



УДК 616.08+616.248+613.95

DOI 10.24144/1998-6475.2021.52.78-84

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ КОМПОНЕНТНОЇ МОЛЕКУЛЯРНОЇ ДІАГОСТИКИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ТА ХАРЧОВУ АЛЕРГІЮ

Юрцева А.П.¹, Боднар О.П.¹, Фофанова О.В.², Фофанов О.Д.¹

¹Івано-Франківський національний медичний університет;

²НКП «Івано-Франківська міська дитяча лікарня, м. Івано-Франківськ

Резюме. Вступ. На сьогодні алергія належить до найбільш поширених патологічних станів у дітей. У сучасних умовах важливе медико-соціальне значення в педіатрії має харчова алергія (ХА), що зумовлено значною її розповсюдженістю, різноманітністю і тяжкістю клінічних проявів. У зв'язку з труднощами діагностики і лікування та тяжкими наслідками найбільш гострою проблемою в педіатрії є бронхіальна астма (БА), поєднана з харчовою алергією

Мета дослідження. Вивчення можливості застосування молекулярної алергодіагностики при харчовій алергії у дітей з бронхіальною астмою.

Матеріали та методи. На етапі ретроспективного дослідження у 120 дітей, хворих на бронхіальну астму, проведено оцінку характеру харчування та частоти проявів харчової алергії в ранньому віці. На проспективному етапі дослідження у 94 дітей, хворих на персистуючу бронхіальну астму легкого та середнього ступеня тяжкості з ознаками полісенсibiliзації в анамнезі, проведено компонентну алергодіагностику для виявлення *in vitro* специфічних sIgE-антитіл до молекулярних компонентів алергенів на апараті IMMUNOCAP 100 Є (Phadia AB, Sweden).

Результати досліджень. За даними ретроспективного дослідження встановлена висока частота раннього штучного вигодовування у дітей із бронхіальною астмою (у 56,7 %). У 56,3% в перші місяці і роки життя були прояви харчової алергії, у 61,4% – симптоми atopічного дерматиту. Відмічено раннє введення в раціон (до 6-місячного віку) немодифікованого коров'ячого молока у 50,6 % дітей із бронхіальною астмою. За Phadiatop-тестом методом IMMUNOCAP у 70,6 % дітей із бронхіальною астмою встановлено високий і дуже високий рівень sIgE-антитіл до суміші найпоширеніших інгаляційних алергенів і лише 29,4 % дітей мали низький та помірний рівні. Серед інгаляційних рекомбінантних алергенів пилку колових та лугових трав найчастіше визначались алергени rPhl p 1 та Phl p 5, які мають високу перехресну реактивність як між собою, так і з продуктами харчування рослинного походження.

Висновки. Майбутнє алергології належить компонентній алергодіагностиці, яка дозволяє визначити профіль сенсibiliзації дитини з алергією на молекулярному рівні, прогнозувати ургентні алергічні реакції, максимально індивідуалізувати лікування, провести правильний відбір для алергенспецифічної імунотерапії. Компонентна алергодіагностика сприяє вчасному встановленню харчової сенсibiliзації, уточненню клінічних аспектів перехресної реактивності, розробці елімінаційних заходів та індивідуальних дієтичних програм.

Ключові слова: діти, харчова алергія, бронхіальна астма, молекулярна алергодіагностика.

Modern possibilities of component molecular diagnostics in children with bronchial asthma and food allergy

Yurtseva A.P., Bodnar O.P., Fofanova O.V., Fofanov O.D.

Abstract. Introduction. Today allergy is among the most common pathological conditions in children. In modern conditions, food allergy (FA) is of great medical and social importance in pediatrics, due to its significant prevalence, variety and severity of clinical manifestations. The most acute problem in pediatric allergology and pediatrics is bronchial asthma (BA), which is associated with food allergy due to difficulties in diagnosis and high cost of treatment.

The aim of the study. Exploring the possibility of using molecular allergy diagnostics to diagnose food allergy in children with bronchial asthma.

Materials and methods. At the stage of a retrospective study in 120 children, the nature of food and the frequency of manifestations of food allergies at an early age in children with bronchial asthma were assessed. Component allergy diagnostics for in vitro specific sIgE antibodies to molecular components of allergens on IMMUNOCAP 100 E (Phadia AB, Sweden) were performed in 94 children with persistent bronchial asthma of mild and moderate severity with signs of polysensitization in the anamnesis.

Results. According to a retrospective study, a high frequency of early artificial feeding in children with bronchial asthma (56.7%). 56.3% of them had manifestations of food allergy, 61.4% - symptoms of atopic dermatitis at an early age. Early introduction into the diet (up to 6 months of age) of unmodified cow's milk in 50.6% was noted. children with bronchial asthma. According to the IMMUNOCAP Phadiatop test, 70.6% of children with bronchial asthma had high and very high levels of sIgE antibodies to a mixture of the most common inhaled allergens, and only 29.4% of children had low and moderate levels. Among the inhaled recombinant pollen allergens of spikelets and meadow grasses, the most commonly identified allergens are rPhl p 1 and Phl p 5, which have a high cross-reactivity with products of plant origin.

Conclusions. The future of allergology belongs to component diagnostics, which allows to determine the profile of sensitization of a child with allergies at the molecular level, to predict urgent allergic reactions, to individualize treatment, to make the right selection for specific immunotherapy. Component allergodiagnosics contributes to the timely establishment of food sensitization, clarification of clinical aspects of cross-reactivity, development of elimination measures and individual dietary programs.

Key words: children, food allergy, bronchial asthma, molecular allergy diagnosis.

Вступ

За даними епідеміологічних досліджень, на алергічні захворювання (АЗ) страждає до 25% дітей і підлітків. У дітей з АЗ спостерігається високий ризик розвитку тяжких алергічних реакцій, загрозливих для життя, вони значно знижують якість життя пацієнтів. Для здійснення належного контролю за перебігом АЗ та для тривалого лікування потрібні значні фінансові витрати як з боку суспільства в цілому, так і з боку сімей, в яких є діти з даною патологією [3, 5, 8]. Не виключено, що справжній показник захворюваності на алергію є набагато вищим, бо батьки звертаються за медичною допомогою, зокрема до алерголога, лише у випадках сформованого захворювання, тоді як ранні симптоми недуги часто залишаються не виявленими. Тому пріоритетного значення набуває діагностика алергії на ранніх етапах її розвитку. В сучасних умовах важливе медико-соціальне значення в педіатрії має харчова алергія (ХА), що зумовлено значною її розповсюдженістю, різноманітністю і тяжкістю клінічних проявів, труднощами і високою вартістю діагностики та лікування. Вона є основою широкого кола захворювань, серед яких в останні роки найбільш гострою проблемою є бронхіальна астма (БА), пов'язана з харчовою алергією [1, 7]. Відомо, що сенсibilізація до білків коров'ячого молока в перші місяці життя є стартовою в ланцюгу «атопічного маршу», а розвиток алергії до коров'ячого молока асоційована з формуванням схильності до розвитку атопічного дерматиту, алергічного риніту і БА в майбутньому [7, 9]. За даними численних досліджень,

зв'язок загострень бронхіальної астми з харчовою алергією спостерігається у 15-20% дітей [3, 5, 7, 8, 13]. За клінічними проявами БА, асоційована з харчовою алергією, часто має схожість з інфекційним процесом (підвищення температури, ринорея, кашель, сухі хрипи в легенях, wheezing), що розцінюється переважно як бронхообструктивний синдром на тлі гострої респіраторної інфекції [3, 7, 9]. Це призводить до неадекватного лікування і пізнього виявлення причинно-значущого алергену, що, зі свого боку, сприяє поглибленню алергічного запалення в бронхах, їхньому ремоделюванню і тяжкому перебігу БА з подальшою інвалідизацією дитини [10, 15]. Разом із тим, вважають, що оцінка поширеності ХА в дитячій популяції залишається досить проблематичною, особливо це стосується дітей дошкільного і шкільного віку у зв'язку з розширенням їхнього харчового раціону і неможливістю з боку батьків чітко проконтролювати характер харчування та дотримання дієти [7, 8].

Однією з основних причин несвоечасної діагностики АЗ і, зокрема, недостатнього контролю БА є труднощі при встановленні «винного» алергену, особливо це стосується пацієнтів із полісенсibilізацією [5, 10, 11]. Згідно з існуючими на сьогоднішній день рекомендаціями, збір анамнезу, огляд пацієнта, елімінаційні дієти, шкірні проби і визначення рівня антитіл до специфічних імуноглобулінів Е (sIgE-антитіл) методом ІФА, провокаційні проби з причинно-значущим продуктом є рутинними методами, які, безумовно, повинні застосовуватися для діагностики харчової



алергії і Бронхіальної астми [1, 2, 4]. Проте традиційна діагностика алергії проводиться з використанням екстрактів цільних алергенів, склад яких надзвичайно різноманітний: це білки, пептиди, глікопротеїди, полісахариди, похідні ліпідів тощо [1, 2, 6]. Тобто в загальну структуру цільної алергенної речовини входить не один, а декілька компонентів, які можуть бути причинно-значущими алергенами.

Прогрес у молекулярній біології, що стався за останні десятиліття, дозволив ідентифікувати і детально охарактеризувати алергени на молекулярному рівні, що відіграло важливу роль у появі нового виду алергодіагностики – молекулярної (МАД) [1, 4, 14, 16]. Завдяки цьому отримані нові дані про перехресні реакції між харчовими і пилковими алергенами (cross-reactivity of food allergens and pollen), які призводить до проявів симптомів БА та алергічного риніту поза сезоном цвітіння при вживанні харчових продуктів, що отримало назву «фруктово-овочового синдрому» або синдрому «пилко- плоди» [1, 2, 14]. Для більшості алергенів, таких як пилок дерев, злаків, кліщів, лупа тварин, алергени плісняви та ін. розроблені панелі рекомбінантних алергенів. «Нове покоління» алергоаналізу – так звана компонентна діагностика (component-resolved diagnostics, CRD) дозволяє визначати рівні sIgE до молекул алергенів або специфічних білків, з яких складається той чи інший продукт [1, 2, 15]. Знання в цій галузі неухильно зростають, а якість діагностики удосконалюється з кожним роком. Значення перехресної алергії добре прослідковується на найбільш поширених алергенах пилку трав і дерев – профілінах. Профіліни – це місток між деревами, злаками, плодами і латексом, вони містяться в пилку злаків (Phl p 12), полину (Art v 4), берези (Bet v 2), маслин (Ole e 2), а також у пилку апельсинових і бананових дерев, дині та ін. [1, 6, 9, 11]. Пацієнти з сенсibiliзацією до профілінів реагують на горіхи, бобові, овочі і фрукти. Це стосується й інших сімейств і підсімейств компонентів алергенів, які містяться у пилку дерев і трав. Тому останнім часом зростає інтерес до алергодіагностики на основі компонентів алергенів, або компонентної алергодіагностики (component-resolved diagnostics, CRD), обсяг знань у цій галузі неухильно зростає, а якість діагностики удосконалюється [1, 3, 12, 14, 15]. Молекулярна алергодіагностика дозволяє з високою точністю визначити причинно-значущий компо-

нент алергену і тим самим проводити персоналізоване лікування алергії, елімінаційну терапію та відбір пацієнтів для алергенспецифічної імунотерапії. У даний час тест-система ImmunoCAP (Швеція) найбільш широко використовується в провідних алергологічних клініках США, Європи, Японії і фактично є «золотим стандартом» лабораторної алергодіагностики [1, 4, 13]. Ідея технології полягає в можливості виявлення в надмалій кількості крові пацієнта наднизьких концентрацій sIgE. Можливості молекулярної діагностики дозволяють виключити проведення деяких тестів *in vivo*, які створюють дискомфорт для пацієнта, а іноді призводять до життєзагрозливих станів у процесі їх проведення [2, 10, 14]. Застосування рекомбінантних алергенів, у доповнення до природних алергенних екстрактів, значно підвищує чутливість діагностичних методик, оскільки вони містять велику кількість епітопів (антигенних сайтів) натуральних алергенів [5, 7, 15].

Мета дослідження

Вивчення можливості застосування молекулярної алергодіагностики при харчовій алергії у дітей із бронхіальною астмою.

Матеріали та методи

На ретроспективному етапі нашого дослідження проведена порівняльна оцінка чинників ризику у 120 дітей віком 7-15 років із персистуючою БА легкого і середнього ступеня тяжкості (основна група) та у 110 дітей того ж віку з рекурентним бронхообструктивним синдромом (РБОС) на тлі гострої респіраторної інфекції в анамнезі (група порівняння), у яких у подальшому не відбулося трансформації хвороби в БА. Проводився аналіз медичної документації та опитування батьків і за можливості – хворих дітей. Аналіз медичної документації проводився за єдиною методикою для всіх хворих із використанням спеціально розроблених індивідуальних карт.

На проспективному етапі роботи всім хворим проведено загальне клініко-лабораторне обстеження, збір алергоанамнезу, інструментальні дослідження (функція зовнішнього дихання, ЕКГ), шкірне алерготестування (prick-тест) зі стандартними наборами алергенів виробництва фірми Севафарма (Чеська Республіка). Визначення загального IgE та алергодіагностику *in vitro* з визначенням sIgE проводили за допомогою

методу ІФА в сертифікованій лабораторії “Медекс” (м. Івано-Франківськ). Компонентну алергодіагностику для виявлення *in vitro* антитіл до молекулярних компонентів алергенів проводили імунофлюоресцентним методом на апараті IMMUNOCAP 100 Є (Phadia AB, Sweden) у лабораторії клініки імунології та алергології “ФОРПОСТ” (м. Київ). При аналізі отриманих даних застосовували методи описової статистики з оцінкою середнього значення показників (M), величини середньої стандартної похибки (m), t -критерію Стьюдента. За умови непараметричного розподілу достовірність переваги однієї ознаки над іншою оцінювали за допомогою відношення шансів (odds ratio, OR) та їх довірчих інтервалів (confidence interval – CI) з використанням програмного забезпечення Nonparametric Statistics for Excel, яке є модулем програми AtteStat Microsoft Excel (2015).

Результати досліджень

За даними ретроспективного дослідження при порівняльній оцінці окремих соціально-гігієнічних факторів (житлові умови, матеріальний добробут, освітній рівень батьків тощо), шкідливих чинників, пов'язаних із професійною діяльністю матері під час вагітності, в обох групах дітей не виявлено суттєвих відмінностей. Порівняльна оцінка антенатального анамнезу показала, що у $72,1 \pm 3,8$ % матерів дітей, хворих на БА, і у $67,3 \pm 4,2$ % матерів дітей із рекурентним БОС ($P > 0,05$) спостерігався ускладнений акушерський анамнез протягом даної вагітності.

При вивченні характеру вигодовування у дітей із БА і РБОС встановлено, що частота виключно грудного вигодовування до 6 місяців була вкрай низькою як у пацієнтів основної групи, так і у дітей групи порівняння (відповідно: $19,3 \pm 5,2$ % та $25,6$ %, $P > 0,05$), частота змішаного і штучного вигодовування також майже не відрізнялася у дітей обох груп. Проте співставлення частоти раннього штучного вигодовування показало, що діти з БА в 1,9 разу, частіше, ніж діти з РБОС, не одержували грудного молока після 2 місяців, а вигодовувалися молочними сумішами. При цьому, сучасні дані свідчать про те, що захисна дія грудного молока триває упродовж кількох років після припинення лактації [3, 5, 8]. З імунологічної точки зору це можна пояснити активною стимуляцією імунної системи дитини під його впливом. Отримані нами дані показали, що частота

раннього введення в раціон немодифікованого коров'ячого молока (НKM) у дітей із БА виявилася вдвічі вищою ($50,6 \pm 4,5$ %), ніж у дітей із рекурентним БОС ($24,1 \pm 1,5$ %). Висока частота застосування НKM у другому півріччі життя дітей із БА зумовлена перш за все введенням прикорму у вигляді каш, які готувались на НKM, хоча за рекомендаціями останніх років їх слід готувати на основі адаптованих молочних сумішей, в яких білок частково гідролізований [3, 5, 8]. Вивчення сімейного алергоанамнезу показало, що алергічні захворювання у родинах дітей із БА по лінії матері спостерігались у 6,7 разу, по лінії батька – в 10 разів, по лінії інших родичів – в 5,5 разу частіше, ніж у родинах дітей із РБОС. Звертає на себе увагу, що частота алергічних захворювань у обох батьків дітей з БА була у 12,2 разу вищою, ніж у дітей групи порівняння.

Порівняльна оцінка частоти алергічних захворювань за даними ретроспективного аналізу показала, що у дітей із БА вдвічі частіше в анамнезі були прояви харчової алергії ($56,3 \pm 4,8$ %; OR – 3,964, CI – 0,943-9,051) та в 2,8 разу частіше – атопічного дерматиту ($61,4 \pm 4,8$ %; OR – 3,296, CI – 0,843-11,851) порівняно з дітьми з РБОС. Щодо алергічного риніту, то слід зауважити, що встановити істинну його частоту у дітей із РБОС не вдається, бо у цієї групи дітей навіть за його наявності це трактується як прояв гострого риніту на тлі ГРІ. І лише при встановленні діагнозу БА після проведення алергодіагностики за наявності характерних симптомів ставляють діагноз алергічний риніт.

Таким чином, важливими несприятливими факторами, які сприяють пізній діагностиці бронхіальної астми, поєднаної з харчовою алергією, є те, що дані спадкового алергоанамнезу, неадекватне харчування та наявність проявів харчової алергії і атопічного дерматиту в ранньому віці вчасно не враховуються при діагностиці БА.

На проспективному етапі дослідження проведена молекулярна алергодіагностика у 94 дітей із БА, які лікувались у стаціонарі міської дитячої клінічної лікарні. Діагностику розпочинали зі скринінгового Phadiatop-тесту з сумішшю компонентів інгаляційних алергенів за методом ImmunoCAP® Phadia, який дозволяє з великою вірогідністю підтвердити або спростувати алергічне походження респіраторних симптомів при БА. Якщо результат тесту Phadiatop негативний (показник sIgE <



0,35 kU/L), вірогідність алергії до вказаної суміші алергенів мінімальна. При оцінці результатів виявилось, що у дітей з позитивним результатом Phadiator-тесту були значні розмахи коливань показників (від 0,38 до >100 kU/L), тому ми вважали, що середньостатистичні показники є недостатньо інформативними і шляхом частотного математичного аналізу визначали розподіл дітей залежно від вмісту sIgE в крові.

Виділяють 6 класів показників: клас 0 – sIgE-антитіла або не виявлені, або їх рівень <0,35 kU/L; клас 1 (низький рівень) – 0,35–0,69 kU/L; клас 2 (помірний рівень) – 0,70–3,49 kU/L; клас 3 (високий рівень) – 3,50–17,4 kU/L; клас 4 (дуже високий рівень) – 17,5–49,9 kU/L; клас 5 (дуже високий рівень) – 50,0–99,9 kU/L; клас 6 (дуже високий рівень) >100 kU/L [2, 15, 16]. Встановлено, що у $9,6 \pm 1,3$ % дітей sIgE-антитіла не виявлялись (клас 0). З числа дітей з БА з позитивним Phadiator-тестом ($90,4 \pm 3,5\%$) лише у 29,4 % дітей виявили низький та помірний рівні sIgE-антитіл, у 23,5 % визначено високий рівень Phadiator-тесту і у 47,1 % – дуже високий рівень антитіл до суміші найпоширеніших інгаляційних алергенів. Серед інгаляційних рекомбінантних алергенів пилку колоскових та лугових трав найчастіше визначались алергени rPhl p 1 (головний) і Phl p 5, які мають високу перехресну реактивність з овочами і фруктами.

Сумарні антитіла sIgE до суміші пліснявих грибків (*Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Alternaria alternata*, *Helminthosporium halodes*) досліджені у 43 дітей із БА, у 18,6 % із них Phadiator-тест виявився від'ємним. З числа дітей із позитивним Phadiator-тестом до суміші пліснявих грибків у 45,7% дітей із БА були низькі рівні sIgE-антитіл (0,35–0,69 kU/L), у 42,8 % – помірні (0,70–3,49 kU/L) і тільки у 11,5 % дітей рівень sIgE-антитіл виявився високим (3,50–17,4 kU/L). Дуже високі показники не визначались. Слід відзначити, що за традиційними методами алергодіагностики алергени пліснявих грибків виявляються досить рідко. Відомо, що алергени пліснявих грибків мають високий ступінь перехресної реактивності до сирів, квасу, хлібобулочних виробів на основі дріжджів тощо. Отже, при виявленні цього виду алергії також слід враховувати ймовірність загострення хвороби від прийому продуктів.

При отриманні позитивного результату скринінгового Phadiator-тесту з тією чи іншою сумішшю алергенів враховували дані алергологічного і сімейного анамнезу, клінічний перебіг хвороби і для підтвердження даних скринінгового аналізу за відсутності протипоказів проводили шкірне тестування (прік-тест) із цільними алергенами. Надалі проводили цілеспрямовані елімінаційні заходи з врахуванням перехресної алергії та сублінгвальну алергенспецифічну імунотерапію (АСІТ) з цільними екстрактами алергенів. За відсутності ефекту від АСІТ екстрактами цільних алергенів, при ознаках полісенсibilізації і підозрі на наявність перехресної алергії визначали рекомбінантні алергени за допомогою імунофлюоресцентного методу на апараті IMMUNOCAP і в подальшому призначали АСІТ з рекомбінантними алергенами, згідно з отриманими результатами. У випадках, коли є всі анамнестичні дані про наявність алергії та клінічні прояви хвороби, існує необхідність проводити скринінгову алергодіагностику з різними сумішами алергенів до отримання позитивного результату.

За нашими даними, в регіоні Прикарпаття серед полінозів переважала сенсibilізація до лугових трав (їжака збірна, тимoffіївка, вівсяниця), дерев (береза біла, вільха, ліщина, сосна, дуб). Повертаючись до питання взаємозв'язку між інгаляційними і харчовими алергенами у дітей із БА, то в нашому регіоні досить поширена алергія до пилку берези, який має перехресну реактивність з такими різними овочами і фруктами, як морква, картопля, яблука, слива, ківі, селера та ін. Як при вдиханні пилку дерева, до якого є сенсibilізація, так і при вживанні перерахованих плодів, можлива поява алергії і загострення бронхіальної астми і/або алергічного риніту.

Отже, шлях до встановлення причинно-значущого алергену за методом компонентної алергодіагностики (component-resolved diagnostics – CRD) є достатньо складним, високо вартісним і потребує особливої підготовки спеціалістів для трактування результатів алергодіагностики. У нашій роботі відображена незначна частка можливостей компонентної алергодіагностики в педіатрії, але вже сьогодні ми можемо вважати, що застосування рекомбінантних алергенів – це новий інструмент у діагностиці алергічних



реакцій I типу, який дозволяє отримати детальну інформацію про сенсibilізацію пацієнта, наявність перехресної реактивності з іншими алергенами, обґрунтувати доцільність і прогнозувати ефективність алерген-специфічної імунотерапії. Впровадження новітніх технологій в алергодіагностику дозволяє одночасно встановити широкий спектр алергенів (мультиплексний підхід) і визначити алергологічний профіль пацієнтів. Завдяки їхньому застосуванню стає можливим максимально точно, на молекулярному рівні, визначати провідний компонент у складі цільних алергенів і, тим самим, своєчасно проводити цілеспрямовані елімінаційні заходи та проводити точний відбір хворих

для АСІТ, що слугує основою для індивідуалізованого лікування.

Висновки

Майбутнє алергології належить компонентній діагностиці, яка дозволяє визначити профіль сенсibilізації дитини з алергією на молекулярному рівні, прогнозувати ургентні алергічні реакції, максимально індивідуалізувати лікування, провести правильний відбір для алергоспецифічної імунотерапії. Компонентна алергодіагностика сприяє вчасному встановленню харчової сенсibilізації, уточненню клінічних аспектів перехресної реактивності, розробці елімінаційних заходів та індивідуальних дієтичних програм.

ЛІТЕРАТУРА

1. Агафонова Е.В., Решетникова И.Д. Компонентная диагностика в педиатрии – новые возможности исследований при аллергических заболеваниях // *Практическая медицина*. 2016. №8. С 8-12.
2. Бала А.М., Клещенко А.Б., Чурсинова Ю.В. Современные возможности лабораторной алергодіагностики // *Русский медицинский журнал*. 2019. №1(II). С. 56-61.
3. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей: современные аспекты патогенеза и подходы к терапии и профилактике // *Иммунопатология, Аллергология, Инфектология*. 2013. №3. С.36-46.
4. Консенсус WAO-ARIA-GA2LEN по молекулярной диагностике аллергии // *Аллергология и иммунология*. 2014. Т. 15, № 1. С. 6-17.
5. Майданник В.Г., Фофанова О.В. Молекулярна алергодіагностика у дітей з бронхіальною астмою: ефективність та перспективи // *Прикарпатський вісник НТШ Пульс*. 2015. №4 (32). С. 9-17.
6. Мокроносова М.А. Алгоритм алергодіагностики с позиции доказательной медицины // *Астма и аллергия*. 2015. №2. С. 3-5.
7. Печкуров Д.В., Тяжева А.А., Коновалова А.М., Порецкова Г.Ю. Современные возможности диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии // *Практическая медицина*. 2020. Т. 18, № 4, С. 57-62,
8. Ревякина В.А. Пищевая аллергия и бронхиальная астма у детей // *Астма и аллергия*. 2017. №3. С. 3-5.
9. Федотова М.М., Огородова Л.М., Фёдорова О.С., Евдокимова Т.А. Молекулярные и эпидемиологические основы аллергии к белкам коровьего молока // *Бюллетень сибирской медицины*. 2011. №6. С. 86-92.
10. Хоха Р.Н. Диагностика аллергии: реалии и перспективы. Часть 2. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2020. Т.18, № 4. С. 481-486.
11. Шарикадзе Е.В., Москаленко Е.Д. Значимость персонифицированного подхода в диагностике аллергической патологии // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2018. №4. (109). С. 33-38.
12. Canonica G.W., Ferrando M., Baiardini I. et al. Asthma: personalized and precision medicine. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2018. №18 (1). P. 51-58.
13. Ferrer M., Sanz M.L., Sastre J. et al. Molecular diagnosis in allergology: application of the microarray technique. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2009. Vol.19, №1. P. 19-24.
14. Treudler R. Overview of component resolved diagnostics / R. Treudler, J.C. Simon // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013. Vol. 13. P. 110-117.
15. Samson H. A. Update on food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol.. 5. P. 805-819.
16. Valenta R., Twaroch T., Swoboda I. Component-Resolved Diagnosis to Optimize Allergen-Specific Immunotherapy in the Mediterranean Area. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2007. Vol. 17, №1. P. 88-92.



REFERENCES

17. Агафонова Е.В., Решетникова И.Д. Компонентная диагностика в педиатрии – новые возможности исследований при аллергических заболеваниях // *Практическая медицина*. 2016. №8. С 8-12.
18. Бала А.М., Клещенко А.Б., Чурсинова Ю.В. Современные возможности лабораторной аллергодиагностики // *Русский медицинский журнал*. 2019. №1(II). С. 56-61.
19. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей: современные аспекты патогенеза и подходы к терапии и профилактике // *Иммунопатология, Аллергология, Инфектология*. 2013. №3. С.36-46.
20. Консенсус WAO-ARIA-GA2LEN по молекулярной диагностике аллергии // *Аллергология и иммунология*. 2014. Т. 15, № 1. С. 6-17.
21. Майданник В.Г., Фофанова О.В. Молекулярна алергодіагностика у дітей з бронхіальною астмою: ефективність та перспективи // *Прикарпатський вісник НТШ Пульс*. 2015. №4 (32). С. 9-17.
22. Мокроносова М.А. Алгоритм аллергодиагностики с позиции доказательной медицины // *Астма и аллергия*. 2015. №2. С. 3-5.
23. Печкуров Д.В., Тяжева А.А., Коновалова А.М., Порецкова Г.Ю. Современные возможности диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии // *Практическая медицина*. 2020. Т. 18, № 4, С. 57-62,
24. Ревякина В.А. Пищевая аллергия и бронхиальная астма у детей // *Астма и аллергия*. 2017. №3. С. 3-5.
25. Федотова М.М., Огородова Л.М., Фёдорова О.С., Евдокимова Т.А. Молекулярные и эпидемиологические основы аллергии к белкам коровьего молока // *Бюллетень сибирской медицины*. 2011. №6. С. 86-92.
26. Хоха Р.Н. Диагностика аллергии: реалии и перспективы. Часть 2. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2020. Т.18, № 4. С. 481-486.
27. Шарикадзе Е.В., Москаленко Е.Д. Значимость персонифицированного подхода в диагностике аллергической патологии // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2018. №4. (109). С. 33-38.
28. Canonica G.W., Ferrando M., Baiardini I. et al. Asthma: personalized and precision medicine. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2018. №18 (1). P. 51-58.
29. Ferrer M., Sanz M.L., Sastre J. et al. Molecular diagnosis in allergology: application of the microarray technique. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009. Vol.19, №1. P. 19-24.
30. Treudler R. Overview of component resolved diagnostics / R. Treudler, J.C. Simon // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013. Vol. 13. P. 110-117.
31. Samson H. A. Update on food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol.. 5. P. 805-819.
32. Valenta R., Twaroch T., Swoboda I. Component-Resolved Diagnosis to Optimize Allergen-Specific Immunotherapy in the Mediterranean Area. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2007. Vol. 17, №1. P. 88-92.

Отримано 10.05.2021 р.