



ПРОЕКТ СУЧАСНОЇ КЛАСИФІКАЦІЇ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ХАРЧОВОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ У ДІТЕЙ

Резюме. *Актуальність.* Харчова гіперчутливість (ХГ) залишається важливою проблемою дитячого віку, що має медичну та соціальну сторону. Протягом десятиріч класифікація шкірних проявів ХГ заснована на поєднанні нечітких патофізіологічних і клінічних ознак й обумовлена недостатнім використанням методу морфологічної детермінації елементів висипу та його порівнянням з анамнестичними даними. **Мета.** Запропонувати оновлені дефініції та проект класифікації клінічних проявів харчової гіперчутливості, що дозволить підвищити клінічну значимість, визначити цілі можливого терапевтичного впливу при різних патогенетичних механізмах ХГ, підвищити ефективність клінічної діагностики, виробити єдині підходи до інтерпретації даних. **Матеріали та методи.** Розширений огляд літературних джерел як на паперових носіях, так і в електронному вигляді (включаючи Medline та Cochrane Library, 2010–2016), а також результати власних досліджень слугували основою створеного проекту. **Результати.** Існуюча класифікація ХГ є неоднозначною та відображує недостатність розуміння природи даного захворювання, що може мати імунні та неімунні механізми. Проблеми при верифікації діагнозу також пов'язані з тим, що один і той самий симптом на шкірі може зустрічатися при різних патофізіологічних механізмах розвитку, і саме тому важливим є врахування анамнестичних і суб'єктивних симптомів, які різняться при окремих формах ХГ. У статті запропоновано проект класифікації клінічних проявів ХГ, базований на останніх літературних даних і результатах власних спостережень. За основу взято орган-мішень і патогенетичний механізм, окремі морфологічні елементи. **Висновки.** Запропонований метод дозволить підвищити клінічну значущість і створити єдині підходи до інтерпретації даних.

Ключові слова: діти, харчова гіперчутливість, неімунна харчова гіперчутливість, харчова алергія.

Праця виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету МОЗ України і є фрагментом планової наукової теми «Розробка методів ранньої діагностики найбільш поширених алергічних захворювань у дітей різних вікових груп, профілактики та лікування основних функціональних порушень та супутньої патології у цієї групи хворих», номер державної реєстрації 0112U005648.

Харчова гіперчутливість (ХГ) залишається важливою проблемою дитячого віку, що має медичну та соціальну сторону. Поширеність ХГ, за результатами стандартизованих епідеміологічних досліджень, проведених у різних країнах світу, в тому числі Росії та Україні, варіює залежно від віку та методу обстеження від 0,5 до 30 % і становить у середньому близько 2–3 % серед дорослих та 10 % серед дитячого населення. Таку велику амплітуду зазначеного показника пояснюють невирішеними проблемами

діагностики харчової алергії (ХА), складністю патогенезу та деколи клінічної верифікації [5]. Відсутність єдиних критеріїв оцінки поширеності, єдиної дефініції ХА, використання різних методик епідеміологічних досліджень призвели до низької валідності досліджень, проведених у різних регіонах. Як і досі, актуальним залишається впровадження стандартизованих епідеміологічних досліджень поширеності ХА відповідно до міжнародних стандартів. Усі автори підкреслюють, що точний рівень по-

Адреса для листування з авторами:

Пахольчук Ольга Петрівна

Кафедра факультетської педіатрії ЗДМУ, КУ «ЗМБДЛ № 5», вул. Новгородська, 28а, м. Запоріжжя, 69076, Україна

E-mail: opzgm@rambler.ru

© Недельська С.М., Пахольчук О.П., 2016

© «Здоров'я дитини», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

ширеності ХА серед дітей сьогодні й досі невідомий. За даними метааналізу, проведеного у 2014 р., лише декілька епідеміологічних досліджень використовували золотий стандарт діагностики ХА — подвійну сліпу плацебо-контрольовану харчову провокацію (ПСПКХП) [12]. Жодне дослідження не змогло чітко відокремити неалергічну та алергічну ХГ [15].

Протягом десятиріч класифікація шкірних проявів ХГ заснована на поєднанні нечітких патофізіологічних і клінічних ознак й обумовлена недостатнім використанням методу морфологічної детермінації елементів висипу та його порівнянням з анамнестичними даними. Ця проблема є неоднозначною, складною та відображує недостатність розуміння природи даного захворювання, що може мати імунні й неімунні механізми. Класифікація ХГ заснована тільки на патофізіологічних механізмах розвитку реакцій [7]. Частина, присвячена імунним механізмам, включає окремі нозологічні одиниці та не враховує особливостей шкірних проявів.

Неімунні прояви взагалі не враховують особливості шкірних змін, а зосереджені на різновидах субстратів, що викликають непереносимість. Дані особливості призводять до утруднень при встановленні діагнозу, гіпердіагностики atopічного дерматиту, оскільки це практично єдина нозологічна одиниця у класифікації, що має детальний опис можливих шкірних симптомів. Одночасно доведеним є факт, що далеко не всі шкірні прояви гіперчутливості, пов'язані з продуктами харчування, є atopічним дерматитом. У свою чергу, atopічний дерматит лише приблизно у 40 % випадків має симптоми, пов'язані з їжею [8]. Проблеми при верифікації діагнозу також пов'язані з тим, що один і той самий симптом на шкірі може зустрічатися при різних патофізіологічних механізмах розвитку і тому важливим є врахування анамнестичних і суб'єктивних симптомів, що різняться при окремих формах ХГ. На наш погляд, класифікація ХГ повинна базуватися не тільки на етіології, патогенезі, але й, особливо, на клініці, морфологічній диференціації елементів невідривно від анамнезу та суб'єктивних симптомів. Необхідність зміни парадигм у підходах до діагностики ХГ підтверджується успішністю застосування на практиці нових аспектів диференційованого підходу до діагностики та лікування різних видів кропив'янки у дітей як одного з можливих проявів ХГ. На наш погляд, паралелі між загальною групою та окремою нозологією дозволяють прогнозувати практичну цінність запропонованих підходів.

Велика кількість патогенетичних механізмів і можливих симптомів ХГ, що можуть одночасно поєднуватися та по-різному впливати на ефективність діагностики і лікування, спонукають до подальшого пошуку можливих ефективних алгоритмів ведення таких пацієнтів.

Мета роботи: запропонувати оновлені дефініції та проект класифікації клінічних проявів ХГ, що дозволить підвищити ефективність клінічної

діагностики, виробити єдині підходи до інтерпретації даних, визначити цілі можливого терапевтичного впливу при різних патогенетичних механізмах ХГ.

Матеріали та методи

Розширений огляд літературних джерел як на паперових носіях, так і в електронному вигляді (включаючи Medline та Cochrane Library, 2010–2016), а також результати власних досліджень слугували основою створеного проекту.

Результати

Основні визначення

Харчова гіперчутливість — побічна реакція на їжу, що минає при відмові від цих продуктів, та симптомом якої повертаються при їх повторному вживанні. Включає в себе поняття «харчова алергія» та «неімунна харчова гіперчутливість» [13].

Харчова алергія — побічна реакція на їжу, медіювана імунологічним механізмом, із залученням специфічних імуноглобулінів Е (IgE-медіювані), клітинноопосередкованих механізмів (не-IgE-медіювані) чи обох (IgE- та клітинноопосередкованих) реакцій (змішаний механізм).

Атопічний дерматит/екзема — хронічне запальне захворювання шкіри, що характеризується типовими для віку ураженнями шкіри із свербіжем, індивідуальним або сімейним atopічним анамнезом. З огляду на дефініції шкірні елементи, що не супроводжуються свербіжем та є не типовими для atopічного дерматиту, не підпадають під критерії його діагностики і потребують інших дефініцій. З іншого боку, atopічний дерматит — це лише один з можливих клінічних проявів ХГ зі змішаними імунними механізмами.

Неалергічна гіперчутливість — захворювання, викликане вживанням певних продуктів, при якому імунні складові патогенезу не доведені [13]. Розрізняють токсичні та нетоксичні реакції НГ, що можуть мати гістаміновий, арахідоновий або комплементарний механізм розвитку. При цьому один і той самий продукт інколи може призводити до формування як істинної, так і неімунної гіперчутливості.

Складність патогенетичних шляхів формування клінічних проявів побічних реакцій на їжу свідчить про необхідність розробки прозорих, чітких алгоритмів диференціальної діагностики з урахуванням усіх можливих механізмів та їх особливостей. У такому випадку слід звернутися до узагальненого поняття — ХГ [7].

Проект класифікації клінічних проявів ХГ залежно від органа-мішені, патогенетичного механізму

Реакції на їжу можуть виникнути у будь-якому віці, починаючи з народження, і навіть серед дітей, які перебувають винятково на грудному вигодовуванні, але не всі такі реакції мають алергічну природу. У більшості дітей ХГ може бути

IgE-опосередкованою і проявлятися фенотипово дерматитом, алергічним ринітом і/або астмою. У пацієнтів, які мають IgE-незалежну алергію (ймовірно, клітинноопосередкований тип), ХГ представлена в основному шлунково-кишковими розладами [6, 7].

IgE-опосередкована алергія є найбільш вивченим механізмом. Проте велика кількість пацієнтів не мають циркулюючих IgE та показують негативний результат шкірних прик-тестів. У такому випадку можливі як неімунні, так і імунні механізми, що можуть включати алергічні реакції уповільненого типу. Саме ця особливість, на нашу думку, лежить в основі утруднень діагностики алергії у дітей та підкреслює необхідність створення прозорих алгоритмів, зрозумілих для практикуючих лікарів.

Зважаючи на той факт, що зазвичай при первинному огляді починають із виділення провідних симптомів, які верифікують клінічні варіанти ХГ, на нашу думку, цей крок повинен бути першим в алгоритмі дій, що в подальшому спростить пошук терапевтичних цілей. Огляд літературних джерел та останніх публікацій експертів дозволив систематизувати дані щодо низки органів-мішеней ХГ, допо-

внити та розширити сучасну класифікацію клінічних проявів ХГ у дітей (табл. 1) [4, 10].

Крім того в однієї дитини часто можна спостерігати дві та більше нозологічні одиниці, причиною яких є ХГ. Проте результати власних спостережень показали, що понад 50 % дітей, які мають істинні імунні механізми розвитку симптомів гіперчутливості до їжі, як правило, в гострому періоді захворювання можуть давати неалергічні реакції. Одночасно у періоді ремісії переносять продукти, що містять біологічні аміни.

Слід відзначити, що такі нозології, як atopічний дерматит або бронхіальна астма, знаходяться одночасно в декількох розділах класифікації за типом алергічних реакцій. Подібні контроверсійні дані мають бути додатково оцінені з урахуванням анамнестичних даних, наявності та вираженості свербіжів та віку появи висипу (до чи після 1 року), характеру харчування, виду причинного продукту [4].

Не менш важливим є використання єдиних підходів до оцінки ступеня тяжкості клінічних проявів ХГ у дітей незалежно від патогенетичного механізму. У випадку з бронхіальною астмою таких проблем

Таблиця 1. Класифікація клінічних проявів ХА у дітей залежно від типу реакції та органа-мішені*

| Орган-мішень | Харчова гіперчутливість | | | |
|-------------------------|---|---|--|---|
| | Імунна | | | Неімунна |
| | IgE-опосередкована | Змішаний тип (IgE- та не-IgE-опосередкована) | Не-IgE- або клітинноопосередкована | |
| Генералізована форма | Анафілактичний шок. Харчовозалежна фізично-індукована анафілаксія | – | Гіпотензія | Синдром Хортонна («гістамінова мігрень») [14] |
| Шкіра | Кропив'янка. Контактна кропив'янка [9]. Ангіоневротичний набряк Квінке. Оральний алергічний синдром. Генералізований макулопапульозний кореподібний висип (Morbilliform eruption) [9]. Гіперемія. Вузлувата еритема | Атопічний дерматит, у тому числі рідкісні форми atopічного дерматиту: дерматит долонь та стоп, умбілікальна та періумбілікальна еритема [1] | Атопічний дерматит, у тому числі рідкісні форми atopічного дерматиту: дерматит долонь та стоп, умбілікальна та періумбілікальна еритема. Контактний дерматит [1], макулопапульозний кореподібний висип (Morbilliform eruption) [9] | Папульозний герпетичформний висип. Вузлувата еритема [10] |
| Шлунково-кишковий тракт | Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба | Еозинофільний езофагіт. Гастрит, гастроентерит. Коліки. Індукований харчовими протеїнами ентероколітичний синдром | Еозинофільний проктит, проктоколіт. Целіакія. Пілоростеноз. Функціональний запор. Синдром подразненого кишечника | Диспептичні розлади (лактозна та інша дисахаридазна недостатність. Підвищена чутливість до сульфатів). «Гістамінова абдомінальна мігрень» |
| Респіраторний тракт | Бронхіальна астма. Алергічний риніт. Диспное | Бронхіальна астма. Алергічний риніт | Хронічна легенева хвороба, індукована молоком — синдром Хейнера (гемосидероз легень) [2]. Крикофарингеальний спазм | – |

Примітка: * — адаптована та доповнена класифікація на основі класифікації клінічних проявів ХГ (EAACI, 2014).

зазвичай на практиці не виникає. Для встановлення діагнозу «атопічний дерматит» успішно використовуються шкали SCORAD та EASI. Але у міжнародній класифікації хвороб діагноз ХА окремо не виділяється. Однак виділені варіанти шкірних проявів ХГ із різними морфологічними елементами можуть верифікуватися по-різному, що створює труднощі при порівнянні результатів досліджень у різних центрах. Саме тому вважаємо доцільним використовувати узагальнено для всіх шкірних проявів ХГ шкалу атопічного дерматиту SCORAD, що включає основні морфологічні елементи висипу, які можуть зустрічатися при інших нозологічних одиницях у групі побічних реакцій на їжу, що мають симптоми на шкірі [3].

Найбільш суперечливим питанням залишається верифікація вузлуватих елементів, які можуть зустрічатися як при імунній, так і при неімунній ХГ. Даний морфологічний тип є нетрадиційним для дитячої алергології і переважно зустрічається при специфічних, малопоширених у педіатрії захворюваннях. Саме цей вид клінічних проявів ХГ найчастіше потребує диференціальної діагностики з іншими патологіями, в тому числі інфекційною. Подальше накопичення досвіду виявлення даної форми буде неможливим без чіткої деталізації характеру висипу та особливостей його перебігу, зважаючи на той факт, що діти з вузлуватою еритемою, пов'язаною з уживанням продуктів, не відчувають свербіж, а вузлики не мають кольору, а лише змінюють інтенсивність забарвлення [4, 10].

Обговорення

Досягнення високої ефективності при веденні пацієнтів із різними видами ХГ — основна мета, що ставилася при підготовці даного проекту класифікації. Гармонізація підходів до діагностики, на думку провідних експертів, — запорука правильного вибору подальшої тактики, адже прогнози, наприклад при анафілаксії і транзиторній дисахаридазній недостатності, кардинально різняться. Відповідно до останніх міжнародних рекомендацій, верифікація окремих нозологічних одиниць у дітей, що входять до класифікації, автоматично вказує на наявність харчової алергії, і такі пацієнти мають пройти повне алергологічне обстеження. Групою експертів такими нозологіями визнано: анафілаксію, пов'язану з уживанням певного продукту, що повторилася один раз і більше; атопічний дерматит середнього та важкого ступеня; еозинофільний езофагіт; ентероколіт; проктоколіт [9]. Даний факт підкреслює необхідність визначення ступеня тяжкості шкірних симптомів екземи/атопічного дерматиту, що має важливе діагностичне значення, в той час як наявність легких шкірних проявів ХГ зазвичай вказує на неімунний механізм їх появи.

У рекомендаціях США до ведення пацієнтів із ХГ вказано, що фізикальні дані повинні бути оцінені разом з анамнестичними, оскільки від 50 до 90 %

випадків клінічної маніфестації ХГ мають неімунний характер [9].

Існуючі проблеми браку вірогідних і високоінформативних *in vitro* методів діагностики ХГ у більшості призводять до того, що найчастіше, на думку експертів, саме розпізнаванню клінічних маніфестацій ХГ надається провідна роль у діагностиці та диференціальній діагностиці різних типів ХГ. Це знайшло відображення в тому, що сьогодні провокаційний тест залишається золотим стандартом діагностики харчової алергії [11]. Даний факт підкреслює необхідність оптимізації та подальшого удосконалення підходів до розпізнавання клінічних симптомів ХГ у дітей.

Перспективи подальших досліджень. Маловивченими залишаються механізми впливу тригерів, неімунної активації тучних клітин, великі труднощі стоять на шляху вивчення гістологічних змін шкіри при ХГ. Розкриття цих аспектів може дати додаткові знання та розуміння патогенезу, необхідні для оптимізації терапевтичних підходів.

Конфлікт інтересів та зв'язок із плановими науково-дослідними роботами. Автори не мають конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Абек Д. *Болезни кожи у детей: Пер. с англ.* / Д. Абек, В. Бургдорф, Х. Кремер. — М.: Мед. лит., 2007. — 160 с., ил.
2. Клинический случай синдрома Хейнера / В.А. Клименко, А.М. Ащеулов, Н.Т. Синдеева // *Здоровье ребенка*. — 2014. — № 5. — С. 130-133.
3. Недельская С.Н. *Трудности и ошибки, или насколько правомочен диагноз «пищевая аллергия»* / С.Н. Недельская, О.П. Пахольчук // *Запорож. мед. журн.* — 2014. — № 1. — С. 104-106.
4. Пахольчук О.П. *Особенности верификации клинических признаков проявлений пищевой аллергии у детей* // *Вісник проблем біології і медицини*. — 2015. — Вип. 2, Т. 3(120). — С. 212-215.
5. Чоп'як В.В. *Харчова алергія* / В.В. Чоп'як, Р.Р. Головін, Х.М. Насадоук // *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. — 2010. — № 5-6. — С. 34-35.
6. *Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report* / Fiocchi A., Schünemann H.J., Brozek J. [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2010, Dec. — 126(6). — P. 1119-1128.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.011.
7. *EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy* / Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K. [et al.] // *Allergy*. — 2014, Aug. — 69(8). — P. 1008-1025. doi: 10.1111/all.12429.
8. *Food allergy and atopic dermatitis: how are they connected?* / A. Heratizadeh, K. Wichmann, T. Werfel // *Curr. Allergy Asthma Rep.* — 2011 Aug. — 11(4). — 284-91. doi: 10.1007/s11882-011-0202-y.
9. *Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States. Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report* / A.J. Boyce, A. Assa'ad, A.W. Burks [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2010. — Dec. — 126(6). — P. 1105-1118. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.008.
10. Nedelska S.N. *An 8-month old with erythema nodosum — clinical case report* / S.N. Nedelska, O.P. Pakholchuk // *Патологія: Науково-практичний медичний журнал*. — 2015. — № 2. — С. 114-116.
11. *New visions for food allergy: an iPAC summary and future trends* / P.A. Eigenmann, K. Beyer, A. Wesley Burks [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* — 2008. — 19, Suppl 19. — P. 26-39. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00765.x.
12. Prescott S. *FA: riding the second wave of the allergy epidemic* / S. Prescott, K.J. Allen // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2011. — 22. — P. 155-160.

13. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003 / S.G. Johansson, T. Bieber, R. Dahl [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — 113 (5). — P. 832-836.

14. Scheller J.M. The history, epidemiology, and classification of headaches in childhood // *Semin. Pediatr. Neurol.* — 1995, Jun. — 2(2). — P. 102-108.

15. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis / Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S. [et al.] // *EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group // Allergy.* — 2014, Jan. — 69(1). — P. 62-75. doi: 10.1111/all.12305.

Отримано 12.10.16 ■

Недельская С.Н., Пахольчук О.П.

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

ПРОЕКТ СОВРЕМЕННОЙ КЛАССИФИКАЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПИЩЕВОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У ДЕТЕЙ

Резюме. Актуальность. Пищевая гиперчувствительность (ПГ) остается важной проблемой детского возраста, имеющей медицинскую и социальную сторону. В течение десятилетий классификация кожных проявлений ПГ основана на сочетании нечетких патофизиологических и клинических признаков и обусловлена недостаточным использованием метода морфологической детерминации элементов сыпи и ее сопоставления с анамнестическими данными.

Цель. Предложить обновленные дефиниции и проект классификации клинических проявлений ПГ, что позволит повысить клиническую значимость, определить возможные цели терапевтического воздействия при различных патогенетических механизмах ПГ, повысить эффективность клинической диагностики, выработать единые подходы к интерпретации данных. **Материалы и методы.** Расширенный обзор литературных источников как на бумажных носителях, так и в электронном виде (включая Medline и Cochrane Library, 2010–2016), а также результаты собственных наблюдений послужили основой созданного проекта. **Результаты.** Существующая классификация ПГ не однозначна и отражает недостаточность понимания природы данного заболевания, которое может иметь иммунные и неиммунные механизмы. Проблемы верификации диагноза также связаны с тем, что один и тот же симптом на коже может встречаться при различных патофизиологических механизмах развития, и именно поэтому важно учитывать анамнестические и субъективные симптомы, которые разнятся при отдельных формах ПГ. В статье предложены обновленные дефиниции и проект классификации клинических проявлений ПГ, основанные на последних литературных данных и результатах собственных наблюдений. За основу взяты орган-мишень и патогенетический механизм, отдельные морфологические элементы. **Выводы.** Предложенный подход позволит повысить клиническую значимость и создать единые подходы к интерпретации данных.

Ключевые слова: дети, пищевая гиперчувствительность, неиммунная пищевая гиперчувствительность, пищевая аллергия.

Nedelska S.M., Pakholchuk O.P.

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

PROJECT OF THE MODERN CLASSIFICATION OF THE FOOD HYPERSENSITIVITY CLINICAL SYMPTOMS IN CHILDREN

Summary. Actuality. Food hypersensitivity (FH) remains an important problem of the childhood that has medical and social sides. For the decades, classification of FH skin manifestations is based on the combination of not clear pathophysiological and clinical signs and is caused by insufficient use of the method of morphological determination of rash elements and its comparison with a past medical history. **Objective.** To propose updated definitions and the project of classification of clinical manifestations of food hypersensitivity that will enable to improve clinical significance, to identify targets of possible therapeutic intervention at different pathogenetic mechanisms of FH, to increase the efficacy of clinical diagnostics, to develop common approaches to the data interpretation. **Materials and methods.** Advanced review of the literature sources, both paper and electronic (including Medline and the Cochrane Library, 2010–2016), as well as the results of own researches served as the basis for the creation

of the project. **Results.** The current classification of FH is ambiguous and reflects the lack of understanding of the nature of the disease, which may have immune and non-immune mechanisms. Problems with verifying the diagnosis are also due to the fact that the same symptom in the skin can occur at different pathophysiological mechanisms of development, that is why it is important to take into account anamnesis and subjective symptoms, which differ in specific forms of FH. The article offers the draft classification of clinical manifestations of FH, based on recent literature data and the results of own observations. Target organ and pathogenetic mechanism, some morphological elements are taken as the basis. **Conclusions.** The proposed method will improve the clinical significance and make it possible to create a unified approach to the data interpretation.

Key words: children, food hypersensitivity, non-immune food hypersensitivity, food allergy.