

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1391>

Провокационные пробы в клинической практике: недостающее звено в диагностике пищевой аллергии в России

© Д.М. Левина¹, И.А. Корсунский¹, Д.Б. Мунблит²¹ ГKB № 9 им. Г.Н. Сперанского; г. Москва, Российская Федерация² Imperial College London; г. Лондон, Великобритания

Пищевая аллергия — заболевание, оказывающее негативное влияние на качество жизни миллионов человек, представляющее огромное физическое и экономическое бремя как для пациента и его семьи, так и для государства. Распространенность пищевой аллергии среди детского населения составляет в среднем от 5 до 10%. Основным методом диагностики пищевой аллергии в Российской Федерации является тщательный анализ данных анамнеза, клинической картины и результатов лабораторных исследований, а универсальным методом подтверждения диагноза — диагностическая элиминационная диета, в то время как «золотым стандартом» диагностики в протоколах зарубежных профессиональных сообществ — проведение провокационных проб. Данный метод заключается в употреблении в пищу подозреваемого продукта в возрастающем количестве под контролем медицинского персонала. При четком следовании протоколу проведения он является безопасным и благодаря своей высокой диагностической значимости широко используется во многих странах мира более 45 лет. Проведение провокационных проб может быть использовано с целью расширения диеты пациента с подтвержденной пищевой аллергией, а возможность оценить точную дозу аллергена, необходимую для возникновения реакции, вместе с употреблением продукта под контролем медицинского персонала снижает уровень тревожности как самого пациента, так и его семьи. Таким образом, провокационные пробы являются достоверным, безопасным, широко применяемым методом диагностики пищевой аллергии. В данном литературном обзоре обсуждаются недостатки рутинных методов диагностики [проведения кожных проб, определения аллергенспецифического IgE (allergen-specific IgE — asIgE)], а также проводится сравнение методик выполнения провокационных проб в разных странах мира, подходов к их использованию, расчету дозы аллергена и интерпретации результатов провокационной пробы.

Ключевые слова: провокационные пробы; пищевая аллергия; аллергология; белок коровьего молока; яйцо; арахис; диагностика аллергии; качество жизни

Для цитирования: Левина Д.М., Корсунский И.А., Мунблит Д.Б. Провокационные пробы в клинической практике: недостающее звено в диагностике пищевой аллергии в России // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 4. С. 19–29. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1391>

Oral food challenges in clinical practice: a missing element of food allergy diagnosis in Russia

© D.M. Levina¹, I.A. Korsunskiy¹, D.B. Munblit²¹ The Speranskiy Children's Hospital; Moscow, Russian Federation² Imperial College London; London, Great Britain

Food allergy is one of the most prevalent allergic conditions, causing reduction in patient quality of life. It is linked with high levels of anxiety due to potential life-threatening reactions, and high economic burden for a healthcare system. Food allergy affects approximately 5 to 10% of children around the world. In Russian Federation the diagnosis of food allergy is primarily based on clinical history, laboratory test results, examination and elimination of suspected food. Meanwhile oral food challenge (OFC) is considered a “gold standard” of food allergy diagnosis by most of professional bodies nationally and internationally. OFC is a diagnostic procedure involving administration of a causative allergen in gradually increasing

Для корреспонденции

Мунблит Даниил Борисович
St. Marys Campus, Wright Fleming Building, Norfolk
Place, Paddington, W2 1PG, London, UK.
E-mail: daniel.munblit08@imperial.ac.uk
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>

For correspondence

Daniel Munblit
St. Marys Campus, Wright Fleming Building, Norfolk
Place, Paddington, W2 1PG, London, UK.
E-mail: daniel.munblit08@imperial.ac.uk
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>

Статья поступила 25.08.2020 г.
Received: 25.08.2020.

Принята к печати 02.11.2020 г.
Accepted: 02.11.2020.

Рекомендована к публикации
А.Н. Пампурой

amount under a close medical supervision. The method is safe, highly specific and sensitive and is widely used around the world for more than 45 years. The main goals of OFC include food allergy diagnosis and presence of tolerance evaluation, which may result in diet expansion. OFC may also help establishing both, reaction severity and dose needed to elicit reaction, which may further assist with alleviation of patients' anxiety. In this paper we discuss existing approaches to the diagnosis of food allergy in Russian Federation and review available recommendations on OFC outlined in international guidelines.

Keywords: oral food challenge; food allergy; egg; milk; peanut; allergy diagnosis; quality of life

For citation: Levina DM, Korsunskiy IA, Munblit DB. Oral food challenges in clinical practice: a missing element of food allergy diagnosis in Russia. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(4):19–29. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1391>

Введение

Пищевая аллергия (ПА) – заболевание, оказывающее негативное влияние на качество жизни, а также представляющее огромное физическое и экономическое бремя как для пациента и его семьи, так и для системы здравоохранения [1, 2]. Около 7 миллионов жителей европейского региона страдают пищевой аллергией, а у каждого десятого пациента с пищевой аллергией развивается анафилаксия [3]. Распространенность заболевания среди детей выше, чем среди взрослых [4], и составляет от 5 до 10% в зависимости от страны проживания [5–10]. Число же взрослых людей, считающих, что у них есть реакция на пищу, составляет приблизительно 17%. В связи с отсутствием крупных эпидемиологических исследований данные по распространенности аллергических заболеваний в Российской Федерации чрезвычайно ограничены, и приводимые цифры обычно варьируют между 5 и 30% [11].

Правильная постановка диагноза чрезвычайно важна как для исключения необоснованного назначения элиминационной диеты здоровым людям, так и для предупреждения нежелательных реакций на пищевые продукты у людей, действительно страдающих ПА. Основным методом диагностики пищевой аллергии в Российской Федерации остается тщательный анализ данных анамнеза, клинической картины и результатов лабораторных исследований, а универсальным методом подтверждения диагноза – диагностическая элиминационная диета [12, 13]. Данные методы могут быть недостаточно точны в связи с частым несопадением клинической картины с данными лабораторных исследований и вероятностью неправильной интерпретации симптомов пациентом или его родными. Также необходимо отметить, что прик-тесты и определение аллергенспецифического IgE (allergen-specific IgE – asIgE) в сыворотке крови, использующиеся в рутинной клинической практике, не всегда обладают достаточной прогностической значимостью [14]. Необходимо отметить, что прик-тесты по-прежнему не получили широкого распространения в Российской Федерации, а данные по прогностической значимости применяемых

повсеместно скарификационных проб практически отсутствуют. Проведение же диагностической диеты сопряжено с дискомфортом для пациента, данный метод диагностики занимает длительное время и не всегда точен из-за возможных погрешностей в диете, в том числе случайных.

«Золотым стандартом» диагностики пищевой аллергии во многих странах мира являются провокационные пробы (ПП) [9, 15–17]. Данный метод позволяет не только оценить наличие или отсутствие реакции на подозреваемый продукт, но также дает более четкое представление о дозе аллергена, необходимой для появления реакции, что приводит к снижению страха столкнуться с аллергеном в дальнейшем и уменьшает проявления тревожности [18]. Помимо важности ПП в диагностике ПА данный метод также может быть использован для мониторинга развития толерантности к «виновному» аллергену и с целью расширения диеты.

Данная статья рассматривает подходы к проведению провокационных проб в разных странах мира.

Подходы к диагностике пищевой аллергии в Российской Федерации

Согласно клиническим рекомендациям Союза педиатров России по диагностике и лечению детей с пищевой аллергией, основными методами диагностики являются сбор жалоб и анамнеза пациента, физикальное обследование, определение уровня asIgE, проведение кожного тестирования, а также назначение диагностической элиминационной диеты. Авторы данного документа подчеркивают, что только назначение диеты является универсальным методом диагностики всех форм ПА, включая не-IgE-опосредованные [12].

К сожалению, в рутинной клинической практике врач часто сталкивается с неясной клинической картиной и неоднозначными результатами клинических и лабораторных тестов. По данным систематического обзора, в рамках которого оценивались прогностическая значимость кожных проб (прик-тестов) и определения asIgE, а также чувствительность и специфичность тестов в зависимости от конкретного аллергена (табл. 1), при достаточно

Таблица 1. Чувствительность и специфичность методов лабораторной диагностики пищевой аллергии [14]

Аллерген	Кожное тестирование (прик-тесты ≥ 3 мм)		Определение asIgE в сыворотке крови (использовались различные показатели cutoff*)	
	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)
Белок коровьего молока	87,9 (75,6–94,4)	67,5 (56,0–77,2)	87,3 (75,2–93,9)	47,7 (36,4–59,2)
Белок куриного яйца	92,4 (79,9–97,4)	58,1 (49,1–66,6)	93,4 (82,1–97,8)	49,2 (40,2–58,1)
Арахис	94,7 (87,9–97,8)	61,0 (46,6–73,6)	96,3 (91,6–98,4)	59,3 (45,4–72,0)

Примечание. * Пороговые значения. Результат, выше которого концентрация становится клинически значимой.

высокой чувствительности (вероятность того, что действительно больной человек будет идентифицирован как больной) современных аллергологических тестов, их специфичность (вероятность того, что здоровый человек будет идентифицирован как здоровый) остается относительно низкой [14]. Хотелось бы отметить, что данные по прогностической значимости прик-тестов не представляется возможным экстраполировать на скарификационные пробы. Прогностическая значимость скарификационных проб остается неясной.

Целый ряд таких внешних факторов, как возраст и этническая принадлежность пациента, место постановки пробы, наличие у пациента дермографизма, время суток, техника выполнения, качество используемых аллергенов, могут оказывать влияние на прогностическую значимость кожных проб и тестов на asIgE [19, 20]. Также нет единого мнения относительно того, какие концентрации asIgE и/или размеры папулы при проведении прик-тестирования должны считаться положительными в российской популяции, поскольку нет достаточного числа исследований, валидирующих данные, полученные в других странах.

Несмотря на относительную скорость и удобство проведения вышеобозначенных методов аллергодиагностики, они далеки от совершенства и могут быть сопряжены с большим количеством ложноположительных результатов. Также важно отметить, что положительный результат кожной пробы или определения asIgE указывает на наличие сенсибилизации к аллергену, которая может не быть клинически значимой [21].

Лишь один диагностический метод позволяет практически со стопроцентной уверенностью подтвердить или, наоборот, исключить диагноз ПА. Это провокационные пробы. Данный метод заключается в употреблении в пищу подозреваемого продукта в возрастающем количестве под контролем медицинского персонала. Эта ступенчатая диагностическая процедура проводится со всеми необходимыми мерами предосторожности в условиях стационара

и при обязательном наличии доступа к отделению реанимации и интенсивной терапии.

Существует несколько основных методов проведения ПП:

- открытая проба, при которой и пациент, и врач, проводящий процедуру, знают, какой продукт и в каком количестве тестируется;
- слепая проба, при которой данной информацией обладает только врач;
- а также двойная слепая плацебоконтролируемая проба, являющаяся «золотым стандартом» диагностики вследствие минимального риска неправильной интерпретации субъективных симптомов, возникающих у пациента.

В отечественных клинических рекомендациях проведению провокационных проб как методу диагностики ПА уделяется незаслуженно мало внимания: «Открытые и «слепые» провокационные пробы с пищевыми продуктами, в том числе двойная слепая плацебоконтролируемая проба, являющаяся «золотым стандартом» диагностики ПА, во всем мире проводятся очень редко, поскольку связаны с высоким риском для пациента» [12]. Однако существующая доказательная база показывает, что провокационные пробы имеют чрезвычайно широкое распространение в рутинной клинической практике по всему земному шару. Так, только в период с 2008 по 2013 г. в 5 центрах США, специализирующихся на ПА, было проведено 6377 ПП. Следует также отметить, что риск, сопряженный с проведением данной процедуры, чрезвычайно низок. Анализ 6377 проведенных проб свидетельствует об отсутствии какой-либо реакции у 84% пациентов и всего 2% анафилактических реакций. Более чем за 45-летнюю историю проведения провокационных проб зафиксировано всего 2 летальных исхода [22, 23]. Несмотря на их незначительное количество, подобные случаи требуют особого внимания, детального разбора обстоятельств и свидетельствуют о необходимости следования строгому протоколу при проведении ПП.

Методика проведения провокационных проб

1. Показания к проведению

Согласно различным национальным и международным согласительным документам по диагностике ПА, применение ПП наиболее целесообразно в следующих случаях:

- после острых реакций (крапивница, анафилаксия и т. д.) при неясных данных анамнеза и/или отрицательных результатах кожных проб и определения $asIgE$;
- при хроническом течении симптомов (атопический дерматит, проявления со стороны желудочно-кишечного тракта – ЖКТ и т. д.) с целью подтверждения диагноза при противоречивых результатах элиминационной диеты или положительном результате кожных проб и определении уровня $asIgE$ ниже пороговых значений;
- при уже установленной ПА с целью подтверждения развития толерантности, если есть основания предполагать ее наличие на основании результатов кожных проб и определения $asIgE$.

Таким образом, ПП не заменяют стандартный протокол обследования пациента (тщательный сбор анамнеза, проведение кожных проб и определение $asIgE$, назначение элиминационной диеты), а являются лишь необходимым дополнительным шагом, используемым в строго определенных случаях с целью окончательного уточнения диагноза или расширения диеты пациента.

Отдельно необходимо отметить подход, применяемый в Японии [9], согласно которому помимо вышеобозначенных причин ПП могут также проводиться по следующим показаниям:

- подтверждение диагноза ПА (идентификация причинно-значимого аллергена, как уже употребляемого, так и не присутствующего в питании пациента);
- верификация диагноза при младенческой форме atopического дерматита, ассоциированного с ПА;
- установление конкретного количества продукта, вызывающего реакцию;
- определение количества продукта, которое можно употреблять без риска реакции (низкая или средняя доза), а также оценка возможности развития толерантности (высокая доза).

2. Подготовка к проведению пробы

Наиболее распространенным в мире подходом к подготовке проведения исследования является назначение диеты с элиминацией подозреваемого аллергена на срок не менее 14 дней. Пациенту также следует прекратить прием антигистаминных препаратов, агонистов или блокаторов β -адренорецепторов (включая такие лекарственные формы, как глазные капли), а также других лекарственных средств, которые могут потенциально повлиять на

возникновение реакции (например, бензодиазепины, трициклические антидепрессанты). Время прекращения приема составляет не менее 5 периодов полувыведения препарата и является индивидуальным для каждого действующего вещества [15]. Интересно, что подход к данному аспекту проведения ПП в Японии также имеет свои отличия. Полная элиминация «подозреваемого» продукта не проводится, напротив, пациенту рекомендуется прием данного продукта даже при наличии реакции на него. Продукт в таком случае должен приниматься в низких дозах или в менее «аллергенном» (термически обработанном) виде [9].

3. Выбор схемы дозирования продукта

Несмотря на высокую степень стандартизации проведения провокационных проб, подходы к подбору общей дозы, а также схеме разделения общей дозы и временные интервалы между порциями отличаются в разных странах мира. Ниже представлена сравнительная характеристика протоколов, используемых для проведения ПП с молоком, куриным яйцом и арахисом в Японии, США и Европе (табл. 2, 3).

Обращает на себя внимание подход, используемый в Японии, где существует «ступенчатая схема» проведения ПП, согласно которой проведение обычной ПП является первой ступенью. Однако у пациентов с высокой вероятностью реакции (с высоким уровнем $asIgE$, наличием анафилаксии в анамнезе, а также с низкой минимальной дозой, необходимой для возникновения реакции) рассматривается проведение пробы с низкой дозой аллергена, которая в таком случае будет являться нулевой ступенью [24, 25].

Одной из важных проблем, с которой сталкиваются пациенты, страдающие ПА, является опасность случайной «встречи» с аллергеном при покупке продуктов в магазине. Во многих странах введена обязательная маркировка продуктов, на которой производитель обязан указать, содержится ли, и если содержится, то в каком количестве, в данном товаре конкретный аллерген. Уровень маркировки зависит от того, какое количество белка содержится в продукте и достаточно ли его для того, чтобы вызвать реакцию у человека, страдающего аллергией на данный антиген. Эта цифра рассчитывается математически, в том числе на основании результатов проведения ПП. При использовании стандартизированного протокола проводится анализ доз, на которые возникли реакции у пациентов, проходящих процедуру. После этого проводят подсчет минимальной дозы, вызывающей реакцию у 5% пациентов (ED_{05}), и минимальной дозы, вызывающей реакцию у 1% пациентов (ED_{01}). В табл. 4 приведены данные значения для основных видов

Таблица 2. Сравнение подходов относительно интервалов, количества доз и размера каждой порции, согласно рекомендациям различных профессиональных сообществ

Японское аллергологическое общество [9]	Американская академия аллергологии, астмы и иммунологии [15]	Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии [4, 16]
<p>Используется один из следующих методов:</p> <p>1) одна доза 2) две дозы 60-минутный интервал 1/4 – 3/4 или 1/3 – 2/3 3) три дозы 30–60-минутный интервал 1/8 – 3/8 – 1/2 4) пять доз 20–40-минутный интервал 1/16 – 1/16 – 1/8 – 1/4 – 1/2</p>	<p>Используется один из следующих методов:</p> <p>1) четыре дозы 1/12 – 1/6 – 1/4 – 1/2 2) шесть доз 1% – 4% – 10% – 20% – 30% – 35% Стандартный интервал между дозами составляет от 15 до 30 мин</p>	<p>Используется один из следующих методов:</p> <p>1) удвоение каждой последующей дозы до достижения общей дозы аллергена 2) увеличение дозы с расчетом среднего логарифмического (напр., 1, 3, 10, 30, 100 и т. д.) Стандартный интервал между дозами составляет от 15 до 30 мин</p>

аллергенов, согласно данным зарубежного исследования VITAL 3.0.

Также оценку минимальной дозы, вызывающей реакцию (minimal eliciting dose), целесообразно использовать при поиске подхода, сопряженного с наименьшим риском развития тяжелых реакций во время непосредственного проведения ПП.

5. Оценка результатов проведения пробы

Оценка результатов ПП проводится на основании клинических проявлений, которые можно разделить на объективные и субъективные (табл. 5) [27].

6. Критерии прекращения проведения пробы, трактовка результатов и дальнейшая тактика в отношении пациента

Согласно рекомендациям Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (AAAAI) о проведении провокационных проб [15], причиной для прекращения ПП является возникновение одного или двух объективных симптомов (табл. 6). Возникновение одного или нескольких субъективных симптомов (покалывания/зуд в горле и во рту, ощущение удушья, тошнота, боли в животе) может быть основанием для прекращения пробы, если они возникли после приема не менее 3 доз продукта или сохраняются в течение не менее 40 мин. Окончательное решение о прекращении исследования принимает врач в индивидуальном порядке на основании оценки клинических данных и анамнеза пациента. При прекращении пробы на основании появления данных симптомов результат теста считается положительным, что говорит о наличии ПА у пациента. При достижении общей дозы пациент также остается под наблюдением медицинского персонала на 1–2 ч: если по прошествии этого времени не возникло никакой реакции, то проба считается отрицательной.

При отрицательном результате теста пациенту следует избегать употребления данного продукта в течение суток на случай появления редких отсроченных реакций. По истечении 24 ч пациенту рекомендуется включение продукта в рацион питания на регулярной основе в объеме стандартной порции. Однако следует помнить об очень небольшой вероятности появления симптомов при употреблении продукта и после отрицательной пробы. В связи с этим пациентам и/или их законным представителям следует тщательно наблюдать за реакцией на последующее введение продукта, а также обратиться к врачу при подозрении на возникновение симптомов. При положительном же результате теста пациенту рекомендуется продолжить элиминационную диету с полным исключением виновного продукта из рациона питания [15].

Согласно рекомендациям по диагностике пищевой аллергии Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ), при *отрицательной пробе* пациент может включить продукт в свой рацион, при *положительной пробе* и объективных симптомах пациенту показано продолжение строгой диеты с исключением продукта. Отдельно в данном документе предлагается рассмотреть проведение двойной слепой плацебоконтролируемой пробы в случае появления субъективных симптомов или отсроченной реакции при проведении открытой пробы [4].

Несколько иной подход описан в японских рекомендациях по диагностике пищевой аллергии [9]. Согласно данному документу, проба считается положительной в случае появления объективных симптомов в течение нескольких часов после проведения теста. В случае если симптомы являлись

Таблица 3. Сравнение подходов к размерам общей дозы продукта, согласно рекомендациям различных профессиональных сообществ

Коровье молоко			
Японское аллергологическое общество [9]	Низкая – около 3 мл Средняя – 15–50 мл Высокая – 200 мл*		
Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии [4, 16]	Эквивалент одной ежедневной порции в зависимости от возраста и приблизительным содержанием причинно-значимого белка в количестве 3 г		
Американская академия аллергологии, астмы и иммунологии [15]	4–11 мес	1–8 лет	9 лет и старше
	113,4–226,8 г (в данном возрасте наиболее целесообразно использование детской смеси на основе БКМ)	113,4–226,8 г	226,8 г
Куриное яйцо			
Японское аллергологическое общество [9]	Низкая – один приготовленный яичный желток/около 1/32 целого приготовленного яйца Средняя – около 1/8–1/2 целого приготовленного яйца Высокая – около одного целого приготовленного яйца (приблизительно 50 г)*		
Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии [4, 16]	Эквивалент одной ежедневной порции в зависимости от возраста и приблизительным содержанием причинно-значимого белка в количестве 3 г		
Американская академия аллергологии, астмы и иммунологии [15]	4 мес – 3 года	4–8 лет	9 лет и старше
	1/2 – 1 яйцо**	1 яйцо**	1–2 яйца**
Арахис			
Японское аллергологическое общество [9]	0,1–10 г Доза зависит от цели проведения пробы: для оценки толерантности при случайном употреблении арахиса можно использовать 0,1–0,5 г, для оценки переносимости арахиса с целью снятия ограничения на питание в школах – 10 г. Приблизительный вес одного арахиса – 1 г		
Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии [4, 16]	Эквивалент одной ежедневной порции в зависимости от возраста и приблизительным содержанием причинно-значимого белка в количестве 3 г		
Американская академия аллергологии, астмы и иммунологии [15]	4–11 мес	1–8 лет	9 лет и старше
	1 ч. л.***	1–2 ч. л.***	2 ч. л.***

Примечание. * Используется 3 варианта общей дозы: низкая (для пациентов с высокой вероятностью реакции), средняя и высокая дозы (для пациентов с низкой вероятностью реакции); ** для ПП используется яйцо, сваренное вкрутую или в виде омлета; *** для ПП используется арахисовая паста, а также чайная ложка «с горкой»; ч. л. – чайная ложка. ПП – провокационная проба, БКМ – белок коровьего молока.

Таблица 4. Минимальные дозы, вызывающие реакции [26]

Аллерген	ED ₀₁ (мг)	ED ₀₅ (мг)
Белок коровьего молока	0,2	2,4
Белок куриного яйца	0,2	2,3
Арахис	0,2	2,1

субъективными или их проявление было незначительным, следует провести повторную пробу, а также допускается самостоятельная провокация данным продуктом в домашних условиях. При отрицательной пробе с целью подтверждения результата рекомендуется повторный прием дозы, равной, использованной при проведении ПП, по возвращении домой. При отсутствии реакции

Таблица 5. Клинические проявления аллергических реакций, мониторинг которых осуществляется во время проведения провокационной пробы [27]

Система органов	Объективные симптомы	Субъективные симптомы
Кожные проявления	Крапивница Отек подкожной клетчатки Покраснение кожи Изменение температуры участка кожи	Зуд
Проявления в полости рта	Отек губ, языка, небного язычка, слизистой полости рта	Зуд или покалывание губ, языка или неба (так называемый оральный аллергический синдром)
Проявления со стороны ЖКТ	Рвота* Диарея	Трудности при глотании Тошнота Боль в животе** Колики Повышенное газообразование
Проявления со стороны дыхательных путей	Со стороны носовых ходов – заложенность носа, ринорея, чихание. Со стороны гортани – дисфагия, дисфония, осиплость голоса, отек. Со стороны легких – затрудненное дыхание, одышка, кашель, свистящие дыхание, снижение ОФВ ₁ , невозможность говорить, ретракция грудной клетки	Зуд в носу Ощущение удушья Чувство стеснения в груди Одышка
Проявления со стороны сердечно-сосудистой системы	Признаки нарушения сознания Изменение сердечного ритма/тахикардия Гипотензивное состояние (снижение артериального давления)	Обморок Ощущение усталости
Неврологическая симптоматика	Судороги	Тревожность Чувство страха Ощущение приближающийся смерти Головная боль Спутанность сознания
Симптомы поражения глаз	Эритема Слезотечение Конъюнктивит	Зуд
Другие симптомы	-	Спазм мочевыводящих путей, а также сопутствующее этому ощущение боли

Примечание. * Рвота не должна рассматриваться как объективный симптом у детей младше года, если она не послужила причиной остановки процедуры. Также рвота не рассматривается как объективный симптом, если она произошла при приеме последней дозы. В таком случае обращают внимание на появление других объективных симптомов. ** Боль в животе у ребенка младше 3 лет должна рассматриваться как объективный симптом.

пациент может употреблять продукт только в объеме, равном объему общей дозы, используемой при проведении пробы. Если данная доза не являлась максимально возможной согласно протоколу, по желанию пациента может быть проведена повторная проба с большим количеством продукта. При этом принимается во внимание, что переносимая доза аллергена может увеличиваться со временем.

Поэтому в таких случаях рекомендованы повторные ПП с увеличенной максимальной дозой для оценки развития переносимости определенного количества продукта. Данный подход также интересен тем, что даже при появлении симптомов во время проведения пробы, при их незначительной интенсивности, пациенту может быть рекомендовано употребление продукта в небольшом количестве.

Таблица 6. Объективные симптомы, требующие прекращения проведения провокационной пробы [15]

Любой один из перечисленных ниже	Два или более из перечисленных ниже
Кожные проявления: <ul style="list-style-type: none"> • 3 или более элемента крапивницы • Ангиоотек • Сливающиеся эритематозные зудящие элементы 	Кожные проявления: <ul style="list-style-type: none"> • Почесывания кожи, не прекращающиеся в течение 3 мин или более
Проявления со стороны дыхательных путей: <ul style="list-style-type: none"> • Свистящие дыхание • Повторяющийся кашель • Затрудненное дыхание • Стридор • Дисфония • Афония 	Проявления со стороны дыхательных путей: <ul style="list-style-type: none"> • Почесывания носа или глаз, не прекращающиеся в течение 3 мин или более • Ринорея, не прекращающаяся в течение 3 мин или более
Проявления со стороны ЖКТ: <ul style="list-style-type: none"> • Рвота (не связанная с раздражением корня языка) • Сильная абдоминальная боль, продолжающаяся в течение 3 мин и более (проявляющаяся в том числе необычным спокойным состоянием, необъяснимым плачем, подтягиванием ног к животу) 	Проявления со стороны ЖКТ: <ul style="list-style-type: none"> • Диарея
Проявления со стороны сердечно-сосудистой системы: <ul style="list-style-type: none"> • Снижение артериального давления ниже нормы для соответствующего возраста (не связанное с вазовагальным эпизодом) 	-

Влияние провокационных проб на тревожность и качество жизни

Дети, живущие с ПА, чувствуют себя одиночками, подвергаются насмешкам сверстников, испытывают высокий уровень стресса и тревожности, что приводит к снижению качества их жизни [1]. Также важно отметить, что наличие ПА влияет не только на жизнь самого ребенка, но и всей его семьи. В опубликованном недавно исследовании, изучавшем уровень тревожности среди матерей детей, страдающих ПА, в Российской Федерации, показано, что каждая пятая мать страдает генерализованным тревожным расстройством, что в 3 раза превышает частоту данного расстройства в общей популяции [28]. Пациенты с ПА постоянно сталкиваются с огромным количеством ограничений, но наибольшую сложность для них и их семей представляет постоянное ощущение неопределенности [29]. Таким образом, проведение ПП, при котором под контролем медицинского персонала ребенок получает строго фиксированное количество аллергенного продукта, может быть наглядной демонстрацией как количества продукта, которое ребенок может съесть без каких-либо проявлений, так и тяжести симптомов, если они возникают. Это подтверждают данные систематического обзора, целью которого было сравнить, изменилось ли

качество жизни пациента и/или его семьи после проведения пробы. Были суммированы данные опроса родителей 1370 пациентов, в результате чего показано значительное улучшение качества жизни после проведения теста [18]. Таким образом, проведение ПП может рассматриваться не только как диагностическая, но и своего рода терапевтическая процедура, дающая пациенту и его семье ощущение определенности и тем самым улучшающая качество жизни [29].

Заключение

ПП – это широко применяемый в клинической практике метод диагностики ПА, являющийся «золотым стандартом» и обладающий высокой чувствительностью и специфичностью. Более чем за 45-летнюю историю применения данный метод доказал свою безопасность и эффективность не только для диагностики, но и для оценки толерантности и расширения диеты пациентов всех возрастов. Важно также отметить положительный эффект, оказываемый проведением ПП на качество жизни пациентов и их семьи. Данный метод диагностики позволяет снизить количество необоснованно назначаемых элиминационных диет, а также помогает пациентам более объективно оценивать количество продукта, которое они могут съесть, и снижает страх столкнуться с аллергеном в повседневной

жизни. Стандартизированная методика вместе с проведением теста под пристальным наблюдением медицинского персонала снижает уровень тревожности как пациента, так и членов его семьи. Таким образом, ПП являются достоверным, безопасным, широко применяемым методом диагностики ПА, в связи с чем мы считаем целесообразным рассмотреть возможность стандартизации данного метода и введения его в клиническую практику в Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Dunn Galvin A., Blumchen K., Timmermans F., et al.* APPEAL-1: A multiple country European survey assessing the psychosocial impact of peanut allergy // *Allergy*. 2020. Vol. 75. N 11. P. 2899–2908. doi: 10.1111/all.14363
2. *Bilaver L.A., Chadha A.S., Doshi P., et al.* Economic burden of food allergy: a systematic review // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019. Vol. 122. N 4. P. 373–380.e1. doi: 10.1016/j.anai.2019.01.014
3. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Tackling the Allergy Crisis in Europe – Concerted Policy Action Needed [Internet]. Advocacy Manifesto. 2015. Available from: https://www.eaaci.org/documents/EAACI_Advocacy_Manifesto.pdf
4. *Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., et al.* EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Diagnosis and management of food allergy // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 69. N 8. P. 1008–1025. doi: 10.1111/all.12429
5. *Gupta R.S., Warren C.M., Smith B.M., et al.* The public health impact of parent-reported childhood food allergies in the United States // *Pediatrics*. 2018. Vol. 142. N 6. P. e20181235. doi: 10.1542/peds.2018-1235
6. *Rance F., Grandmottet X., Grandjean H.* Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France // *Clin Exp Allergy*. 2005. Vol. 35. N 2. P. 167–172. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02162.x
7. *Papathoma E., Triga M., Fouzas S., Dimitriou G.* Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood // *Pediatr Allergy Immunol*. 2016. Vol. 27. N 4. P. 419–424. doi: 10.1111/pai.12552
8. *Protudjer J.L., Vetander M., Kull I., et al.* Food-related symptoms and food allergy in Swedish children from early life to adolescence // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. N 11. P. e0166347. doi: 10.1371/journal.pone.0166347
9. *Ebisawa M., Ito K., Fujisawa T.* Japanese guidelines for food allergy 2017 // *Allergol Int*. 2017. Vol. 66. N 2. P. 248–264. doi: 10.1016/j.alit.2017.02.001
10. *Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S., et al.* The epidemiology of food allergy in Europe: A systematic review and meta-analysis // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 69. N 1. P. 62–75. doi: 10.1111/all.12305
11. *Козулина И.Е., Курбачева О.М., Ильина Н.И.* Аллергия сегодня. Анализ новых эпидемиологических данных // *Российский Аллергологический Журнал*. – 2014. – №3. – С. 3–10.
12. *Протокол ведения детей с пищевой аллергией. Клинические рекомендации Союза педиатров России.* М.: ПедиатрЪ, 2018.
13. *Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации.* М.: ПедиатрЪ, 2019.
14. *Soares-Weiser K., Takwoingi Y., Panesar S.S., et al.* The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 69. N 1. P. 76–86. doi: 10.1111/all.12333
15. *Bird J.A., Leonard S., Groetch M., et al.* Conducting an Oral Food Challenge: an Update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work Group Report // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020. Vol. 8. N 1. P. 75–90.e17. doi: 10.1016/j.jaip.2019.09.029
16. *Bindslev-Jensen C., Ballmer-Weiser B.K., Bengtsson U., et al.* Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – Position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2004. Vol. 59. N 7. P. 690–697. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00466.x
17. *Sampson H.A., van Wijk R.G., Bindslev-Jensen C., et al.* Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology–European Academy of Allergy and Clinical Immunology // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 130. N 6. P. 1260–1274. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.017
18. *Kansen H.M., Le T.M., Meijer Y., et al.* The impact of oral food challenges for food allergy on quality of life: a systematic review // *Pediatr Allergy Immunol*. 2018. Vol. 29. N 5. P. 527–537. doi: 10.1111/pai.12905
19. *Мачарадзе Д.Ш., Балаболкин И.И.* Пищевая аллергия у детей и взрослых: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
20. *Bird J.A., Lack G., Perry T.T.* Clinical management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015. Vol. 3. N 1. P. 1–11. doi: 10.1016/j.jaip.2014.06.008
21. *Akuete K., Guffey D., Israelsen R.B., et al.* Multicenter prevalence of anaphylaxis in clinic-based oral food challenges // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017. Vol. 119. N 4. P. 339–348.e1. doi: 10.1016/j.anai.2017.07.028
22. *acaai.org* [Internet]. Statement by the American College of Allergy, Asthma & Immunology, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, and the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. Allergists respond to death of 3 year-old boy during oral food challenge. 2017. Дата обращения: 05.02.2018. Доступ по ссылке: <https://acaai.org/allergists-respond-death-3-year-old-boy-during-oral-food-challenge>
23. *Pouessel G., Beaudouin E., Tanno L.K., et al.* Food-related anaphylaxis fatalities: analysis of the Allergy Vigilance Network® database // *Allergy*. 2019. Vol. 74. N 6. P. 1193–1196. doi: 10.1111/all.13717
24. *Adkinson N. Jr., Bochner B.A., Burks W., et al.* Middleton’s allergy: principles and practice. 8th ed. Saunders; 2013. P. 1689–1699.
25. *Yanagida N., Okada Y., Sato S., Ebisawa M.* New approach for food allergy management using low-dose oral food challenges and low-dose oral immunotherapies // *Allergol Int*. 2016. Vol. 65. N 2. P. 135–140. doi: 10.1016/j.alit.2015.10.010

26. allergenbureau.net [Internet]. Allergen Bureau. Summary of the VITAL Scientific Expert Panel recommendations. 2019. Дата обращения: 15.04.2020. Доступ по ссылке: <http://www.allergenbureau.net/downloads/vital/VSEP-Summary-Report-Oct-2011.pdf>
27. Westerhout J., Baumert J.L., Blom W.M., et al. Deriving individual threshold doses from clinical food challenge data for population risk assessment of food allergens // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 144. N 5. P. 1290–1309. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.046
28. Dunn Galvin A., Treneva M., Pampura A., et al. Quality of life associated with maternal anxiety disorder in Russian children and adolescents with food allergy // *Pediatr Allergy Immunol*. 2020. Vol. 31. N 1. P. 78–84. doi: 10.1111/pai.13130
29. Dunn Galvin A., Dubois A.E., Flokstra-de Blok B.M., Hourihane J.O. The effects of food allergy on quality of life // *Chem Immunol Allergy*. 2015. Vol. 101. P. 235–252. doi: 10.1159/000375106
- ### REFERENCES
- Dunn Galvin A, Blumchen K, Timmermans F, et al. APPEAL-1: A multiple country European survey assessing the psychosocial impact of peanut allergy. *Allergy*. 2020;75(11):2899–2908. doi: 10.1111/all.14363
 - Bilaver LA, Chadha AS, Doshi P, et al. Economic burden of food allergy: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(4):373–380.e1. doi: 10.1016/j.anai.2019.01.014
 - The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Tackling the Allergy Crisis in Europe – Concerted Policy Action Needed* [Internet]. Advocacy Manifesto. 2015. Available from: https://www.eaaci.org/documents/EAACI_Advocacy_Manifesto.pdf
 - Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Diagnosis and management of food allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(8):1008–1025. doi: 10.1111/all.12429
 - Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. The public health impact of parent-reported childhood food allergies in the United States. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20181235. doi: 10.1542/peds.2018-1235
 - Rance F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(2):167–172. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02162.x
 - Papathoma E, Triga M, Fouzas S, Dimitriou G. Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(4):419–424. doi: 10.1111/pai.12552
 - Protudjer JL, Vetander M, Kull I, et al. Food-related symptoms and food allergy in Swedish children from early life to adolescence. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166347. doi: 10.1371/journal.pone.0166347
 - Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int*. 2017;66(2):248–264. doi: 10.1016/j.alit.2017.02.001
 - Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(1):62–75. doi: 10.1111/all.12305
 - Kozulina IE, Kurbacheva OM, Ilina NI. Allergy today. Analysis of new epidemiological data. *Russian Journal of Allergy*. 2014;(3):3–10 (In Russ.).
 - Protocol for the management of children with food allergies*. Clinical guidelines of the Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Pediatrician; 2018 (In Russ.).
 - Optimization program for feeding children of the first year of life in the Russian Federation*. Moscow: Pediatrician; 2019 (In Russ.).
 - Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(1):76–86. doi: 10.1111/all.12333
 - Bird JA, Leonard S, Groetch M, et al. Conducting an Oral Food Challenge: an Update to the 2009 Adverse Reactions to Foods Committee Work Group Report. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):75–90.e17. doi: 10.1016/j.jaip.2019.09.029
 - Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weiser BK, Bengtsson U, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – Position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2004;59(7):690–697. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00466.x
 - Sampson HA, van Wijk RG, Bindslev-Jensen C, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology–European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1260–1274. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.017
 - Kansen HM, Le TM, Meijer Y, et al. The impact of oral food challenges for food allergy on quality of life: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(5):527–537. doi: 10.1111/pai.12905
 - Macharadze DS, Balabolkin II. *Food allergy in children and adults: clinical picture, diagnosis, treatment*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.).
 - Bird JA, Lack G, Perry TT. Clinical management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(1):1–11. doi: 10.1016/j.jaip.2014.06.008
 - Akuete K, Guffey D, Israelsen RB, et al. Multicenter prevalence of anaphylaxis in clinic-based oral food challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(4):339–348.e1. doi: 10.1016/j.anai.2017.07.028
 - acaai.org [Internet]. Statement by the American College of Allergy, Asthma & Immunology, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, and the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. Allergists respond to death of 3 year-old boy during oral food challenge. 2017 [cited 2018 Feb 05]. Available from: <https://acaai.org/allergists-respond-death-3-year-old-boy-during-oral-food-challenge>
 - Pouessel G, Beaudouin E, Tanno LK, et al. Food-related anaphylaxis fatalities: analysis of the Allergy Vigilance Network® database. *Allergy*. 2019;74(6):1193–1196. doi: 10.1111/all.13717
 - Adkinson N Jr, Bochner BA, Burks W, et al. *Middleton's allergy: principles and practice*. 8th ed. Saunders; 2013. P. 1689–1699.
 - Yanagida N, Okada Y, Sato S, Ebisawa M. New approach for food allergy management using low-dose oral food

- challenges and low-dose oral immunotherapies. *Allergol Int.* 2016;65(2):135–140. doi: 10.1016/j.alit.2015.10.010
26. allergenbureau.net [Internet]. Allergen Bureau. Summary of the VITAL Scientific Expert Panel recommendations. 2019 [cited 2020 Apr 15]. Available from: <http://www.allergenbureau.net/downloads/vital/VSEP-Summary-Report-Oct-2011.pdf>
27. Westerhout J, Baumert JL, Blom WM, et al. Deriving individual threshold doses from clinical food challenge data for population risk assessment of food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(5):1290–1309. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.046
28. Dunn Galvin A, Treneva M, Pampura A, et al. Quality of life associated with maternal anxiety disorder in Russian children and adolescents with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(1):78–84. doi: 10.1111/pai.13130
29. Dunn Galvin A, Dubois AE, Flokstra-de Blok BM, Hourihane JO. The effects of food allergy on quality of life. *Chem Immunol Allergy.* 2015;101:235–252. doi: 10.1159/000375106

Информация об авторах / Information about the authors

Левина Дарья Михайловна, клинический ординатор, ГБУЗ ДГКБ № 9 имени Г.Н. Сперанского ДЗМ
Адрес: Российская Федерация, 123317, г. Москва, Шмитовский проезд, д. 29.
E-mail: LevinaDasha95@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6322-7294>

Корсунский Илья Анатольевич, заведующий центром аллергологии и иммунологии ГБУЗ ДГКБ № 9 имени Г.Н. Сперанского ДЗМ, доктор медицинских наук.
Адрес: Российская Федерация, 123317, г. Москва, Шмитовский проезд, д. 29.
E-mail: iliakors@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7822-2477>

Мунблит Даниил Борисович, PhD, доцент, Национальный институт сердца и легких, Имперский колледж Лондона, Великобритания.
Адрес: UK St. Marys Campus, Wright Fleming Building, Norfolk Place, Paddington, W2 1PG.
E-mail: daniel.munblit08@imperial.ac.uk
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>

Daria M. Levina, Speranskiy Children Hospital Moscow MD, Specialist Trainee in Paediatrics.
Address: 29, Shmitovkii proezd, Moscow, 123317, Russian Federation.
E-mail: LevinaDasha95@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6322-7294>

Ilya A. Korsunskiy, Head of Allergy and Immunology Department, Speranskiy Children Hospital Moscow, MD, PhD.
Address: 29, Shmitovkii proezd, Moscow, 123317, Russian Federation.
E-mail: iliakors@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7822-2477>

Daniel Munblit, Honorary Senior Lecturer. Inflammation, Repair and Development Section, National Heart & Lung Institute, Imperial College London, MD, PhD.
Address: UK St. Marys Campus, Wright Fleming Building, Norfolk Place, Paddington, W2 1PG.
E-mail: daniel.munblit08@imperial.ac.uk
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>

Участие авторов

Сбор и обработка материала – Левина Дарья Михайловна. Написание текста – Левина Дарья Михайловна. Редактирование – Мунблит Даниил Борисович, Корсунский Илья Анатольевич.

Все авторы внесли значительный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Информация об источниках финансирования

Публикация не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Левина Дарья Михайловна является медицинским консультантом по вопросам детского питания на горячей линии компании Nestlé.
Корсунский Илья Анатольевич читал лекции для компаний Bayer и CSL Behring.
Мунблит Даниил Борисович получал гонорары от компаний Merck Sharp & Dohme и Bayer за образовательную деятельность (чтение лекций), а также возглавляет проект, финансируемый The European Cooperation in Science and Technology (COST).

Author contributions

Literature search – Levina Daria. Manuscript preparation – Levina Daria. Editing and supervision – Munblit Daniel and Korsunskiy Ilya.

All authors made a significant contribution to the search and analysis work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Funding information

The publication had no internal or external funding.

Conflict of interest

Dr Levina provides consultations on infant feeding at Nestle hotline.

Dr Korsunskiy has given paid lectures for Bayer and CSL Behring.

Dr Munblit chairs COMFA project funded by the European Cooperation in Science and Technology (COST) and has given paid lectures for Merck Sharp and Dohme, and Bayer.