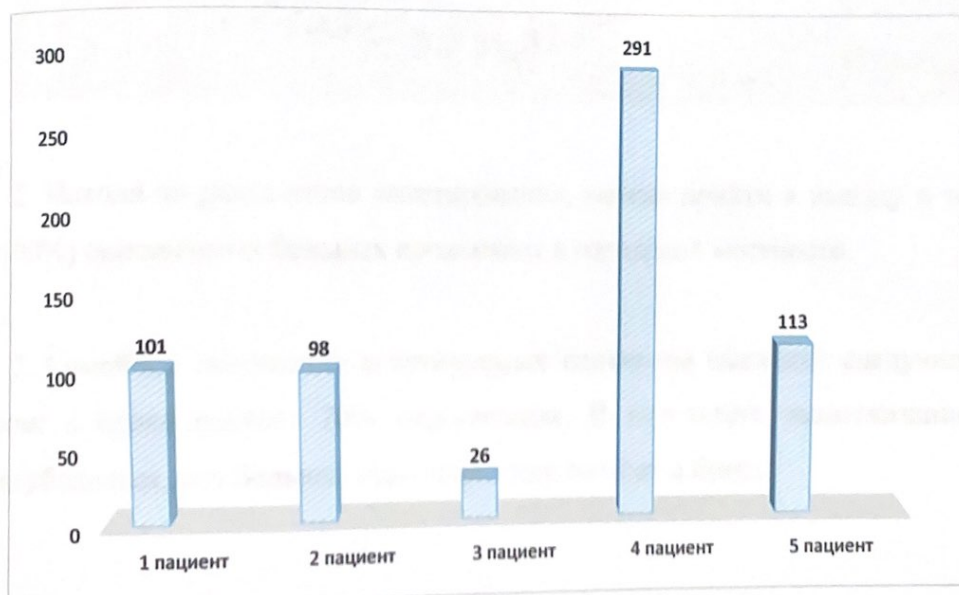
- Общий (клинический) анализ крови (ОАК);
- Подсчет количества эозинофилов;



• Подсчет количества базофилов;



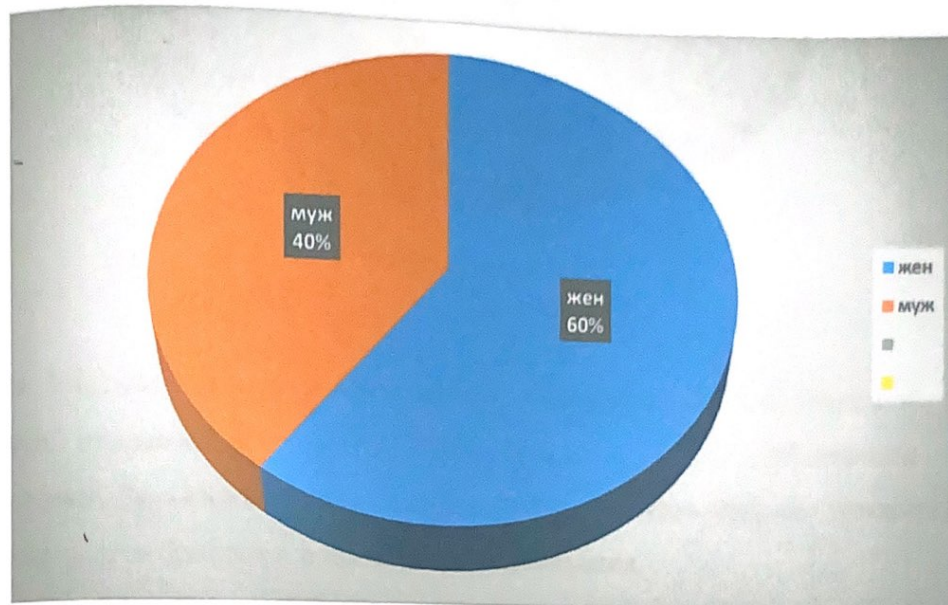
• Подсчет количества IgE МЕ/мл.



2.2 Результаты исследования ГАУ РС(Я) «РБ№1 — НЦМ»

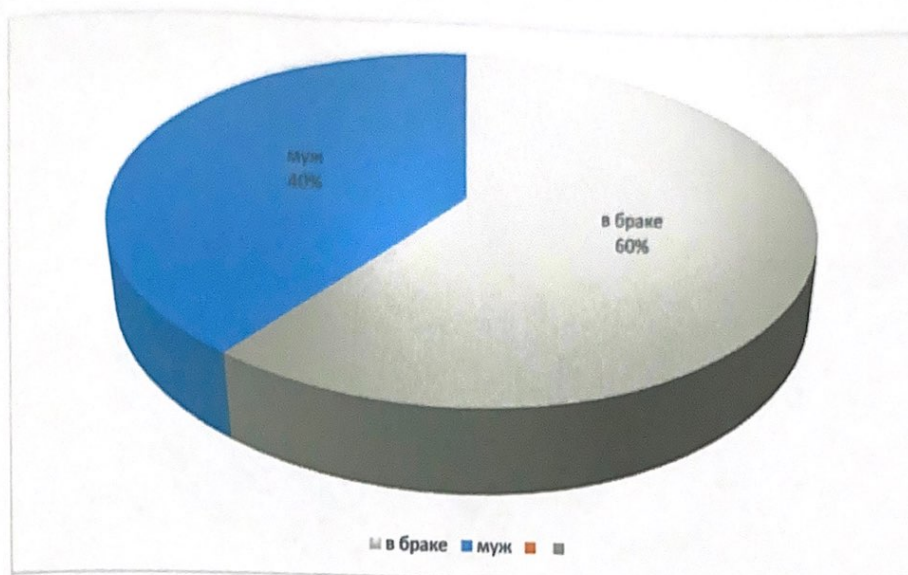
Провела трактовку анализов и тестирование:

1. По полу большую часть пациентов составляют женщины (70%), и 30% составляют мужчины;

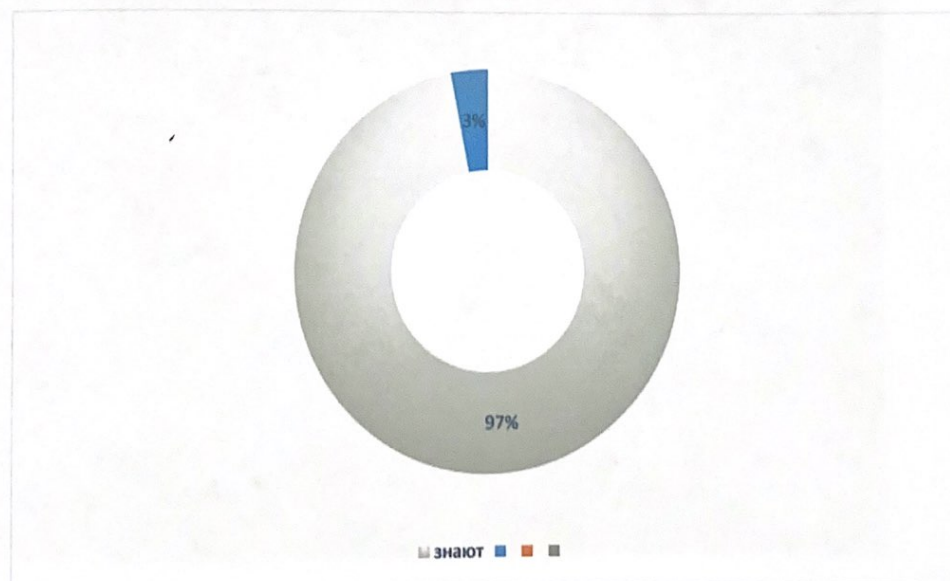


2. Исходя из результатов анкетирования, можно прийти к выводу о том, что (100%) опрошенных больных проживают в городской местности.

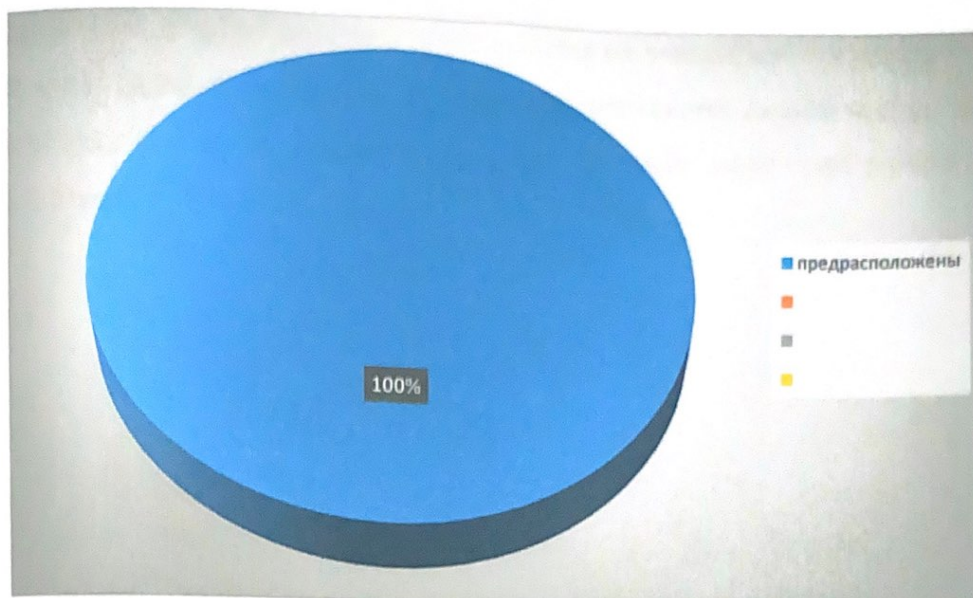
3. Семейное положение анкетировемых пациентов выглядит следующим образом: в браке состоят 70% опрошенных. В результате вышесказанного можно убедиться, что большинство пациентов состоят в браке.



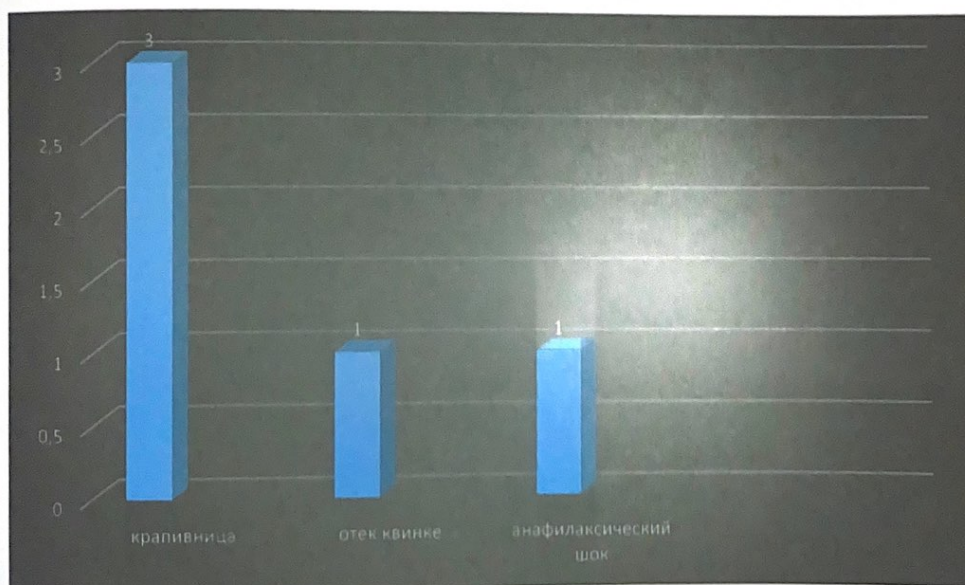
4. Учитывая выводы анкетирования, в конечном итоге получаем то, что из пяти опрошенных человек 100% знают о таком заболевании как «аллергозы». Другими словами, большая часть пациентов обладает некоторыми знаниями о сути болезни и о принципе ее протекания.



5. На вопрос о наследственной предрасположенности к аллергическим реакциям 100% пациентов ответили, что имеют родственников с аллергической патологией. Из этого следует вывод о том, что наследственность чаще всего выступает фактором, дающим старт к развитию острых аллергозов.



6. Согласно полученным в ходе анкетирования данным, крапивницей страдают 60% респондентов, отеком Квинке – 20%, анафилактическим шоком – 20%. Это говорит о том, что преобладающими заболеваниями у пациентов являются крапивница и отек Квинке.



7. Из опрошенных 60% отмечают, что основным видом аллергена, послужившим началу заболевания, является пищевая продукция, 20% указывают на укусы насекомых как на основную причину развития острого

состояния, а по 20% соответственно приходится на лекарственные препараты и другие виды аллергенов. Исходя из вышеперечисленного, делаем вывод, что в подавляющем большинстве именно пищевые продукты дают старт к развитию данного неотложного состояния.

ВЫВОДЫ

1. Изучили теоретические аспекты аллергических состояний и их исследований в аллергической диагностике. Это дало понятие о аллергии, как о заболевании поражающее как и детей, так и взрослых. Оно ухудшает качество жизни человека, может проявляться резко и неожиданно от чего заболевший может не успеть ничего предпринять, чтобы помочь себе. Лабораторные методы исследования в практике специалиста лабораторной диагностики имеют определяющее значение, позволяя охарактеризовать патогенетические изменения, типичные для данного аллергического заболевания (клиническая лабораторная диагностика)

2. Выявили эффективные диагностические методы при аллергических состояниях среди детского населения. Использование взятия венозной крови не приносит большого дискомфорта и страха, как прик-тесты на коже руки предплечья. Благодаря венопункции врач-иммунолог-аллерголог может наблюдать за динамикой заболевания дистанционно, потому что для этого нужно только отправить результаты анализов крови.

3. Проанализировала данные лабораторной диагностики при аллергических состояниях на примере ГАУ РС (Я) «Республиканская Больница №1 — Национальный Центр Медицины». Проведя некоторое количество исследований самостоятельно, я поняла, насколько важную роль имеет лабораторная диагностика крови, чтобы суметь помочь врачам, а в последующем и пациентам разобраться с аллергическими состояниями. Аллергические заболевания приносят много неудобства в жизни и ухудшают ее качество. Лабораторная диагностика крови помогает выявить причину такого состояния и избавляет пациента использовать другие методы, приносящие дискомфорт в виде зуда, покраснений и многократных прокалываний кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной выпускной квалификационной работе я достигла основной цели:

Провела содержательную исследовательскую работу по диагностике аллергических заболеваний.

Также достигла всех поставленных задач:

1. Определила для чего используются анализы крови на аллергию.
2. Определила классификацию и специфику лабораторных показателей.
3. Провела исследование на 5 пациентах.

Я очень благодарна своему научному руководителю за правильный выбор столь актуальной тематики, которая является основной проблемой общества «номер один» в настоящее время. Данная работа мне помогла защитить определить на сколько важна работа по определению аллергических состояний на первых этапах возникновения, для проведения дальнейшей работы по профилактике и лечению в целом.

Благодаря научно — исследовательской работе я четко осознала, что работа в звене здравоохранения по специальности лабораторная диагностика — это моя стезя и в дальнейшем я свяжу свою рабочую трудовую деятельность именно с медицинской лабораторией.

Данная научная работа мне помогла на практике применить все полученные знания и навыки, которые я получила на протяжении всех лет в медицинском колледже, а также наладить связи и перенять опыт от практикующих медицинских сестер, фельдшеров и врачей. Всю сложность предстоящей работы я понимаю, поэтому морально готова к сложностям, которые ждут в будущем в ходе рабочей трудовой деятельности.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азамова, З. Ш., Куропатенко, М. В. Аллергические, иммунологические и клинические изменения у беременных женщин при различных формах лямблиоза / З.Ш. Азамова, М.В. Куропатенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2021. – №1. – С. 54-63.
2. Азамова, З. Ш., Куропатенко, М. В., Сельков, С. А. Клиникоиммунологические особенности течения беременности на фоне распространенных нематодозов и лямблиоза / З.Ш. Азамова, М.В. Куропатенко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Вып. №3. – С.113.
3. Атопический дерматит у детей / Касохов Т.Б., Цороева З.А., Касохова В.В., Мазур А.И. // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 1. – С. 8-26.
4. Аллергия у детей: от теории к практике / под ред. Л. С. Намазовой - Барановой. – М.: Союз педиатров России, 2020. – 668 с.
5. Аллергология и Иммунология. Клинические рекомендации для педиатров / под ред. А. А. Баранов, Р. М. Хаитова. – М.: Союз педиатров России, 2019. – 248 с.
6. Балаболкин, И. И. Актуальные проблемы аллергологии детского возраста на современном этапе / И. И. Балаболкин // Педиатрия. – 2017. – № 3. – С. 69–75.
7. Балаболкин, И. И. Современные аспекты патогенеза и терапии атопического дерматита у детей. // Педиатрия. – 2018. – № 4. Том 94 – С. 177–183.
8. Балаболкин, И. И. Возможности терапевтического контроля аллергических болезней у детей на современном этапе / И. И. Балаболкин // Педиатрия. – 2020. – №4. – С.146-150.
9. A pediatric asthma management program in a low-income setting resulting in reduced use of health service for acute asrhma / W. C. Andrade, P. Camargos, L. Lasmar et al. // Allergy. – 2018. – Jun. 14.

10. Alanne, S. Quality of life in infants with atopic dermatitis and healthy infants; a follow-up from birth to 24 months / S. Alanne, M. Nemes, Rm. Soderrund // *Acta Paediatr.* – 2021. – Feb 22.

11. Analysis of Colonization and Genotyping of the Exotoxins of *Staphylococcus aureus* in Patients with Atopic Dermatitis / S. Y. Na, J. Y. Roh, J. M. Kim et al. // *Ann. Dermatol.* – 2020. – Vol. 24. – P. 413–419.

12. Anaphylactic reactions to oligosaccharides in red meat: a syndrome in evolution / H. Saleh, S. Embry, A. Nauli et al. // *Clin. Mol. Allergy.* – 2018. – Vol. 7. – P. 105.

13. Anaphylaxis caused by honey ingestion in an infant / T. Tuncel, P. Uysal, A. B. Hocaoglu et al. // *Allergol. Immunopathol.* – 2011. – Vol. 39 (2). – P. 112–113.

14. Apter, A. J. Advances in adult asthma diagnosis and treatment in 2012: Potential therapeutics avad gene – environment interactions / A. J. Apter // *Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 131. – P. 47–54.

15. Atopic dermatitis and the atopic march revisited / S. C. Dharmage, A. J. Lowe, M. C. Matheson et al. // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69. – P. 17–27.

16. Atopic dermatitis: epidemiology and pathogenesis update Semin Cutan / L. F. Eichenfield, C. N. Ellis, A. L. Mancini et al. // *Med. Surg.* – 2012. – Vol. 31. – P. 3–5.

17. Bacterial skin colonization and infections in patients with atopic dermatitis / V. Petry, G. R. Bessa, C. S. Poziomczyk et al. // *An. Bras. Dermatol.* – 2012. – Vol. 87. – P. 729–734.

18. Baiz, N. Is the asthma epidemic still ascending? / N. Baiz, I. AnnesiMaesano // *Clin. Chest Med.* – 2012. – Vol. 33 (3). – P. 419–429.

19. Barnes, K. C. Genetic studies of the etiology of asthma / K. C. Barnes // *Proc. Am. Thorac Sol.* – 2011. – Vol. 8. – P. 143–148. Barret, E. G. Maternal influence in the transmission of asthma susceptibility / E. G. Barret // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2018. – Vol. 21 (3). – P. 747–784.

20. Berin, M. C. Food allergy: an enigmatic epidemic / M. C. Berin, H. A. Sampson // *Trends Immunol.* – 2019. – Vol. 34. – P. 390–397.