

Д.В. Печуров, Г.Ю. Порецкова, А.А. Тяжева, А.М. Коновалова

ГЛАВА 2

Пищевая аллергия

Введение

Пищевая аллергия (ПА), согласно общепринятому сейчас определению, – это нежелательные для здоровья реакции, обусловленные специфическими иммунологическими механизмами, которые появляются каждый раз при употреблении в пищу причинно-значимого продукта (*US National Institutes of Allergy and Infectious Diseases, 2010*).

Особенно явно проблема ПА проявилась в последние два десятилетия, на фоне стабилизации и даже снижения распространенности респираторной патологии, ассоциированной и ингаляционными аллергенами. Можно найти несколько объяснений этой тенденции. Во-первых, бурно развивается пищевая химия, ежегодно появляются новые химические соединения: стабилизаторы, красители, консерванты, являющиеся ксенобиотиками и модифицирующие реакции местного иммунитета. Во-вторых, за счет экзогенных и эндогенных воздействий изменения претерпел и микробно-тканевой комплекс слизистых желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), важной задачей которого является презентация антигена. Имеет место и широкое использование в быту детергентов, разрушающих биопленку. Нельзя исключить и наследственный фактор – в популяции накапливается доля лиц с аллергической патологией, а в семьях,

где родители имеют ее, риск аллергических заболеваний возрастает в несколько раз. Несмотря на то, что у 80% лиц, имевших ПА в первые годы жизни, она к подростковому периоду исчезает, вероятность развития аллергической патологии у них в 4 раза выше, чем в популяции.

Лечение ПА, как и ассоциированной с ней патологии, – сложная задача, требующая соблюдения диеты и длительного многокомпонентного лечения, поэтому усилия исследователей во многих странах мира сосредоточены на поиске эффективных путей профилактики ПА. Кардинальным изменением в этом отношении стало понимание того, что не исключение, а экспозиция в определенной дозе, состоянии и на определенных этапах онтогенеза вероятного аллергена способна предотвратить формирование ПА.

Распространенность пищевой аллергии

До настоящего времени нет точных эпидемиологических данных о распространенности ПА. Это связано со многими факторами: отсутствием единых диагностических критериев, длительным отсутствием единой классификации и связанной с этим гипо- и гипердиагностикой, наличием большого количества потенциальных аллергенов пищи, возможностью присутствия в пище «скрытого пищевого» аллергена, появлением генетически модифицированной пищи и отсутствием сведений о ее влиянии на течение и возникновение ПА.

В современном мире не менее 2% взрослых и 6% детей страдают различными проявлениями ПА. Среди детей до 1 года частота ПА достигает 10% и более. Данная патология занимает ведущую позицию в структуре причин тяжелых форм аллергии, а также смерти в результате анафилаксии, провоцируя 30–50% всех острых аллергических состояний, требующих немедленной госпитализации для неотложной терапии.

По значимости в возникновении аллергических реакций у детей

пищевые аллергены делятся на четыре группы: 1-я группа – аллергены яйца (36%), арахиса (24%), коровьего молока (8%), горчицы (6%), рыбы (4%); 2-я – аллергены креветки, киви, пшеницы, говядины, гороха, чечевицы, сои, люпина; 3-я – аллергены сезама, свинины, миндаля, крабов, перца, яблок, черешни, банана, цыпленка, козьего молока, утки, лесных орехов; 4-я группа – аллергены каштана, персика, индейки, картофеля.

За последнее десятилетие отмечается увеличение частоты ПА у детей, связанной с употреблением таких продуктов, как коровье молоко, яйца, арахис, рыба и ракообразные. По данным метаанализа, распространенность ПА к этим продуктам составляет в детском возрасте 12%. Среди детей грудного возраста на первом месте находятся аллергические реакции на молоко (88,2%) и куриное яйцо (83%).

Молоко содержит более 25 различных протеинов, но только 4–5 из них имеют сильные аллергенные свойства. Аллергенность молока в основном связана с α -лактальбумином (50% случаев), β -лактоглобулином (45–70%), бычьим сывороточным альбумином (43–50%), лактоферрином (35%) и казеином (30–60%). Белки коровьего молока (БКМ) отличаются друг от друга термоустойчивостью.

Несколько реже у детей в грудном возрасте встречается аллергия к злакам: пшенице, кукурузе, ячменю (по 33,3%), рису (18,7%), гречневой крупе (6,3%). У 27,7% лиц выявляется аллергия к свинине, у 17,6% – к говядине.

В возрасте от 1 года до 3 лет спектр пищевой сенсibilизации представлен практически теми же аллергенами. Следует отметить, что сенсibilизация к коровьему молоку сохраняется более чем у половины детей (51,3%), к куриному яйцу – до 63,4%. В этой возрастной группе увеличивается сенсibilизация к злаковым продуктам – ячменю (56,3%), кукурузе (33,5%), рису (28,6%). У детей в возрасте от 3 до 7 лет сенсibilизация к куриному яйцу наблюдается в 43,5%, к коровьему молоку – в 35% случаев. Среди злаков на первом месте отмечается сенсibilизация к ячменю (55,5%), кукурузе (33,3%) и рису (29,0%).

Аллергия к свинине наблюдается у 8,3%, к говядине – у 5,0%, к курятине – у 9,1% детей.

Сведения о частоте ПА, полученные при опросах населения и путем лабораторного обследования, существенно различаются. Распространенность ПА в экономически развитых странах среди детей раннего возраста, по данным анкетирования, составляет 68%, среди подростков – 24%. Напротив, данные кожного тестирования с пищевыми аллергенами и определения специфических IgE указывают на то, что она составляет в среднем 3%. Очевидно, это связано с тем, что любые неблагоприятные реакции на пищу могут восприниматься населением как проявления ПА, хотя это далеко не всегда так.

В Дании на основании аллергологического обследования 1749 детей аллергия к коровьему молоку была выявлена у 2,2%, в т. ч. у 54% детей была диагностирована IgE-опосредуемая, а у 46% – не IgE-опосредуемая ПА.

Согласно недавнему многоцентровому исследованию, проведенному в Японии, распространенность аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ) составляет 0,21% у новорожденных и 0,35% у глубоко недоношенных младенцев (родившихся с массой тела менее 1000 г). Заболеваемость выше у детей раннего возраста (5–8%), чем у старших детей (1–2%). В США диагноз АБКМ подтверждается у 8% детей первого года жизни и у 2,5% детей второго года жизни.

В старшем возрасте, несмотря на изменение спектра сенсibilизации, ПА сохраняется на высоком уровне. Среди подростков развитие ПА чаще связано с сенсibilизацией к продуктам растительного происхождения у 40%, животного происхождения – у 11%. Среди детей старше 7 лет сенсibilизация к коровьему молоку сохраняется на высоком уровне у 30%, к куриному яйцу – у 29%. В группе злаков лидирует ячмень (43,3%), аллергия к свинине и курице встречается у 5,8 и 2,5% лиц соответственно.

Наиболее частой причиной развития ПА у подростков является сенсibilизация к экзотическим фруктам (74%), в частности, цитрусовым:

апельсину (40%), лимону (35,7%) и мандарину (30,8%). Частота ПА к рыбе и морепродуктам у них составляет 38%, к шоколаду – 37%, к куриному яйцу и мясу – 33%, к орехам – 32%, к овощам – 22%, фруктам семейства розоцветных – 21%. Отмечено, что у 82% подростков манифестация проявлений ПА начинается в раннем возрасте.

К настоящему времени получены данные, что у 30–40% детей и 20% взрослых, страдающих atopическим дерматитом, обострения заболевания имеют связь с ПА. Среди больных бронхиальной астмой в 8% случаев приступы удушья были обусловлены ПА, а в группе больных с atopией связь обострения заболевания с пищевыми аллергенами достигает 17%. Среди больных с заболеваниями ЖКТ и гепатобилиарной системы распространенность аллергии к продуктам питания выше, чем среди лиц, не страдающих этой патологией, и колеблется от 5 до 50%. Имеются данные о взаимосвязи хронической гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *Helicobacter pylori* инфекцией, и ПА.

Существенную роль в обострении респираторных проявлений аллергии играют вирусные инфекции, бактериальные и грибковые аллергены. В организм ребенка аэроаллергены могут проникать ингаляционным путем и через ЖКТ. Поглощение их дендритными клетками слизистой оболочки дыхательных путей и ЖКТ, а также последующий запуск процесса сенсибилизации организма особенно выражены у детей первых 2 лет, дошкольного и младшего школьного возраста. ПА у детей нередко сопутствует сенсибилизация к аллергенам домашней пыли, *Dermatophagoides pteronyssinus*, пыльцевым и лекарственным аллергенам.

Есть данные, указывающие на то, что распространенность ПА варьирует в зависимости от социально-экономических условий и многочисленных внешнесредовых факторов, включая пораженность населения гельминтными инвазиями. Так, например, в Томской области, где до 10–25% населения страдает описторхозом, около 11% детей, проживающих в городе, и 9,2%, проживающих в селе, страдают ПА.

Важнейшие пищевые аллергены

Причиной развития ПА являются пищевые аллергены. Молекулярная масса большинства пищевых аллергенов составляет 10 000–70 000 кДа. В настоящее время известно более 170 пищевых продуктов, способных вызвать развитие аллергических реакций и заболеваний. Аллергической активностью в пищевых продуктах обладают белки, гликопротеиды, реже – полипептиды.

Наибольшей аллергенной активностью обладают куриное яйцо и коровье молоко. Основные аллергены яичного белка – овотрансферрин (кональбумин), овомукоид, овальбумин (около 70% аллергенного яичного белка) и лизоцим. Вареное яйцо менее аллергенно, чем сырое. Аллергенные свойства желтка выражены в меньшей степени, чем белка. Основной аллерген желтка – альфа-ливетин.

Такие продукты, как арахис, соя, орехи, пшеница, морепродукты и рыба относятся к числу продуктов, наиболее часто вызывающих развитие аллергических реакций у детей. Также в детском возрасте ПА нередко вызывается употреблением шоколада, какао, цитрусовых, земляники, меда, мяса птиц, пищевых злаков.

Аллергические реакции на злаковые продукты отмечаются достаточно часто, в первую очередь на глиадин пшеницы, глютен ржи, ячменя и овса, реже – на белки кукурузы, риса, гречихи. Весовая доля глютеиновых протеинов в пшеничной муке достигает 7–12%. Все глютеиновые белки насыщены пролином и глутамином, что обуславливает их название – «проламины». Существуют специфические наименования для отдельных проламинов различных видов злаковых: секалин ржи, гордеин ячменя, зеин кукурузы, авенин овса.

Морепродукты, ракообразные (креветки, крабы, лобстеры, раки) и моллюски (гребешки, кальмары, устрицы, мидии, осьминоги) обладают выраженной алергизирующей способностью. Сенсibilизация к ракообразным и моллюскам может быть причиной развития тяжелых системных аллергических реакций, вплоть до анафилактического

шока. Аллергия на морепродукты чаще возникает у жителей приморских стран, для которых характерно высокое потребление рыбы, моллюсков и ракообразных. Морская рыба более аллергенна, чем речная. Большинство антигенных компонентов белков рыбы термостабильны и не разрушаются при кулинарной обработке. Среди антигенов рыбы наивысшей сенсибилизирующей активностью обладают белки саркоплазмы, особенно белок М. Основной антиген трески – аллерген М термостабилен, он переходит в паровой дистиллят, сохраняется в запахах и парах.

Отмечено, что при вдыхании запаха рыбы или употреблении ее в пищу могут развиваться не только аллергические реакции немедленного типа, но и реакции III типа, проявляющиеся альвеолитом или контактным дерматитом. Аллергены рыбы и морепродуктов являются настолько сильными, что сенсибилизация к ним сохраняется годами даже при полном исключении контакта и может обнаруживаться у детей с атопией, не употребляющих рыбу и морепродукты. Антигены рыбы и морепродуктов могут действовать как пищевые, контактные и аэро-аллергены, вызывая респираторные, кожные, гастроинтестинальные и системные аллергические реакции.

Мясо различных животных, несмотря на высокое содержание белка, вызывает аллергию значительно реже, чем яйца и молоко. Как правило, мясо – гистаминолибератор. Антигенный состав разных видов мяса различен, поэтому больные, страдающие аллергией, например, на говядину, могут употреблять в пищу свинину, баранину или куриное мясо.

Аллергические реакции могут также вызывать пасленовые овощи: томаты, картофель, баклажан, перец. Томаты чаще вызывают ложную ПА, поскольку богаты гистамином. Картофель содержит термолабильный антиген пататин.

В ряде обзоров по ПА наиболее важным аллергеном назван сыр. Он вызывал реакции у 12,9% из 402 взрослых пациентов с подтвержденной ПА. Истинная аллергическая реакция и псевдоаллергия на сыр могут быть обусловлены высоким содержанием в нем гистамина.

У детей возможно возникновение перекрестных реакций к различным пищевым продуктам и аллергенам другого происхождения (пыльцевым, эпидермальным и др.). Развитие перекрестных аллергических реакций связано со сходством антигенных детерминант у родственных групп пищевых продуктов, у пищевых и лекарственных аллергенов. У растений различных ботанических групп выделены сходные по строению группы белков, что обуславливает широкий спектр перекрестного реагирования на продукты растительного происхождения и возникновение перекрестных аллергических реакций на пищевые и пыльцевые аллергены. Аллергенные белки, которые вызывают обширную

Таблица 1. Перекрестные реакции между основными непищевыми аллергенами и пищевыми продуктами

Аллергены непищевого происхождения	Пищевые продукты, дающие перекрестные аллергические реакции
Пыльца деревьев	Орехи, яблоки, груши, черешня, вишня, слива, персики, березовый сок, лесные орехи, грецкие орехи, морковь, сельдерей, картофель
Пыльца дикорастущих злаков	Культурные злаки, мед, продукты пчеловодства, щавель
Пыльца сложноцветных	Подсолнечное масло, семечки, халва, арбуз, дыня, артишоки, цикорий, эстрагон, мед и продукты пчеловодства
Пыльца полыни	Цитрусовые, цикорий, подсолнечное масло, семечки, халва, мед
Пыльца лебеды	Свекла, шпинат, мед
Пыльца амброзии	Подсолнечное масло, халва, дыня, бананы, мед
Пух, перо	Мясо и яйца птиц
Шерсть кошки	Мясо кролика
Шерсть овцы	Баранина, овечий сыр
Шерсть лошади	Конина
Дафния	Рыба и морепродукты
Грибковые аллергены	Кефир, плесневые сорта сыров, изделия из дрожжевого теста, квас
Инсектные аллергены	Продукты пчеловодства
Аспирин, амидопирин	Персики, абрикосы, слива, клубника, малина, вишня, виноград, картофель

перекрестную реакцию, называют паналлергенами. Из растительных аллергенов к ним относят Bet v1 (аллерген пыльцы березы), профилины (белки яблока, груши, картофеля, сельдерея, лесного ореха, томатов, семян тыквы), белки – неспецифические переносчики липидов (аллергены яблока, персика, абрикоса, сливы, вишни, винограда, лесного ореха).

Паналлергенами животного происхождения являются тропомиозин моллюсков и членистоногих, парвальбумин, обуславливающий перекрестные реакции на все виды рыбы. Тропомиозин вызывает развитие перекрестных аллергических реакций на аллергены клещей домашней пыли и таракана и такие пищевые продукты, как креветки, крабы, моллюски.

На фоне пыльцевой сенсибилизации возрастает роль пищевых аллергенов, дающих перекрестные реакции с пыльцой растений. Это аллергены овощей и фруктов: орехов, яблок, груши, черешни, вишни, сливы, персика, моркови, сельдерея, картофеля – при аллергии на пыльцу деревьев; арбуза, дыни, свеклы и моркови. Перекрестная аллергия между пищевыми и пыльцевыми аллергенами имеет место у 52% подростков с ПА.

Патогенез пищевой аллергии

ПА – иммунологически опосредованное клиническое проявление гиперчувствительности сенсибилизированного организма, возникающее после поступления пищевого антигена в пищеварительный тракт. На развитие ПА у детей существенное влияние оказывают генетические факторы. Ассоциированные с пищевой сенсибилизацией атопический дерматит, дермореспираторный синдром, крапивница, ангиоотек, ряд гастроинтестинальных расстройств могут рассматриваться как мультифакториальные заболевания, возникновение которых определяется взаимодействием средовых и генетических факторов.

Наследственное предрасположение к аллергическим реакциям и заболеваниям в семье способствует более раннему развитию ПА. Полиморфизм клинических проявлений ее обусловлен участием в формировании ассоциированных с пищевой сенсibilизацией многих генов, что подтверждается проводимым клинико-генетическим анализом. Отягощение наследственности аллергическими реакциями и заболеваниями выявляется у 89,9% детей с ПА, тогда как в группе здоровых детей оно составляет только 19%.

В настоящее время атопию рассматривают как врожденную склонность к гиперпродукции общего и специфических IgE, выявляемых в периферической крови или кожными пробами с аллергенами.

Гены, предрасполагающие к развитию атопии, из-за изменения последовательности структурных компонентов содержат полиморфизмы (варианты), которые изменяют их функцию. При атопии эти изменения в ДНК значительно нарушают функционирование гена или его экспрессию. Пути формирования чувствительности генов к атопии различны. Они могут предрасполагать к развитию атопии в целом или влиять на специфические IgE-ответы на экзогенные аллергены. Они могут также усиливать аллергическое воспаление через изменение продукции провоспалительных цитокинов.

Детям, страдающим атопическими заболеваниями, в развитии которых принимает участие ПА, свойственна поливалентная сенсibilизация, маркером которой является антиген HLA B12. Общий маркер предрасположенности к атопии (HLA антиген B12) связан с более ранним дебютом заболевания. Манифестация клинических проявлений атопии у детей с фенотипом B12 отмечается значительно раньше, а риск развития заболевания у них в 2,5 раза больше, чем у детей с другими HLA-фенотипами.

При IgE-опосредованной ПА генетически детерминированными могут быть разные звенья аллергического процесса, в частности, изменения на уровне цитокинов, медиаторов и других биологически активных соединений, участвующих в его реализации.

Способность пищевого белка выступать в роли аллергенов у генетически предрасположенных индивидуумов зависит от наличия в его составе структур – «эпитопов», способных вызывать активацию Th2 и выработку IgE-антител. Также большое значение в развитии ПА, особенно у детей раннего возраста, имеет незрелость слизистой дыхательной системы, пищеварительного тракта, недостаточность иммунной системы и продукции секреторного IgA, что приводит к сенсibilизации к аллергенам.

ПА может реализоваться по любому типу иммунологических реакций – как по IgE-зависимому, так и по клеточно-опосредованному. Первый тип реакции (IgE-зависимый) наиболее изучен у больных с ПА – это реакции немедленного типа. К группе не-IgE-зависимых реакций принято относить остальные три классических типа реакций (2-й тип – цитотоксические реакции, 3-й тип – типа феномена Артюса, 4-й тип – гиперчувствительность замедленного типа). О так называемом не-IgE-зависимом типе ПА известно гораздо меньше, чем об атопических механизмах ПА.

Основным иммунологическим механизмом ПА считается реагиновый тип. При развитии реакции гиперчувствительности данного типа происходит взаимодействие антигена с антителами (IgE), приводящее к высвобождению биологически активных веществ (гистамина и др.) из тучных клеток и базофилов. Эти клетки несут на поверхности высокоаффинный рецептор FcR, связывающий IgE и IgG4 и использующий их как корецепторный фактор специфического взаимодействия с эпитопом аллергена.

Связывание аллергена с рецепторным комплексом вызывает дегрануляцию базофила и тучной клетки. Выброс биологически активных соединений (гистамин, гепарин и др.) вызывает ряд патофизиологических реакций, связанных с сокращением гладкой мускулатуры и активацией секреторных, эндотелиальных и других клеток. В результате развиваются бронхоспазм, отек и прочие симптомы, характерные для аллергических реакций.

В зависимости от времени появления клинических симптомов после употребления пищевого продукта выделяют две фазы ПА. Ранняя фаза ПА (РФПА) развивается в течение 2 ч после употребления продукта-триггера и опосредованна каскадом реакций с участием специфического IgE. Поздней фазой ПА (ПФПА) считается появление клинических симптомов на тот или иной аллерген через 2–12 ч после приема пищи (по данным разных авторов, временной диапазон варьирует от 2 до 24 ч). В ряде исследований показано, что при развитии поздней фазы воспаления повторно происходят антиген-индуцированный выброс IgE и более обширное поражение органа-мишени. Тяжелые клинические симптомы ПА системного характера регистрируют только при РФПА, и они протекают в виде отека Квинке, бронхообструктивного синдрома и отека гортани.

В реакции гиперчувствительности типа IV (замедленной) принимают участие не антитела, а Т-клетки, взаимодействующие с соответствующими антигенами (сенсibilизированные Т-клетки), которые привлекают в очаг аллергического воспаления макрофаги. Сенсibilизированные Т-клетки после связывания антигена оказывают непосредственное цитотоксическое действие на клетки-мишени, либо их цитотоксический эффект опосредуется с помощью лимфокинов. Считается, что данный тип реакций играет важную роль в случаях, когда ПА является причиной хронических состояний. При сочетанном типе ПА (IgE- и не-IgE-опосредованный) в организме протекают реакции гиперчувствительности типа I и IV.

Истинную ПА, имеющую в своей основе иммунный механизм развития, следует дифференцировать с пищевыми реакциями неиммунной природы (псевдоаллергическими), которые сходны по клиническим проявлениям с истинной ПА, но не имеют иммунного механизма развития. Развитие псевдоаллергических пищевых реакций может быть связано с поступлением с пищей гистамина, пищевых добавок, красителей (тартразина, эритрозина, рубина, амаранта, красной кошенили), консервантов (бензойной кислоты, бензоатов, сульфитов, нитритов,

ацетилсалициловой кислоты), глутаматов, используемых для усиления вкуса и ароматов.

Указанные соединения могут вызывать неспецифическую либерацию преформированных медиаторов и усиливать синтез и секрецию синтезируемых *de novo* липидных медиаторов, активировать комплемент по альтернативному пути и быть причиной развития псевдоаллергических реакций. Следует также учитывать, что тартазин как гаптен может индуцировать синтез к нему IgE-антител. При реакциях на пищу неиммунного происхождения аллергологическое обследование обычно дает отрицательные результаты.

Все большее значение приобретает роль микрофлоры в патогенезе ПА. Доказано, что на фоне снижения количества бифидобактерий повышается проницаемость эпителиального барьера кишечника для макромолекул пищи, усиливается пищевая сенсibilизация, возникает дефицит IgA, что способствует формированию атопических болезней. Микробному фактору принадлежит важная роль в регулировании содержания свободного гистамина. Нарушение микробиома кишечника сопровождается значительным повышением в кишечном содержимом уровня гистамина, что приводит к увеличению уровня свободного гистамина в биологических жидкостях и тканях человека, усиливая аллергические процессы.

Ряд бифидо- и лактобактерий способны изменять иммуногенность аллергенов путем протеолиза. Установлено, что протеазы бактерий разрушают казеин коровьего молока, при этом изменяются иммуногенные свойства белка, что способствует снижению риска развития ПА на БКМ у детей раннего возраста.

Наиболее изученной в этом плане является *Lactobacillus GG*. Существует ряд работ, доказывающих ее эффективность в предупреждении ранних проявлений аллергии у детей из группы риска по атопии. LGG подавляет опосредованную IgE дегрануляцию тучных клеток, стимулирует T-reg-клетки, повышает продукцию противовоспалительного ИЛ-10, блокируя развитие аллергических реакций.

Установлено, что LGG подавляют экспрессию генов, кодирующих субъединицы опосредующего аллергию высокоаффинного рецептора IgE (allergy-related high-affinity IgE receptor – FCER1) и H4-рецептор гистамина на тучных клетках, выделенных из периферической крови человека. Перечисленные механизмы определяют противовоспалительный и противоаллергический эффекты LGG.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ И ПРОЯВЛЕНИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

В настоящее время наиболее полной, структурированной и клинически адаптированной является классификация ПА, предложенная Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (табл. 2). В ее основе лежат патогенетический (IgE-опосредованный и не-IgE-опосредованный типы реакции) и топический (поражение определенных органов и систем) принципы.

Таблица 2. Классификация проявлений пищевой аллергии (EAACI, 2014)

Механизм	Орган-мишень	Патология
IgE-опосредованные реакции	Кожа	Крапивница, ангионевротический отек
	Желудочно-кишечный тракт	Оральный аллергический синдром
	Респираторный тракт	Риноконъюнктивит/астма
	Системные реакции	Анафилаксия
Смешанные IgE-опосредованные и клеточные реакции	Кожа	Атопический дерматит
	Желудочно-кишечный тракт	Зоинофильная гастроэнтерологическая патология (эзофагит, гастроэнтерит, проктит, проктоколит)
	Респираторный тракт	Бронхиальная астма
Проявления, опосредованные клеточными реакциями	Кожа	Герпетиформный дерматит
	Желудочно-кишечный тракт	Индукцированный пищей проктит, проктоколит
	Респираторный тракт	Синдром Хайнера

Оральный аллергический синдром (ОАС) (*синдром ПА, ассоциированный с пылью, контактная крапивница oroфарингеальной области*) – уникальная аллергическая реакция, которая обусловлена перекрестной реактивностью между белками (или паналлергенами) свежих фруктов, овощей и пыльцы. ОАС наиболее характерен для детей старшего возраста и взрослых.

В основе ОАС лежит феномен перекрестной реакции между ингаляционными и пищевыми растительными аллергенами, возникающий из-за схожести аминокислотной последовательности и пространственной конфигурации белковых молекул.

Распространенность ОАС в различных странах варьирует в соответствии со степенью экспозиции пыльцы. Так, 23–76% больных аллергическим ринитом в разных странах имеют в анамнезе симптомы аллергии как минимум к одному продукту, а более половины пациентов с ОАС страдают непереносимостью более чем двух видов растительных продуктов. По результатам клинических наблюдений описано несколько подобных ассоциаций: между пылью березы и фруктами семейства розоцветных и косточковых (черешня, абрикос, яблоки и т. д.), пылью полыни и сельдереем, пылью амброзии и дыней.

Симптомы ОАС развиваются в первые минуты после употребления свежих фруктов или овощей, реже – спустя 1–2 ч. Ведущие проявления ОАС – зуд и жжение слизистой оболочки рта, обусловленные ангиоотечком губ, языка, мягкого неба, глотки, нередко сопровождаемые чувством зуда и покалывания в ушах (**рис. 1**). Часто наблюдаются заложенность носа, насморк, чихание, явления конъюнктивита. В большинстве случаев симптомы возникают в течение нескольких минут после употребления причинно-значимого продукта, они обычно кратковременные, купируются самостоятельно, однако в отдельных случаях возможно сочетание с бронхообструктивным синдромом, системными реакциями.

Крапивница (*крапивная лихорадка, крапивная сыпь, уртикария*) – этиологически гетерогенная группа заболеваний и состояний, которые

сопровождаются основным первичным кожным элементом – волдырем, а также характеризуются возможным развитием ангиоотеков (**рис. 2**). Цвет высыпания варьирует от бледно-розового до ярко-красного, размеры высыпания различные: от 1–2 мм до нескольких сантиметров.

Аллергическое воспаление кожи вне зависимости от типа развития атопической реакции нередко служит первым проявлением ПА. Со временем заболевание приобретает черты хронического аллергического воспаления кожных покровов, развивается атопический дерматит (АД).

Атопический дерматит – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и

Рисунок 1. Оральный аллергический синдром



морфологии очагов поражения. Поражение кожных покровов у детей разного возраста имеет характерные признаки. Так, в раннем детском возрасте преобладают кожные проявления с экссудативным компонентом воспаления, в старшем возрасте – с эритематозно-сквамозным и лихеноидным изменениями кожи.

Манифестация АД, как правило, обусловлена погрешностями в питании кормящей мамы или ранним началом искусственного вскармливания, что связано с сенсibilизацией к БКМ. Среди других алиментарных причин манифестации ПА следует отметить употребление высокоаллергенных продуктов на первом году жизни: рыбы, моркови, яиц, цитрусовых. Одним из первых проявлений АД у детей раннего возраста

Рисунок 2. Аллергическая крапивница



в 70% случаев является эритема на коже лица, разгибательных поверхностях, ягодицах, в 30% случаев дебют АД может характеризоваться выраженной сухостью кожных покровов с шелушением.

Младенческая стадия АД (до 2-х лет) характеризуется экссудативной гиперемией, отечностью, мокнутием, образованием корочек, реже – эритематозно-сквамозной формой, представляющей собой гиперемию с наличием высыпаний по типу узелков, образованием эрозий и шелушения (**рис. 3**).

Детская стадия АД (от 2 до 10–12 лет) проявляется эритематозно-сквамозной формой с начальной лихенификацией (**рис. 4**).

Подростковая стадия АД (с 10–12 до 18 лет, иногда встречается с 5-летнего возраста) представлена лихеноидными и пруригинозными проявлениями воспаления (наличие плотных фолликулярных отечных папул на фоне лихенификации, на вершине которых определяются мелкие везикулы с плотной стенкой).

Рисунок 3. Атопический дерматит, экссудативная форма



Рисунок 4. Атопический дерматит, эритематозно-сквамозная форма



Строфулюс также может являться проявлением ПА у детей раннего возраста, наиболее вероятными пищевыми аллергенами в этом случае являются яйца, ягоды, мед, реже – БКМ. Проявляется заболевание внезапными высыпаниями в виде крапивницы, в центре большинства волдырей – плотные, сильно зудящие узелки величиной с булавочную головку (папулезная форма), иногда на поверхности узелков возникают величиной с крупинку плотные, сильно зудящие пузырьки (везикулезная форма). Локализация высыпаний типична: разгибательные поверхности верхних и нижних конечностей, ягодицы, подошвы. Отмечается выраженный зуд, заставляющий ребенка расчесывать узелки до крови.

У многих детей раннего возраста АД, крапивница и аллергия к БКМ тесно связаны между собой: чем младше ребенок и/или чем тяжелее АД, тем сильнее связь. Некоторые случаи АД не связаны с атопией, поэтому при отсутствии эффекта элиминационных мероприятий необходимо исключить другие заболевания кожи.

Одним из ранних проявлений ПА, в частности аллергии на БКМ, у детей на первом году жизни являются упорно рецидивирующие опрелости и перианальный дерматит.

Эозинофильная гастроинтестинальная патология – это группа так называемых эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний, при которых в биоптатах слизистой оболочки пищевода и кишечника обнаруживают инфильтрацию эозинофилов. По механизму данная патология относится к реакциям на пищу смешанного типа и подразделяется в зависимости от локализации процесса на: эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит, эозинофильный колит. Отмечено, что в ряде случаев эозинофильное воспаление может затрагивать все отделы ЖКТ. В тех случаях, когда при эозинофильной гастроинтестинальной патологии преобладают не-IgE-опосредованные механизмы реакций замедленного типа, связь симптомов с пищей неочевидна, и выявление причинно-значимых пищевых продуктов затруднено. Именно поэтому такие дети могут длительно наблюдаться как больные гастроэнтерологического профиля. Важно отметить, что отличительными признаками этих больных являются наличие отягощенного аллергологического анамнеза (до 70% детей) и отсутствие эффекта от стандартной терапии.

Аллергический эозинофильный эзофагит и аллергический эозинофильный гастроэнтерит могут быть как IgE-опосредованными, так и не-IgE-опосредованными, а также сочетанными. Эти состояния характеризуются эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода, желудка и/или стенок кишечника, гиперплазией базальной зоны, увеличением ворсинок, периферической эозинофилией (до 50%). При не-IgE-опосредованном механизме могут отмечаться изолированные симптомы гастроэзофагеального рефлюкса, пилорического стеноза (срыгивание, рвота, боли в эпигастрии, дисфагия, отказ от еды), что затрудняет постановку диагноза ПА. Дифференциально-диагностическим моментом является отсутствие эффекта от стандартной антирефлюксной терапии.

Аллергический энтероколит часто проявляется недостаточным набором или потерей массы тела, диареей или запорами, железodefицитной анемией, гипопротеинемией. В последние годы отмечено увеличение частоты аллергического эозинофильного эзофагита, что, возможно, связано с более ранним назначением антацидных средств и прокинетиков грудным детям с симптомами рефлюкса. В некоторых экспериментальных работах было продемонстрировано, что антациды способствуют развитию пищевой гиперчувствительности и анафилаксии.

К гастроинтестинальным проявлениям ПА, опосредованным клеточными реакциями, относят индуцированные пищей проктит, проктоколит и энтероколит.

Индукцированные пищей проктит и проктоколит – заболевания, которые встречаются у детей первых месяцев жизни, находящихся не только на искусственном или смешанном, но и на грудном вскармливании. Известно, что до 50% случаев аллергии БКМ опосредуются через материнское молоко. У таких пациентов при сохранении удовлетворительного состояния и хорошего нутритивного статуса обнаруживаются кровь в стуле в микро- или макроколичествах, отек слизистой оболочки толстой кишки, инфильтрация эозинофильными клетками эпителия и собственной пластинки. Установлено, что у некоторых детей аллергический проктит может иметь клиническую картину, схожую с болезнью Гиршпрунга, характеризуясь упорными запорами. При этом отличительным признаком аллергического проктита является более поздняя манифестация болезни: средний возраст дебюта аллергического проктита – 3–4 мес., а болезнь Гиршпрунга чаще проявляется уже в неонатальном возрасте.

Индукцированные пищей энтерит, энтероколит (аллергическая энтеропатия) протекают по клеточно-опосредованному механизму и чаще встречаются у детей до 3 мес. жизни. Пищевой энтероколит также развивается в ответ на аллергены БКМ, проникающие из молока матери или при раннем искусственном вскармливании. В исследованиях показано, что при некоторых не-IgE-опосредованных энтеропатиях аллергические

реакции не имеют дозозависимого эффекта и могут появляться при употреблении 0,3–0,6 г аллергенной пищи на 1 кг массы тела. Клинически аллергическая энтеропатия проявляется повторной рвотой, диареей, в дальнейшем при сохранении аллергена в рационе формируются мальабсорбция и эозинофилия периферической крови. В копрограмме обнаруживаются эритроциты, нейтрофилы, эозинофилы, иногда – умеренная стеаторея. При биопсии слизистой оболочки тонкой кишки выявляются признаки воспаления (отек, микрогеморрагии), в собственной пластинке – лимфоциты, тучные и плазматические клетки, содержащие IgM и IgA, в ряде случаев – частичная атрофия ворсинок. Выраженность симптомов значительно снижается через 72 ч после элиминации аллергена.

Герпетиформный дерматит (ГД) – одна из форм не-IgE/клеточной реакции гиперчувствительности, связанной с целиакией («целиакия кожи»).

Клинически начальные признаки поражения кожи при ГД начинаются с зуда, парестезий кожи, затем появляются небольшие эритематозные пятна, которые быстро превращаются в уртикарные папулы и небольшие напряженные, заполненные жидкостью болезненные пузыри диаметром 5–10 мм. После вскрытия они подсыхают с образованием желтых или кровянистых корок, на месте которых остается пигментация.

Сыпь имеет характерное симметричное распределение: более чем у 90% больных поражается разгибательная поверхность локтей и предплечий. Другие участки – ягодицы, колени, плечи, крестец, лицо, волосяная часть головы, шея и туловище. Сыпь может быть распространенной или ограниченной одним-двумя местами; носит постоянный характер, однако у 10% больных может появляться периодически.

Гастроэнтерологические симптомы непереносимости глютена в виде жирного стула, полифекалии, сероватого цвета кала, диареи отмечаются у небольшого количества больных (~10%).

Более редким проявлением не-IgE-зависимой респираторной формы ПА является синдром Хайнера – заболевание, индуцированное гиперчувствительностью к БКМ с преимущественным поражением легких. Основными клиническими проявлениями заболевания являются

симптомы со стороны респираторной системы, которые дебютируют в возрасте 1–9 мес. Клинически синдром Хайнера проявляется кашлем, шумным свистящим дыханием, одышкой, кровохарканьем и заложенностью носа. У некоторых детей заболевание проявляется рецидивирующими отитами, рецидивирующей лихорадкой, потерей массы тела. В анамнезе таких детей характерно наличие отягощенной наследственности по аллергии. У таких детей рентгенологически выявляются легочные инфильтраты, характерной особенностью которых является быстрая изменчивость теней в отношении локализации, величины и плотности. При исключении из питания БКМ проявления болезни исчезают.

ДИАГНОСТИКА ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

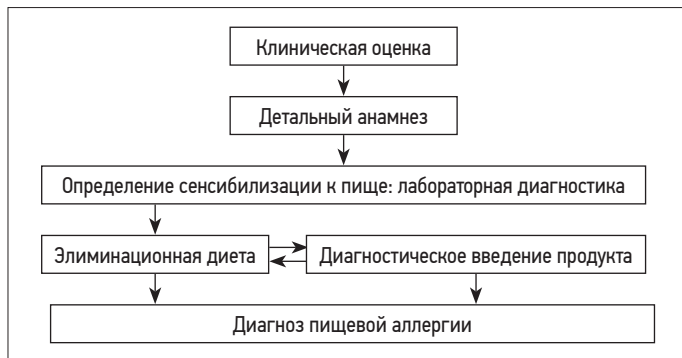
Поскольку лечение любых форм ПА основано на элиминации из рациона причинно-значимых пищевых продуктов, определение всех триггерных белков приобретает ключевое значение для диагностики ПА и формирования эффективной тактики лечения. Несмотря на совершенствование методов лабораторной диагностики, основой правильного диагноза при ПА остаются тщательно собранные анамнестические данные, а результаты аллергологического обследования интерпретируются в контексте данных анамнеза.

Зачастую при диагностике ПА имеет место недооценка аллергологического анамнеза и связи клинических проявлений с приемом пищи. Правильный и тщательный сбор анамнеза нередко помогает выявить причинно-значимый аллерген.

Диагностика ПА включает в себя следующие методы (**рис. 5**):

- аллергологический анамнез;
- ведение пищевого дневника;
- провокационные пробы;
- кожные тесты;
- лабораторные методы.

Рисунок 5. Алгоритм диагностики пищевой аллергии



Аллергоанамнез позволяет уточнить спектр подозреваемых пищевых аллергенов, их связь с возникновением определенных клинических проявлений, длительность временного промежутка между приемом продуктов и возникновением клинических симптомов. Важное значение придается наследственной предрасположенности к атопии, особенностям питания беременной и кормящей матери и питания ребенка с первых дней жизни, учитываются наличие нарушений в диете, раннее искусственное вскармливание. Важно изучить пищевой режим ребенка: установить сроки введения пищевых продуктов (соков, прикорма) и сопоставить их со сроками появления симптомов со стороны кожи или других органов (ЖКТ, органов дыхания, ЛОР-органов), что позволяет в большинстве случаев выявить «виновный» пищевой продукт.

Значительную помощь в выявлении причинно-значимых пищевых продуктов может оказать *пищевой дневник*. Его необходимо вести постоянно в течение нескольких недель, отмечая дни и часы приема любых продуктов питания, их состав, количество, а затем в отдельной графе фиксировать изменения в состоянии ребенка и время появления тех или иных признаков заболевания. Анализ представленной в дневнике

информации позволяет выявить «виновный» пищевой аллерген и на основании этого назначить диагностическую элиминационную диету с исключением подозреваемого пищевого продукта.

Кожные пробы с пищевыми аллергенами включают в себя скарификацию, внутрикожное введение предполагаемого аллергена, проводятся в периоде ремиссии аллергического заболевания и только в аллергокабинете под наблюдением врача-аллерголога. Наибольшее распространение получили скарификационные пробы и прик-тесты. В то же время прик-тесты и аппликационные кожные пробы при ПА не всегда информативны, поэтому их результаты должны оцениваться в контексте анамнеза и провокационных проб.

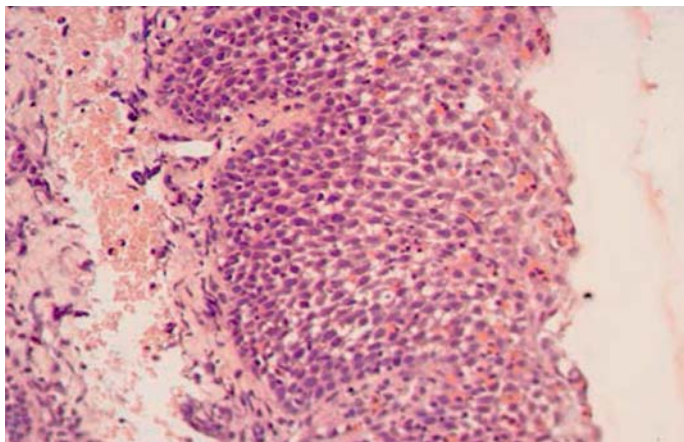
Кожное тестирование позволяет подтвердить наличие сенсибилизации и эффективно в диагностике IgE-опосредованной ПА. Чувствительность и специфичность метода имеют зависимость от вида аллергена.

Противопоказаниями к кожному тестированию являются наличие в анамнезе анафилактических реакций, прием β -блокаторов, выраженное обострение аллергического заболевания, дерматографическая крапивница, возраст до 6 мес. Также нужно помнить, что применение некоторых лекарственных средств может привести к получению ложных результатов (антигистаминные препараты, антидепрессанты, системные и местные глюкокортикостероиды и др.).

К лабораторным методам относится определение уровня специфических IgE, однако это метод диагностики IgE-опосредованной ПА. В клинической практике в настоящее время тест-система ImmunoCAP обладает высокой чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью. Положительные результаты тестирования свидетельствуют только о наличии сенсибилизации. И, напротив, отсутствие специфических IgE не исключает диагноза ПА.

При эозинофильных поражениях ЖКТ гистологическое исследование позволяет установить диагноз. Так, наличие как минимум 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения (400) как минимум в одном биоптате слизистой оболочки пищевода является

Рисунок 6. Эозинофильный эзофагит (большое количество интраэпителиальных эозинофилов. Подэпителиальные ткани с явлениями склероза, вероятными лимфоэктазами и эозинофильной инфильтрацией)



гистологическим диагностическим критерием эозинофильной патологии ЖКТ (**рис. 6**).

При не-IgE-опосредованных формах ПА следует проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, в первую очередь с целиакией, поскольку такие макроскопические и гистологические изменения, как субатрофия ворсинок или лимфоидная инфильтрация, не являются специфичными или чувствительными признаками.

Профилактика и лечение пищевой аллергии

Современный подход к профилактике ПА включает несколько направлений. Международные рекомендации по профилактике ПА у новорожденных и детей раннего возраста предусматривают выделение

группы лиц высокого риска развития атопии, в частности, к ним относятся дети, оба родителя, либо один родитель и старший сибс страдают аллергической патологией.

Грудное вскармливание должно рекомендоваться всем детям независимо от срока гестации и риска развития атопии. В настоящее время известно, что питание, лишенное БКМ, не обеспечивает формирование пищевой толерантности к ним. Поэтому индукция пищевой толерантности с внутриутробного периода – основа профилактики ПА. Специальная диета беременной, так называемая «гипоаллергенная», не рекомендуется даже при наличии генетического риска атопии у ребенка. Материнское молоко содержит следовые количества белков, являющихся главными аллергенами, в частности β -лактоглобулинов, что обеспечивает его профилактические свойства. Исключительно грудное вскармливание рекомендуется детям из группы высокого риска по ПА до 6 мес. жизни, однако отсроченное введение прикорма – после 6,5 мес. считается необоснованным. Начинать введение прикорма лучше с продуктов, обладающих низким аллергизирующим потенциалом. Эффективность исключения из рациона кормящей матери яиц, коровьего молока и орехов окончательно не доказана.

Известно несколько больших проспективных исследований, посвященных эффективности тех или иных диетических ограничений для профилактики ПА. В частности, GINI (Германия) на основании наблюдения за 4,5 тыс. детей подтвердило отсутствие доказательств эффективности отсроченного введения твердой пищи детям после 4 мес. и введения высокоаллергенных продуктов детям старше 6 мес. для профилактики экземы. LISA (Германия) не обнаружило доказательств профилактики аллергического ринита, астмы, пищевой и ингаляционной сенсibilизации вплоть до возраста 6 лет путем введения прикорма позднее 6 мес. Более того, в исследовании KOALA (Нидерланды) на основании наблюдения за 2558 детьми показано, что отсроченное введение молочных продуктов приводит к увеличению риска развития экземы, а других блюд прикорма – к увеличению риска рецидивирующего обструктивного синдрома.

В лечении ПА важнейшую роль занимает исключение причинно-значимого аллергена из рациона ребенка. Патогномоничными признаками для больных с ПА являются наличие отягощенного аллергологического анамнеза (до 70% детей) и отсутствие эффекта от стандартной терапии. В целом лечение ПА складывается из двух главных компонентов: симптоматической терапии в период обострения клинических проявлений и профилактической терапии, направленной на удлинение периода ремиссии.

Терапия ПА включает в себя целый комплекс лекарственных препаратов разных групп, каждый из которых направлен на устранение определенных проявлений ПА. К ним относятся: антигистаминные препараты первого и второго поколений, кортикостероиды, сорбенты, пробиотики, в отдельную группу выделяют аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ).

Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов. Антигистаминные препараты применяются в терапии ПА, проявляющейся крапивницей, отеком Квинке, конъюнктивитом или ринитом, также при усилении кожного зуда у пациентов с АД. Антигистаминные препараты можно также применять для профилактики легких аллергических реакций. Отличительной особенностью антигистаминных препаратов первого поколения (мебгидролин, хлоропирамин, дифенгидрамин, клемастин, хифенадин) является их высокая липофильность и, следовательно, способность проникать через гематоэнцефалический барьер, оказывая седативный эффект на организм в целом. Антигистаминные препараты второго поколения (цетиризин, лоратадин, эбастин) отличаются от препаратов первого поколения главным образом химическими фармакокинетическими свойствами. Они являются менее липофильными соединениями, что не позволяет легко проникать через биологические мембраны клеток организма и давать побочные эффекты в виде сонливости и антихолинергического действия.

Применение блокаторов H1-гистаминовых рецепторов также является рациональным в период обострения клинических симптомов ПА. В

одном из исследований было отмечено, что после провокации пациентов аллергеном ежедневный прием астемизола в течение 2 нед. значительно снизил интенсивность проявления симптомов. Препарат Налкром, действующим веществом которого является кромоглициевая кислота, применяется как для лечения, так и для профилактики обострения симптомов ПА, являясь мощным стабилизатором мембран тучных клеток. Он способствует устранению бронхоспазма, предотвращает астматические реакции, а при длительном приеме снижает частоту астматических приступов.

Мембраностабилизаторы. Положительный эффект кетотифена при применении для профилактики обострения ПА был успешно продемонстрирован в контролируемом рандомизированном двойном слепом исследовании, в котором участвовало 26 пациентов с ПА. При приеме кетотифена 2 р/сут в течение 1 мес. у 7 из 13 пациентов наблюдалось отсутствие обострений симптомов ПА, в то время как в группе пациентов, принимавших плацебо, только у 2 из 13 пациентов наблюдался схожий эффект. Это доказывает рациональность приема кетотифена для профилактики обострения симптомов ПА.

Кортикостероиды. С 1998 г. топические кортикостероиды составляют основу лечения эозинофильного эзофагита. Среди этой группы препаратов подробнее всего изучена эффективность флутиказона и будесонида, меньшее количество исследований проводилось в отношении действия системных кортикостероидов, таких как преднизолон. Флутиказона пропионат существует и в виде аэрозоля, который распыляют непосредственно в рот, и в виде назального спрея, распыляемого в носовую полость. Будесонид также является топическим кортикостероидом, оказывающим положительное действие в 80% случаев. Преимуществом топических кортикостероидов является отсутствие системного действия на организм. Однако наиболее частым побочным эффектом местного лечения стероидами является кандидоз пищевода, который встречается у 10–15% пациентов.

Таблица 3. Формы топических кортикостероидов, используемые при лечении эозинофильного эзофагита (по Мачарадзе Д.Ш., 2016 г.)

Название препарата	Форма назначения
Флутиказона пропионат	ДАИ*
	Назальный спрей
Будесонид	Оральный вязкий будесонид (10 г сукралозы добавляют к 1 г небулы будесонида (0,5 мг / 2 мл)
	Проглатывание раствора небулы будесонида
	Суспензия будесонида орально
Циклесонид	ДАИ
Мометазон	Назальный спрей
*ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор	

Системные кортикостероиды (преднизолон и метилпреднизолон) применяют в качестве высокоэффективных противовоспалительных средств, однако их использование должно ограничиваться определенными дозами, т. к. они оказывают мощное влияние на обмен веществ организма, после отмены высок процент рецидива (90%). Важно отметить, что кортикостероиды применяются при тяжелых проявлениях ПА в комбинации с элиминационной терапией и другими симптоматическими препаратами.

Сорбенты. Назначение сорбентов при ПА является как профилактическим мероприятием при употреблении в пищу потенциального аллергена, так и лечебным – с целью предотвращения дальнейшего всасывания аллергического агента в кровь и, тем самым, замедления нарастания тяжести клинических проявлений. Список наиболее распространенных средств: полисорб М, энтеросгель, активированный уголь, белый уголь, смекта, мультисорбс, атоксил, неосмектин – аналог смекты, карбопект — аналог активированного угля, сарболонг, карболен, полифепан. Для того чтобы лечение сорбентами было эффективным, необходимо соблюдать несколько правил их приема:

- Препарат должен употребляться за 30 мин – 2 ч до еды.

- За 2 ч до и после приема сорбента нельзя принимать другие лекарственные препараты, потому что их действующее вещество может быть также абсорбировано, что снизит их биодоступность.
- На каждый килограмм веса ребенка нужно принимать 0,2–1 г препарата.
- Препарат должен приниматься не менее чем 1 нед.

Для того чтобы предотвратить рецидивы клинических проявлений ПА, сорбент должен приниматься 7–10 дней по несколько раз в день. Профилактический прием должен осуществляться периодически – 1 раз в месяц в среднем. Препараты не должны приниматься постоянно. После окончания приема сорбентов организму необходимо восстановить состав кишечной микрофлоры. Если пациент подвержен сезонным проявлениям ПА, необходимо проводить профилактическую терапию в опасные периоды, например, каждую весну или лето.

Пробиотики. Количественный и качественный состав микрофлоры кишечника имеет большое влияние на жизнедеятельность растущего детского организма, особенно в период транзиторной иммунологической и ферментативной незрелости у детей раннего возраста. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали, что наряду с активным участием кишечной микрофлоры в процессах переваривания и всасывания пищевых веществ, в формировании колонизационной резистентности ЖКТ микробиом оказывает существенное влияние на риск развития различных аллергических, аутоиммунных, онкологических заболеваний и определяет особенности течения метаболических процессов в будущем. Именно поэтому нельзя исключать терапию пробиотиками в составе комплексной терапии ПА. В состав пробиотиков включают различные штаммы нормальной кишечной микрофлоры, например *E. coli*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *S. salivarius*. Благодаря способности к адгезии на эпителиальных клетках кишечника, модуляции и стабилизации состава кишечной микрофлоры эти пробиотические бактерии играют важную роль в регуляции как кишечного, так и системного иммунитета.

Применение пробиотиков (*L. rhamnosus*) в лечении и профилактике АД у детей в качестве обоснования имеет богатую научную базу, которая свидетельствует о том, что развитию атопических заболеваний способствует снижение количества лактобацилл и бифидобактерий в кишечнике новорожденных. В 100% случаев АД у детей имела сопутствующая патология в виде дисбактериоза. При АД в слизистой кишечника гистологически и клинически появляются признаки специфического аллергического воспаления, что приводит к дистрофии и некрозу энтероцитов, сбою моторной функции кишечника, нарушению полостного и пристеночного переваривания пищи, усилению процессов гниения и брожения и накоплению токсичных продуктов.

В метаанализе, проведенном в 2014 г., была подтверждена клиническая эффективность пробиотиков и симбиотиков в комплексной терапии АД у детей и взрослых. Данные литературы свидетельствуют о высокой эффективности *Lactobacilli LGG* и *Bifidobacteria BB-12*, при этом подчеркивается, что нет преимуществ в использовании микста бактерий перед монопрепаратами.

Установлено, что введение в комплекс лечения детей с АД *Lactobacillus rhamnosus GG* (Нормобакт L[®]) способствует более быстрому снижению интенсивности симптомов по шкале SCORAD. Ряд исследований показали, что включение в терапию детей с АД синбиотика Нормобакт L позволяет в более короткие сроки привести к уменьшению симптомов АД среднетяжелого течения у детей.

Результаты проведения рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показали, что введение в перинатальном периоде пробиотиков (штамм GG; ATCC 53103 *Lactobacillus rhamnosus* – Нормобакт L[®]) наполовину сократило развитие атопической экземы у входящих в категорию риска детей в первые 2 года жизни. Кроме того, есть данные, что профилактический эффект лактобактерий GG в отношении атопической экземы у входящих в группу риска детей сохраняется до возраста 4 лет.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ)

Аллерген-специфическая иммунотерапия (также называемая аллергической вакцинной терапией) включает в себя многократное введение доз специфического аллергена пациентам с постепенным увеличением их величины. Некоторые исследования показали обнадеживающие результаты оральной иммунотерапии молочным, арахисовым и яичным аллергенами. Несмотря на это, риск появления серьезных осложнений во время АСИТ является значительным.

Оральная иммунотерапия подразумевает ежедневное введение определенного аллергена (от миллиграммов до граммов) в ротовую полость, а также постепенное увеличение дозы в течение недель – месяцев вплоть до полной десенсибилизации и появления толерантности. В одном из первых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований было доказано, что пациенты могут переносить в 128 раз большую дозу молочного аллергена, чем до лечения оральной иммунотерапией. Однако несмотря на значимое количество многообещающих исследований по оральной иммунотерапии, остается проблемой достаточно большой процент пациентов, у которых развиваются серьезные побочные эффекты.

Другим подвидом АСИТ является сублингвальная иммунотерапия, подразумевающая введение с малой частотой менее чем микрограммов аллергена под язык, где аллерген находится в течение нескольких минут перед выплевыванием или сглатыванием. Происходит постепенное увеличение вносимых доз аллергена в период от нескольких дней до нескольких недель. Кохрейновский анализ подтвердил эффективность данной терапии у пациентов с аллергическим ринитом и дальнейшее улучшение состояния пациентов в течение последующих 1–2 лет. Сублингвальная терапия при ПА назначается не так часто, как оральная терапия, т. к. только несколько исследований, проводившихся в отношении арахиса, киви, молочного продукта и персика, показали достаточно низкую

частоту развития серьезных осложнений по сравнению с оральной иммунотерапией.

Следующие варианты АСИТ – это подкожная и накожная иммунотерапия аллергенами. Подкожная терапия (введение специфического аллергена под кожу) не рекомендуется при лечении ПА у детей, т. к. очень часто развиваются анафилактические побочные эффекты. В настоящее время большую популярность получила накожная иммунотерапия, в ходе которой ежедневно наносят на кожу микрограммы аллергена на пластыре. Одно из клинических испытаний проводилось на 18 детях, которым наносили молочный аллерген на кожу. И хотя серьезных осложнений не наблюдалось, в месте нанесения пациенты все же чувствовали дискомфорт. Несмотря на то, что накожная иммунотерапия кажется менее эффективным методом иммунотерапии для достижения десенсибилизации, этот подвид АСИТ дает меньше побочных эффектов (как по количеству, так и по интенсивности) в сравнении с оральной иммунотерапией, также не обладает системным действием, и пациенты предпочитают ношение накожных пластырей употреблению внутрь одного и того же пищевого аллергена ежедневно.

Сравнительно новой формой неспецифической иммунотерапии ПА является анти-IgE терапия (с человеческим анти-IgE моноклональным антителом – омализумабом), которая показала высокую эффективность при лечении астмы.

Литература

1. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей: современные аспекты патогенеза и подходы к терапии и профилактике. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2013; 3: 36-46.
2. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.

3. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 2003. 319 с.
4. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Яцык Г.В., Степанова Т.Н., Грибакин С.Г. Роль нарушений барьерной функции кишечника в развитии пищевой аллергии у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12(2): 12-18.
5. Боровик Т.Э., Нетребенко О.К., Семенова Н.Н., Макарова С.Г. Инновационные подходы к организации прикорма детям с пищевой аллергией и из групп высокого риска по развитию атопии. *Педиатрия (Журнал им. Г.Н. Сперанского)*. 2011; 3: 91-99.
6. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г. и др. Пищевая аллергия к белкам пшеницы. Трудности диагностики и лечения. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12(4): 429-435.
7. Гепле Н.А., Субботина О.А., Примак Е.А., Петросян Ф.К. Частота и значимость аллергических реакций на рыбу и морепродукты у детей с атопией. *Доктор. Ру*. 2012; 3(71): 17-19.
8. Евдокимова Т.А., Федорова О.С., Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Федотова М.М., Кобякова О.С., Деев А.И. Характеристика ранней и поздней фаз IgE-опосредованной пищевой аллергии у детей: результаты исследования EuroPrevall. *Иммунология*. 2013; 6: 335-340.
9. Иванова Н.А. Пробиотики в профилактике и лечении атопического дерматита у детей раннего возраста. *Практика педиатра*. 2014.
10. Каликян З.Г. Клинико-эпидемиологические аспекты пищевой аллергии. *Медицинская наука Армении*. 2010; 50(4): 3-16.
11. Касихина Е.И. Пробиотики в профилактике атопического дерматита и пищевой аллергии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015; 4: 37-43.
12. Лусс Л.В. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость: терминология, классификация, проблемы диагностики и терапия. Учебное пособие. М.: Фармарус Принт, 2005. 60 с.
13. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А. и др. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. *Вестник РАМН*. 2015; 1: 41-46.

14. Мачарадзе Д.Ш. Клиника пищевой аллергии у детей и взрослых. *Иммунология, аллергология, инфектология*. 2016; 2: 35-55.
15. Мунблит Д.Б., Корсунский И.А., Колотилина А.И. и др. Синдром энтероколита, индуцированного пищевыми белками. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2017; 96(6): 150-156.
16. Федорова О.С., Огородова Л.М., Солодовникова О.В., Гонсорунова Д.С. Пищевая аллергия у детей: аспекты эпидемиологии и естественного течения. *Педиатрия*. 2009; 2(87): 116-125.
17. Ben-Shoshan M., Clarke A.E. Food-induced anaphylaxis: Clinical highlights and knowledge gaps. *Paediatr. Child. Health*. 2012; 17(1): 29-30.
18. Bramem A.M., Lukacs S.L. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics*, 2009; 124(6): 1549-1556.
19. De Silva D., Geromi M., Panesar S.S. et al. Acute and longterm management of food allergy: systematic review. *Allergy*. 2014; 69(2): 159-167.
20. Docena G.H. Allergen-Specific Immunotherapy for Food Allergy: Latest Advances in Vaccines. *International journal of vaccines and vaccination*. 2016; 3(1): 1-6.
21. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126(6).
22. World Allergy Organization (WAO). Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21(Suppl. 21): 1-125.