

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ «СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПИЩЕВОЙ  
АЛЛЕРГИИ — ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА,  
ДИАГНОСТИКА**

**Методические рекомендации**

**Ставрополь, 2016**

**УДК 616-07:616-056.3**

**ББК 53.11я7**

**ПЗ6**

**Составители: В.А. Батурин, В.П. Тельбух**

**Рецензенты:** заведующий кафедрой патологической физиологии СтГМУ, д.м.н., Е.В. Щетинин, заведующий кафедрой клинической фармакологии ЯГМА, д.м.н., профессор А.Л. Хохлов

**Современные проблемы пищевой аллергии – патогенез, клиника, диагностика:** метод. рекомендации/сост.: В.А. Батурин, В.П. Тельбух – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016. - 31 с.

Методические рекомендации предназначены для студентов медицинских вузов, врачей аллергологов-иммунологов, педиатров, гастроэнтерологов и других специалистов, интересующихся вопросами иммунологии.

**УДК 616-07:616-056.3**

**ББК 53.11я7**

**ПЗ6**

Рекомендовано к печати редакционно-издательским советом СтГМУ

© Ставропольский государственный  
медицинский университет 2016

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время аллергия представляет собой глобальную проблему и становится одной из наиболее распространенных патологий хронического течения, как во всем мире, так и в России. Уровень заболеваемости аллергическими болезнями возрастает в последние три — четыре десятилетия, удваиваясь за каждый очередной 10-летний период.

Считают, что в среднем аллергические заболевания (АЗ) охватывают до 10-30% взрослых и до 20-50% детей. При этом имеются значительные колебания этих величин - от 1 до 50% в разных странах, районах, среди отдельных групп населения (1, 2). Повсеместный и неуклонный рост АЗ с более тяжелыми клиническими проявлениями определяется различными факторами, главными из которых являются:

1. Генетическая (наследственная) предрасположенность полигенного характера, включающая:

- генетический контроль тимуса, где происходит дифференцировка Т-лимфоцитов с более усиленной функцией Т-хелперов 2 типа (Th-2), продуцирующих различные цитокины (интерлейкины), которые участвуют в межклеточной передаче сигналов в ходе иммунного ответа на аллергенное воздействие у атопических больных и способствуют синтезу антител класса иммуноглобулина Е (IgE), которые являются гомоцитотропными антителами и играют ключевую роль в развитии аллергического процесса немедленного типа;

- генетический контроль повышенной продукции IgE на этапе дифференцировки В-лимфоцитов в IgE-синтезирующие клетки под контролем специфических цитокинов с участием Th-2-клеток и высокоаффинных рецепторов;

- генетический контроль гиперреактивности бронхов с участием цитокинов, способствующих продукции медиаторов-спазмогенов, вызывающих реакцию сокращения бронхов, увеличения проницаемости мелких сосудов, отек, гиперреактивность и острое воспаление.

2. Средовые факторы (химические соединения, загрязняющие воздух, доза воздействия аллергена, питание, хронические инфекции, острые вирусные заболевания), воздействуя и активируя эпителиальные клетки дыхательных путей, усиливают функцию Th-2-клеток, продукцию IgE и выработку цитокинов, участвующих в остром воспалении и развитии аллергической реакции (АР).

С ростом урбанизации наблюдается тенденция к увеличению АЗ, среди которых существенное место занимает пищевая аллергия (ПА). В тоже время отсутствуют точные данные об истинной распространенности

ПА у детей и взрослых. Это связано, с одной стороны, с разнообразными проявлениями заболевания, поражающего многие органы и системы, с другой стороны — с трудностями точной верификации диагноза. Таким образом, высокая распространенность ПА, снижение качества жизни, недостаточная разработка диагностических и терапевтических алгоритмов обуславливают актуальность исследований в области ПА. По данным отечественных и зарубежных исследователей, распространенность ПА колеблется в широких пределах: от 0,01 до 50% (3, 4, 5).

Результаты эпидемиологических исследований ПА неоднозначны, поскольку используются различные методологические подходы, что затрудняет трактовку полученных результатов. Трудность связана еще и с тем, что ПА с возрастом теряет свою доминирующую роль, и некоторые пищевые продукты, непереносимые в раннем детстве, не вызывают обострения АЗ у взрослых. С другой стороны, клинические проявления аллергии, например, поллиноза, у взрослых могут усиливаться и даже провоцироваться приемом фруктов и овощей вследствие наличия перекрестно-реагирующих свойств между пищевыми и пыльцевыми аллергенами, т.е. способностью антител, специфичных к одному аллергену, распознавать и связывать другие аллергены, похожие по структуре. Часто обнаруживается перекрестная реактивность между эпидермальными аллергенами (шерсть кошки, коровы, овцы, перхоть лошади) и мясными продуктами (мясо говядины, свинины, баранины, курицы) (6, 7).

Оценка истинной распространенности ПА среди различных слоев населения осложняется не только перекрестной реактивностью, характером питания, наличием истинных и ложных аллергических реакций, но и отсутствием унифицированных специфических маркеров для ПА и пищевой непереносимости (ПН), позволяющих выявить все многообразие механизмов развития повышенной чувствительности организма к пищевым продуктам. ПН — широкое понятие, включающее в себя как собственно АР, так и неблагоприятное воздействие приема той или иной пищи, чаще всего связанного с патологией пищеварительного тракта. Обычно при появлении неблагоприятных симптомов после приема пищи возникает подозрение на ПА, хотя она встречается лишь в 10-15% случаев ПН. Истинная ПА всегда развивается на фоне иммунных нарушений и связана с накоплением в сыворотке крови и тканях аллергических антител, преимущественно в составе иммуноглобулина IgE, или/и IgG4, с клеточной сенсibilизацией, с циркуляцией иммунных комплексов и другими сложными механизмами (8). ПН может зависеть от многих причин, в частности, от так называемой «биохимической индивидуальности» организма, которая обусловлена

уникальностью набора ферментных систем каждого человека. ПН часто протекает по механизмам ложных аллергических реакций на пищевые продукты (псевдоаллергия) — ЛПА- в виде крапивницы, головной боли, головокружения, диспептических нарушений, вегетососудистых реакций и др. В практике на один случай ПА приходится 6-8 случаев псевдоаллергических и энзимопатических реакций. Очень часто ПА «маскируется» под такими клиническими симптомами, как крапивница, риниты, респираторные синдромы, отек Квинке, боли в суставах, дисфункция ЖКТ, и др. (9).

По данным клиники ГНЦ - института иммунологии МЗ РФ, истинная пищевая аллергия как основное аллергическое заболевание в структуре всей аллергопатологии за последние 5 лет составляла до 5,5%; реакции на примеси в составе пищевых продуктов - 0,9%. У больных атопическим дерматитом ПН отмечалась в 48% случаев, у больных поллинозом - в 45%, у больных БА и аллергическим ринитом - в 15% случаев. Частота ПА у детей колеблется от 65 до 92% случаев (10, 11, 12).

Развитие ПА у детей имеет мультифакторный характер. К факторам риска относят: - генетически детерминированную предрасположенность к АЗ у матери: - токсикозы у беременных; - медикаментозная терапия; - внутриутробная сенсибилизация под воздействием внешних факторов; - перегрузка пищевого рациона кормящих женщин молочными продуктами. Предполагается, что антиген может проникнуть через плаценту в организм плода как в комплексе с IgE-антителами матери, так и с амниотической жидкостью в кишечник плода (13). Имеются данные, что аллерген-специфические материнские IgG и в том числе IgG4 обладают способностью проходить через плаценту, и проникать в организм плода, начиная с 20-й нед беременности, достигая максимума к 32-й нед и оставаясь на этом уровне до родов, при этом отмечается ассоциация Th2-ответа с уровнем антител IgG4-изотипа (14).

Общепринятой унифицированной классификации ПА и ПН, полно отражающей все их виды, не существует. В то же время с развитием клинической иммунологии, аллергологии и ферментологии появились возможности дифференцировать до известной степени точности истинные и ложные АР и ПН.

В предложенной в 2001г Европейской академией аллергии и клинической иммунологии новой номенклатуре АЗ, ПА определяется как повышенная чувствительность к пищевым продуктам, обусловленная IgE и не IgE – опосредованными иммунными механизмами (15).

В настоящее время используется международная классификация

патологических реакций на пищу, основанная на механизмах развития реакций и предложенная XV Конгрессом Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (Стокгольм, 1994год), согласно которой все реакции на пищу подразделяются на:

- токсические реакции;
- нетоксические реакции;
- иммунологические (истинная аллергия);
- неиммунологические (пищевая непереносимость);
- реакции с неизвестным механизмом развития.

В свете современного состояния проблемы ПА (16) **классификация** патологических реакций на пищевые продукты питания представлена на схеме №1:

Схема 1



## Этиология и патогенез

Практически любой пищевой продукт может вызывать АР и быть причиной развития ПА. Пищевые аллергены - это белки гликопротеины с молекулярной массой 10000-67000 D, они хорошо растворимы в воде, термостабильны, устойчивы к воздействию кислот и протеолитических ферментов. Аллергенность пищевых белков зависит от химической структуры и концентрации белка в продукте, а также от множества «эпитопов» - участков белковой молекулы (антигена/аллергена), которые связываются со специфическими антителами – иммуноглобулинами IgE и IgG, а также от пространственной конфигурации молекулы. Эти «эпитопы» определяют состояние иммунореактивности (9).

Антигенность многих пищевых аллергенов изменяется в процессе кулинарной обработки. Так, при денатурации белка одни пищевые продукты теряют аллергенность, а другие становятся более аллергенными. Пастеризация, стерилизация, глубокое замораживание мало влияют на степень аллергенности, а неферментативное побурение продуктов (например, в процессе созревания овощей и фруктов) резко повышает аллергенность пищевого продукта.

Ведущими пищевыми аллергенами являются - молоко, яйцо, мясо, мед, злаки, специи и приправы. В развитии ПА играют роль также овощи, фрукты и ягоды. Реакции могут наблюдаться как на целые таксономические группы (например, семейство пасленовых), так и на отдельные фрукты и овощи с различным алергезирующим потенциалом (таблица 1).

### Продукты с различным алергезирующим потенциалом\*

Таблица 1

\*А.С. Боткина. Пищевая аллергия у детей: современный взгляд на проблему // Лечащий Врач. 2012. № 6.

Высокий	Средний	Низкий
Цельное молоко, яйцо Рыба, икра, морепродукты Пшеница, рожь, орехи Морковь, помидоры, грибы болгарский перец, сельдерей, клубника, земляника, манго, малина, цитрусовые, хурма, ананасы, дыня гранаты, киви Кофе, какао, шоколад, мед	Говядина Гречиха, овес, рис Горох, бобы, соя Картофель, свекла Персики, абрикосы, клюква, брусника, вишня, черника, черная смородина, шиповник, бананы	Кисломолочные продукты Конина, кролик, индейка, постная свинина, тощая баранина Капуста, брокколи, кабачки, патиссоны, огурцы, зелень Зеленые яблоки и груши, белая и красная смородина, желтые сорта слив и черешни

В пище может быть около 2700 добавок. Большинство из них

необходимы для сохранения пищи в пригодном для еды виде, для изменения запаха, вкуса, цвета. Некоторые добавки могут вызывать симптомы ПА и ПН (8, 17) — это пищевые красители, ароматические добавки, антибиотики (таблица 2, 3), особенно у лиц с сопутствующими заболеваниями ЖКТ, печени и желчевыводящих путей (18).

Таблица 2

**Пищевые добавки, наиболее часто вызывающие симптомы аллергии**

<b>Вид пищевой добавки</b>	<b>Наименование пищевой добавки</b>
Консерванты	Сульфиты и их производные (E220-E227) Нитриты (E249-E252) Бензойная кислота и ее производные (E210-E219) E200, E203 Нитриты (E-249 - 252)
Антиоксиданты	E311, E320 Бутил-гидрокситолуол E321
Красители	Тартразин E102 Желто-оранжевый S E110 Азорубин E122 Амарант E123 Красная кошениль E124 Эритрозин E127 Бриллиантовая чернь E151 E128, E107
Вкусовые добавки	Глутамат натрия (E-621), глутамат кальция (E-622 — 623), глутамат аммония (E-624), глутамат магния (E-625)
Ароматизаторы	Корица, ваниль, ментол, гвоздика Глутаматы E550-553
Стабилизаторы вкуса	E620, E626, E629, E630, E633



Таблица 3

### Содержание пищевых добавок в пищевых продуктах

Пищевая добавка	Продукты с содержанием пищевой добавки
Бензойная кислота и бензоаты (E210-219)	Брусника, джемы, некоторые смеси пряностей, бульонные кубики, приготовленные из рыбы, мяса и смеси овощей, консервированные и приправленные специями рыба, грибы, огурцы, копченая рыба, безалкогольные напитки, карамель, шоколад
Сернистая кислота и сульфиты (E220-228)	Сушеные грибы, фрукты и овощи, очищенный промышленным способом картофель, консервы, джемы, соки, безалкогольные напитки, пасты с хреном, горчичный соус, уксус. Сульфиты при кипячении разрушаются.
Глутаминовая кислота и L-глутаматы (E620-625)	Ароматизированная соль в блюдах, сосиски, консервированное мясо, смеси пряностей
Тартразин и др. азокрасители	Сладости, кондитерские изделия

Большие проблемы в будущем будут вызывать скрытые пищевые аллергены, а также продукты генной инженерии, полученные путем добавления генов из непищевых продуктов в пищевые (18, 19). Существенную роль в этиологии пищевой аллергии играют перекрестные аллергенные свойства пищевых продуктов. Описаны перекрестные АР между пищевыми продуктами и непищевыми антигенами, между пылью и плодами растений, между ингаляционными, пищевыми и лекарственными аллергенами, между пищевыми и бытовыми аллергенами (17, 21), (таблицы 4, 5, 6, 7, 8).

Таблица 4

### Перекрестные реакции между пищевыми продуктами

Пищевой продукт	Продукты и непищевые антигены, дающие перекрестные аллергические реакции
Коровье молоко	Сыры, кефир, козье молоко, сосиски, колбасы, пирожные, белый хлеб, телятина, говядина, шерсть коровы, белок яйца
Куриное яйцо	Белок и желток яйца, куриное мясо, торты, майонез, говядина, перепелка и индюшка, шампанское, перо подушки
Рыба	Речная и морская рыба, маринад, крабы, креветки, раки, langoustes, омары, икр

Таблица 5

**Перекрестные аллергенные свойства пищевых продуктов,  
растений и ЛС растительного происхождения**

<b>Растительные аллергены</b>	<b>Перекрестные аллергены</b>
Злаки	Овес, кукурузные рыльца, кукурузный крахмал в составе таблеток, капсул, свечей
Сложноцветные (полынь)	Ромашка, календула, мать-и-мачеха, девясил, череда, подсолнечное масло
Крестоцветные (горчица)	Горчичники, редька, пастушья сумка
Пасленовые (картофель)	Красавка, беллатаминал, белена, дурман (белладонна)
Бобовые (фасоль, соя)	Корень солодки, глицерам, термописис, сенна, атровент (содержит лецитин)
Розоцветные (яблоки)	Розовое масло, отвар шиповника, настойка боярышника, плоды черемухи
Березовые (береза)	Березовые почки, березовый деготь, мазь Вишневского, соплодие ольхи, кора ольхи, кора дуба
Зонтичные (морковь, сельдерей)	Тмин, укроп, петрушка, фенхель, анис, укропное масло
Мальвовые (хлопок)	Алтей, мукалтин
Вересковые (клюква)	Багульник, плоды черники, лист брусники
Губоцветные (мята)	Мята, шалфей
Лилейные (лук, чеснок)	Алоэ
Миртовые (гвоздика)	Душистый перец

Таблица 6

**Перекрестные реакции между пищевыми, пыльцевыми и лекарственными аллергенами**

Этиологический фактор (пыльца)	Возможные перекрестные аллергические реакции		
	Пыльца, листья и стебли растений	Растительные пищевые продукты	Лекарственные растения (фитопрепараты)
Береза	Лещина, ольха, яблоня	Яблоки, черешня, персики, сливы, орехи* (фундук), морковь, сельдерей, картофель, помидоры, огурцы, лук, киви, абрикос, груша	Березовый лист (почки), ольховые шишки
Злаки		Пищевые злаки (овес, пшеница, ячмень и д.р.), щавель	
Польнь	Георгин, ромашка, одуванчик, подсолнечник	Цитрусовые, подсолнечное семя (масло, халва), цикорий, мед	Польнь, ромашка, календула, мать-и-мачеха, девясил, череда
Лебеда	Свекла, шпинат		
Амброзия	Подсолнечник, одуванчик	Дыня, бананы, подсолнечное семя	
*Перекрестная реакция на арахис наблюдается крайне редко, так как он относится к семейству бобовых.			

**Перекрестные реакции между  
пищевыми и бытовыми аллергенами**

*Таблица 7*

<b>Пищевые продукты (аллергены)</b>	<b>Аллергены, к которым имеются перекрестные реакции</b>
Креветки, крабы Лобстеры, лангусты Устрицы съедобные Улитки	Тараканы Дафнии D.pteronissimus D.farinae
Свинина Говядина Конина	Эпителий кошки  Мясо кролика

*Таблица 8*

**Некоторые возможные перекрестные аллергические реакции на  
пищевые и непищевые аллергены**

<b>Пищевой продукт</b>	<b>Продукты и непищевые антигены, дающие перекрестные аллергические реакции</b>
Коровье молоко	Козье молоко, говядина, телятина, мясопродукты из них, белок яйца, шерсть коровы, ферментные препараты на основе поджелудочной железы крупного рогатого скота
Кефир (кефирные дрожжи)	Плесневые грибы, плесневые сорта сыров (рокфор, дорблю, бри и проч.), дрожжевое тесто, квас, антибиотики пенициллинового ряда
Куриное яйцо	Куриное мясо и бульон, перепелиные яйца и мясо, говядина, индюшка, лекарственные препараты (интерферон, лизоцим, бифилиз, некоторые вакцины)
Рыба	Креветки, крабы, мидии, икра, корм для рыб (дафнии)
Ржаной и пшеничный хлеб	Пыльца злаковых (мятлик, овсяница, тимофеевка, рожь, пырей, овес, пшеница)
Яблоки	Груша, айва, вишня, черешня, пыльца березы, ольхи, полыни
Орехи	Пыльца орешника, береза, латекс, абрикосы, персик
Персики, абрикосы, слива, клубника, малина, вишня, виноград, картофель	Аспирин, амидопирин

В современной аллергологии нет согласованной единой трактовки специалистами терминов аллергены (АЛ) и антигены (АГ) (1, 22, 23, 24).

Принципиальным отличием АЛ от АГ является одно свойство - особый, измененный иммунный ответ, приводящий к появлению сенсибилизации и АР.

Формирование и длительность сохранения сенсибилизации зависят от пути проникновения АЛ, сенсибилизирующей дозы, природы аллергена, длительности воздействия и от предшествующих нарушений иммунологической реактивности (изменение дифференцировки Т-лимфоцитов).

Развитие сенсибилизации может происходить в течение двух и более недель, но, сформировавшись, она может сохраняться месяцы, годы и даже всю жизнь.

Таким образом, **сенсибилизация** - это специфическое изменение иммунной системы, характеризующееся появлением аллергенспецифических рецепторов и аллергенспецифических антител, а также возрастанием доли высокоаффинных рецепторов для их связывания в органах и тканях (25). Сенсибилизация может быть моновалентной, поливалентной и перекрестной.

ПА формируется по механизмам гиперчувствительности немедленного и замедленного типов и обуславливается наряду с IgE-реактивностью, IgG-ответом (26, 27).

Гиперчувствительность в отличие от сенсибилизации - это патологический процесс, который определяется иммуноспецифичными взаимодействиями между АГ (эндогенными или экзогенными) и АТ или сенсибилизированными лимфоцитами. Это определение исключает те нарушения, при которых обнаруживаемые антитела не имеют патофизиологического значения, но их наличие может иметь диагностическое значение (27).

Условно **все реакции гиперчувствительности** можно разделить на три типа в зависимости от временного интервала с момента контакта сенсибилизированного организма с АЛ до возникновения клинических проявлений АР. Это реакции:

- **немедленные**, возникающие через несколько минут после контакта с АЛ;
- **поздние** - через несколько часов;
- **замедленные** - через 2-3 суток.

Такие временные различия проявлений АР обусловлены различными механизмами их развития.

По механизму развития иммунных АР, выделяют 4 типа АР (таблица 9):

Таблица 9

**Типы аллергических реакций (по P.Gell, R.Coombs, 1975)**

Тип	Наименование типа реакции	Иммунный механизм реакции
I	Анафилактический	IgE- и реже IgG-антитела
II	Цитотоксический	IgG- и IgM-антитела
III	Артюса – повреждение тканей иммунным комплексом	IgG- и IgM-антитела
IV	Замедленная гиперчувствительность	Сенсибилизированные лимфоциты

**I тип** (анафилактический, IgE-зависимый) **зависит от образования реактивных IgE-антител (IgE-АТ) при первоначальном контакте с аллергеном. IgE-АТ имеют высокое сродство (аффинность) к определенным клеткам: тучным, базофилам, макрофагам, эозинофилам, тромбоцитам и др. и обладают гомоцитотропной активностью (ГЦА), т. е. способностью фиксироваться на рецепторах мембран этих клеток, обеспечивая их длительную сенсибилизацию.**

При втором контакте со специфическим аллергеном происходит его связывание с IgE-АТ, уже фиксированными на клетках-мишенях. Возникающие конформационные изменения антител передаются как сигнал клеточной мембране, что вызывает дегрануляцию и выделение из мембран фармакологически активных медиаторов (гистамина, триптазы, цитокинов, серотонина, гепарина и др.), которые обуславливают клиническую картину АР - воспалительные изменения на слизистых оболочках, расширение сосудов, зуд, повышение проницаемости капилляров, спазм гладкой мускулатуры, инфильтрацию ткани.

Другая популяция ГЦА включает в себя подклассы IgG с низкой аффинностью к своим клеточным рецепторам. В ряде случаев выявлено участие гомоцитотропных IgG-АТ (IgG4) в реакции гиперчувствительности человека I типа (22).

Заболевания, связанные с гиперчувствительностью I типа: аллергические риниты, конъюнктивиты, атопические дерматиты, аллергическая астма, системная анафилаксия, некоторые случаи крапивницы и желудочно-кишечных реакций на пищу.

**II тип** — это цитотоксические реакции, опосредованные IgG- и IgM-антителами, которые вырабатываются к естественным поверхностным АГ-детерминантам собственных клеток-мишеней. Эти естественные АГ-детерминанты приобретают аутоаллергенные свойства вследствие

воздействия на них химических веществ, лекарственных препаратов, ферментов бактериальных клеток, вирусов, грибов.

В зависимости от характера вырабатываемых АТ (класс, подкласс) включаются различные пути повреждения клеток-мишеней:

- цитотоксическое действие, когда лизис клеток-мишеней происходит через лимфоциты под действием клеток-киллеров, несущих на своей поверхности рецепторы для Fc-фрагментов IgG, фиксированных своими Fab-фрагментами на клетках-мишенях;

- путь активации системы комплемента (СК) под влиянием свободных Fc-фрагментов IgG, связанных с клетками-мишенями с последующим запуском биохимических процессов, приводящих к фагоцитозу и лизису клеток.

Заболевания, связанные с гиперчувствительностью II типа: Кумбс-позитивные гемолитические анемии, лейкопения, пузырчатка, пернициозная анемия.

**III тип** - это иммунокомплексные реакции, зависящие от образования иммунных комплексов антиген-антитело (АГ-АТ). При попадании в организм аллергенов широкого круга, в том числе и пищевых, вырабатываются антитела, преимущественно классов IgG- и IgM-, которые участвуют в образовании иммунных комплексов (ИК) либо местно в тканях, либо в кровотоке, что в значительной мере определяется путями поступления или местом образования аллергенов.

Иммунокомплексные реакции III типа АР связаны с отложением растворимых циркулирующих иммунных комплексов АГ-АТ (ЦИК) в сосудах и тканях.

ИК активируют комплемент, тем самым запуская цепь реакций, приводящих к миграции полиморфноядерных клеток и выбросу в ткани лизосомальных протеолитических ферментов и факторов проницаемости, что вызывает острое воспаление. Развитие реакций частично зависит от соотношений антигена и антитела в иммунных комплексах. При избытке антител ИК быстро осаждаются в месте концентрации антигена (например, в суставах при ревматоидном артрите) или фагоцитируются макрофагами, не принося вреда. При небольшом избытке антигена ИК становятся более растворимыми и могут вызывать системные реакции, откладываясь во многих тканях.

III тип АР является ведущим в развитии сывороточной болезни, пищевой, лекарственной аллергии, аутоаллергических заболеваний. Некоторые из образующихся медиаторов (кинины, гистамин, серотонин) могут вызывать бронхokonстрикцию и участвовать в развитии БА.

Заболевания, связанные с гиперчувствительностью III типа АР: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полиартрит, криоглобулинемия, бронхолегочный аспергиллез, острый гломерулонефрит.

**IV тип** — это аллергические реакции замедленного типа, которые развиваются через 24-48 ч. после контакта с аллергеном. В механизме возникновения основная роль принадлежит действию сенсibilизированных Т-лимфоцитов на аллерген, что ведет к биохимическим и функциональным изменениям в лимфоцитах, к секреции медиаторов - лимфокинов и активации фагоцитарной активности.

Заболевания, связанные с гиперчувствительностью IV типа АР: контактные дерматиты, гиперчувствительные пневмонии, отторжение аллотрансплантатов, реакция на внутриклеточную инфекцию в виде образования гранулем, лекарственная аллергия, тиреоидит, некоторые варианты инфекционно-аллергических заболеваний, БА, ринитов, аутоиммунных заболеваний.

Пищевая аллергия может развиваться по механизму всех типов аллергических реакций (I-IV).

Несмотря на множество потенциальных пищевых аллергенов, болеет лишь некоторый процент людей, это говорит о том, что условиями возникновения ПА являются патологическая иммунная реактивность организма и особенности внешней среды.

Реактивность зависит от наследственных особенностей строения и функционирования иммунной системы и тех свойств, которые организм приобретает в течение жизни.

Эта совокупность наследственных и приобретенных свойств создает те внутренние условия, которые в значительной степени и определяют развитие ПА.

В зависимости от особенностей иммунной реактивности больного человека – носителя определенного генотипа и природы АЛ, АР может развиваться с вовлечением различных механизмов — или Th2 IgE-опосредованного типа, или Th1 не-IgE-опосредованного. Клиническая картина ПА - это проявление иммуновоспалительного процесса, вызванного взаимодействием пищевых АЛ со структурами лимфоидных тканей, ассоциированных со слизистыми оболочками того или иного органа-мишени. Морфологической основой клинической картины в большинстве случаев является иммунное воспаление с преимущественно эозинофильной инфильтрацией тканей (28). Аллерген, как и любой раздражитель, оказывает двоякое действие на организм: специфическое (иммунная реакция) и неспецифическое (нейроэндокринная реакция).



Установлено, что иммунный ответ на каждый АЛ генетически детерминирован. От особенностей функционирования структурных генов иммуноглобулинов зависят класс, подкласс образующихся антител и интенсивность иммунного ответа.

В настоящее время обосновано представление о том, что аллергия является необходимой «вынужденной» реакцией, а не случайным ответом организма на проникновение в него чужеродного АГ/АЛ в определенном дозозависимом режиме преимущественно через все барьерные ткани. При этом обязательную роль в патогенезе играет нарушение проницаемости барьерных слизистых оболочек и эпидермиса (29). Повышение проницаемости к аллергенам установлено у больных атопией на всех барьерных тканях, через которые аллерген может проникнуть в организм: на коже, слизистых оболочках дыхательных путей, ЖКТ. В результате многих наблюдений подтверждено, что повышение проницаемости тканевых барьеров обусловлено наследственными особенностями функционирования барьеров и средовыми воздействиями. Повышение проницаемости барьеров (ППБ) может быть вызвано также действием ферментативно активных компонентов самих аллергенов. Другим фактором ППБ служат вирусные инфекции, особенно респираторные.

Имеются сообщения о том, что впервые обнаружен сильный генетический фактор, ответственный за нарушение барьерной функции и связанный с мутациями в гене, который кодирует филагрин-клеточный белок, участвующий в конечной дифференцировке эпидермиса и образования кожного барьера. По мнению автора (30), найденная генетическая патология филагрина является ключевым патогенетическим звеном в нарушении барьерных свойств. В результате утраты функции гена филагрина, повышенная проницаемость тканевого барьера становится для АЛ решающим фактором в развитии сенсibilизации, а в последующем- и клинических симптомов АР, вызванной разрушающим действием АЛ на эти барьеры.

Способ «проведения» АЛ через эпидермальный барьер может видоизменить алергизирующее действие АЛ, вплоть до толерогенного, или переключить иммунный ответ с Th<sub>2</sub>-типа на Th<sub>1</sub>-тип. Давно известны сведения (30), полученные в эксперименте, о том, что характер иммунного ответа в виде преимущественного образования IgE- или IgG-АТ зависит от дозы и режима введения в организм аллергена. Низкие дозы АЛ при дробном введении вызывают преимущественно IgE-ответ, а существенное увеличение доз приводит к значительному нарастанию концентрации IgG- АТ. Появление IgG-АТ и нарастание их концентрации совпадают с

заметным снижением концентрации IgE-АТ. Это свидетельствует, во-первых, о значении силы и временного режима антигенного воздействия на характер иммунного ответа и, во-вторых, о подвижности и смещении регуляции иммунного ответа в ту или иную сторону в зависимости от особенностей действия АТ и пути поступления его в организм. Эти сведения предполагают существование звеньев, связывающих барьерные системы с механизмами запуска и поддержания аллергического процесса. В последнее время получены данные (30) о том, что таким функциональным звеном, направляющим ответную реакцию в сторону образования аллергенспецифических антител является белковая молекула тимического стромального лимфопоэтина (TSLP) - разновидности интерлейкина ИЛ-7, который экспрессируется преимущественно эпителиальными клетками, в особенности в легких, коже, кишечнике при аллергическом воспалении под влиянием трансэпителиального действия аллергена на клетки слизистых тканей, фибробластов, базофилов, тучных клеток кожи, и осуществляет свое действие на клетки через специфический рецептор TSLPR, транскрипт которого определяется в дендритных клетках (ДК), периферических CD4-T-клетках, тучных и миелоидных клетках. TSLPR активирует и наделяет ДК свойством индуцировать Th2-тип ответа и регулировать рекомбинационное переключение классов иммуноглобулинов (IgE, IgG), синтезируемых В-клетками в зависимости от силы аллергенного воздействия (низких и возрастающих доз) через барьерные ткани (31).

Иммунная система, как и все другие системы организма, интегрируется и регулируется в интересах целого организма нейроэндокринной системой, которая влияет на все стадии развития АР и приспособления организма к условиям внешней среды.

**В основе истинных аллергических реакций** на пищевые продукты лежат сенсibilизация и иммунный ответ на повторное введение пищевого аллергена.

Согласно современным представлениям, ПА имеет две формы. Первую форму вызывает сенсibilизация, возникающая в ЖКТ. Эта форма наиболее характерна для детей, у которых, как правило, она является первой манифестацией атонического синдрома. Источником аллергенов в данном случае служат продукты животного происхождения (коровье молоко, куриные яйца и др.) и некоторые растения, в частности, бобовые. К наиболее общим свойствам таких аллергенов относят их стабильность к низким значениям рН и устойчивость к протеолизу.

Вторая форма ПА чаще возникает у взрослых вследствие сенсibilизации к ингалируемым аллергенам. Иммунологическая основа

этой формы связана с IgE-обусловленной перекрестной реактивностью, а группа аллергенов, вызывающих её, – это, в основном, продукты растительного происхождения. Сравнительный анализ аминокислотного состава этих аллергенов показал, что большинство из них обладает той или иной степенью гомологии с рядом растительных белков (32): белков защиты от патогенов (pathogenesis-related proteins, PR), структурных белков (профилинов) и белков хранения семян. К настоящему времени изучены функциональные, физиологические свойства, ферментативная активность большего числа PR-протеинов и выделены 14 групп (семейств) этих белков, большинство из которых содержит аллергены. Отдельные представители PR-протеинов могут принадлежать к разным семействам, но обладать структурной общностью (гомологией). В связи с этим люди, имеющие повышенную чувствительность к PR-белку из ткани одного растения, могут проявлять перекрестную реактивность к гомологичным белкам ткани других растений и большего числа овощей и фруктов.

Нормальное переваривание и всасывание пищевых продуктов обеспечиваются состоянием нейроэндокринной системы, гепатобилиарной системы, строением и функцией ЖКТ, составом пищеварительных соков, составом микрофлоры кишечника и состоянием местного иммунитета слизистой кишечника (лимфоидная ткань, секреторные иммуноглобулины и др.). В норме пищевые продукты (90% белков) расщепляются до соединений, не обладающих аллергенностью (аминокислоты и пептиды), а кишечная стенка является непроницаемой для нерасщепленных продуктов. Однако определенное количество белков (10%) может всасываться интактными, т.е. нерасщепленными. Кишечная стенка обладает высокой проницаемостью у грудных детей и при заболеваниях ЖКТ.

Когда пищевой продукт поступает в организм впервые (у детей), то в кровоток попадают пищевые антигены, в ответ на которые в организме начинают синтезироваться секреторные антитела класса IgA (IgA-АТ), обеспечивающие толерантность к пищевому антигену. Они обладают свойствами защиты слизистой оболочки от чужеродных антигенов, а именно:

- высокой устойчивостью к протеазам;
- неспособностью связывать компоненты комплемента и таким образом предохранять слизистую от повреждающего действия комплекса АГ-IgA-АТ.

Комплекс АГ-IgA-АТ легко элиминируется.

Кроме того, IgA препятствует адгезии микроорганизмов, их токсинов, пищевых и бактериальных аллергенов на эпителии слизистых оболочек, что

блокирует их проникновение во внутреннюю среду организма.

Иммунная система слизистых ЖКТ эволюционно появляется гораздо раньше, чем другие органы иммунитета, и обладает рядом особенностей структурного и функционального характера.

Иммунологическая информация между разными слизистыми оболочками подтверждает концепцию о слизисто-ассоциированной лимфоидной системе (MALT – Mucosa Associated Lymphoid Tissue), иначе - кишечно-ассоциированной лимфоидной ткани (GALT – Gut Associated Lymphoid Tissue). Это структурированное и диффузное строение лимфоидной ткани отражает разделение иммунной системы слизистых ЖКТ на индуктивную и эффекторную зоны (33) и включает в себя формирование лимфоидной ткани (пейеровы бляшки), брыжеечные лимфатические узлы и единичные клетки GALT: Т- и В-лимфоциты, макрофаги, тучные клетки и другие типы клеток, выполняющие иммунологические функции.

В индуктивной зоне осуществляется процесс захвата аминокислот и пептидов кишечным эпителием и пейеровыми бляшками и первичной обработки. В эффекторной - реализация иммунного ответа. Пейеровы бляшки, состоящие из Т- и В-зон, играют важную роль в индукции антител IgA, обеспечивающих местную толерантность к пищевым аллергенам, и в накоплении сывороточных IgG-антител.

Эффекторная зона представлена диффузной лимфоидной тканью и состоит из В- и Т-лимфоцитов разной дифференцировки, тучных клеток, продуцирующих различные цитокины.

«Неиммунологический барьер» состоит из разных компонентов:

- соляная кислота желудочного сока стерилизует пищевой комок, уничтожая некоторые бактериальные антигены, которые могут достигнуть кишечной слизистой;
- протеазы и панкреатический секрет уменьшают вредное воздействие микробов и некоторых компонентов пищи. Они элиминируются путем перистальтики, что способствует уменьшению контакта слизистой оболочки с антигеном;
- кишечная слизь, покрывающая поверхность микроворсинок, действует как ловушка для антигена. Это последний барьер, не допускающий проникновения антигенов, обладающих сенсibiliзирующими свойствами, через слизистую оболочку кишечника.

Некоторыми авторами (33) сделана попытка обобщить данные современной литературы, посвященные особенностям строения и функционирования локального иммунитета слизистых ЖКТ в норме и в

патологии. Высказано мнение, что врожденные или приобретенные дефекты функционирования иммунокомпетентных клеток лежат в основе формирования хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний, а гиперэргическое функционирование тучных клеток приводит к возникновению пищевой аллергии (34).

Истинная пищевая аллергия может развиваться при генетически детерминированной антигенспецифической предрасположенности к формированию аллергии на пищевые аллергены с участием антител классов IgE и IgG по механизмам гиперчувствительности немедленного и замедленного типов. Следует принимать во внимание и avidность антител IgE и IgG – способность быстро и прочно взаимодействовать своими активными центрами (паратопами) с гомологичными эпитопами (детерминантами) аллергенов. В таком случае может произойти конкуренция между различными по avidности изотипами -IgG и -IgE, обладающими одинаковой специфичностью (35, 36).

### **Механизм развития гиперчувствительности I типа (анафилактических реакций).**

Наиболее изучена пищевая аллергия, развивающаяся по механизмам I (анафилактического) немедленного типа, когда под влиянием различных причин нарушается толерантность к пищевым аллергенам в связи с дефицитом IgA, угнетением активности Т-супрессоров и индуцированием функции Т-хелперов (Th<sub>2</sub>), что приводит к усилению продукции IgE. При этом увеличивается количество поступающих аллергенных белков пищи, которые деградируют в просвете кишечника под влиянием ферментов и связываются с тучными клетками в слизистой оболочке, вызывая их сенсibilизацию с накоплением IgE-антител на тучных клетках самого кишечника и отдаленных органов и тканей, главным образом, кожи и дыхательных путей.

Эти тучные клетки за счет антител класса IgE и некоторых субклассов IgG взаимодействуют с соответствующими пищевыми аллергенами, повторно проникающими в слизистую кишечника, выделяя медиаторы AP с развитием различных клинических симптомов.

При повторной экспозиции с пищевым антигеном могут формироваться иммунные комплексы IgG-антиген и разворачиваться AP как местно - в желудочно-кишечном тракте, так и отдаленно — на коже, в дыхательных путях или в виде общей анафилаксии различной степени (33, 37).

Как указано на схеме 1, **нетоксические реакции**, вызванные иммунными механизмами, связаны как с истинной ПА, так и с истинной ПН, которая проявляется реакциями замедленного типа. Вместе с тем, разные формы ПН могут опосредоваться антителами IgE, IgG4, цитокинами, а также собственно клетками иммунной системы: лимфоцитами-эффекторами, регуляторными лимфоцитами, макрофагами. ПН может обуславливать хронические воспалительные процессы, возникающие в стенках желудка, тонкой и толстой кишки, и являться причиной патологических изменений во многих других органах, непосредственно не относящихся к пищеварительной системе (38).

В основе развития **гастроинтестинальных** проявлений ПА лежат IgE-опосредованные и не-IgE-опосредованные аллергические механизмы, обусловленные IgG-антителами или реакциями гиперчувствительности замедленного типа (39, 45). К IgE-опосредованным гастроинтестинальным проявлениям ПА относят: синдром периоральной аллергии, гастроинтестинальную анафилаксию, к не-IgE-опосредованным проявлениям относят: пищевой энтероколит, пищевой проктоколит, энтеропатию. Смешанные IgE- и не-IgE-опосредованные реакции у ряда больных лежат в основе развития аллергических эозинофильных эзофагитов, аллергических дуоденитов и аллергических гастроэнтеритов (40).

### **Механизм развития гиперчувствительности II типа (цитотоксических реакций).**

У некоторых людей пищевые продукты в ЖКТ расщепляются не до мономеров, а до олигомеров, обладающих еще антигенными свойствами, или гаптенев. Гаптены ковалентно связываются с клетками-мишенями в тканях и вызывают цитотоксические реакции с участием Т-киллеров и макрофагов. Проникновение в кишечник грудного ребенка продуктов, отличающихся от материнского молока, приводит к попаданию в кровоток недорасщепленных полипептидных белковых молекул АГ - носителей антигенных детерминант, способных реагировать с АТ и формировать АР гиперчувствительности немедленного I типа, которой страдают до 20% младенцев, получающих искусственное вскармливание. Развитию IgE-опосредованной пищевой аллергии препятствуют блокирующие IgG-антитела матери и формирующиеся блокирующие антитела самого ребенка. Эти IgG-антитела, с одной стороны, препятствуют связыванию аллергенов с IgE, но, с другой стороны, следует учитывать, что малые антигенные

детерминанты, вызывающие образование блокирующих IgG, способны провоцировать гиперчувствительность I типа. В данном случае IgG являются не причиной, а маркером гиперчувствительности к пищевым продуктам (27).

Частота проявлений IgE-опосредованной пищевой аллергии с возрастом уменьшается, что объясняется, с одной стороны, снижением проницаемости кишечного барьера и повышением активности ферментов, с другой - созреванием иммунной системы. Гиперчувствительность немедленного типа сохраняется у взрослых лиц с наследственным дефицитом выработки блокирующих IgG либо с высокой проницаемостью кишечной стенки, связанной с врожденными или приобретенными патологическими процессами, либо со склонностью к образованию малых антигенных детерминант.

### **Механизм развития гиперчувствительности III типа (иммунокомплексных реакций).**

Пищевая аллергия по III типу развивается через 6-12 часов или несколько суток после приема пищи и составляет около 50% всех проявлений АР.

Основа их механизма - образование ЦИК в результате взаимодействия антигенов с антителами классов IgG и IgM, связывающих комплемент, продукты активации которого индуцируют развитие воспаления.

В присутствии ИК активируются макрофаги, выделяющие определенные цитокины, которые играют важную роль в развитии воспаления. ИК также могут непосредственно взаимодействовать с базофилами и тромбоцитами (через Fc-рецепторы), что приводит к высвобождению вазоактивных аминов, разрушающих эпителий клеток, увеличивая тем самым проницаемость сосудов и создавая возможность отложения ИК на их стенках.

При IgG-опосредованных формах ПН развитие АР обусловлено количеством поступившего в желудочно-кишечный тракт продукта и частотой его употребления, то есть параметрами, которые определяют количество тканевых ИК. Для их образования обычно требуется 10-14 дней. Они откладываются в эндотелии сосудов и вызывают симптоматику, характерную для пищевой непереносимости: летучие артриты, головные боли, кожные высыпания и т.д.

Неясно, какие из четырех субклассов IgG являются блокирующими, а какие участвуют в патогенезе пищевой непереносимости. Напряженность иммунитета говорит о возможности срыва защитных реакций при

массивном поступлении антигенов и о существенном значении в механизме пищевой аллергии аллергенспецифических субклассов IgG-антител.

### **Механизм развития гиперчувствительности IV типа (АР замедленного типа).**

Известны три варианта реакций IV типа. Контактная и туберкулиновая реакции развиваются в течение 72 часов после начала действия антигена, гранулематозная реакция - лишь через 21-28 суток. Все реакции опосредованы клеточными иммунными механизмами.

Есть сведения о развитии цитотоксических реакций (II тип) и замедленного Т-клеточного типа (IV) при пищевой аллергии, а также смешанных реакций (например, I и III типы, III и IV типы) (41).

Очень часто, наряду с истинной пищевой аллергией, гиперчувствительность к пищевым продуктам протекает по механизмам ложной пищевой аллергии (ЛПА) - псевдоаллергии (неиммунологического эквивалента аллергической реакции).

В основе развития ЛПА-реакций на пищевые продукты лежит неспецифическое высвобождение медиаторов (либерация) из клеток-мишеней неспецифическим путем - при прямом воздействии антигенов пищевого продукта на клетки-мишени (тучные клетки), и опосредованном, при активации антигеном ряда биологических систем (система комплемента, кининовая и др.).

ЛПА может быть связана с определенными свойствами некоторых пищевых продуктов, вызывающих прямое повреждение слизистой оболочки ЖКТ, что приводит, в свою очередь, к дегрануляции тучных клеток и неспецифическому выбросу гистамина.

Увеличение содержания гистамина возможно при нарушении механизмов его инактивации (снижение секреции мукопротеидов и других ферментов); при избыточном поступлении его и других аминов с пищей; при функциональной недостаточности слизистой ЖКТ и повышенном всасывании гистамина; при дисбактериозах, сопровождающихся увеличением кишечной микрофлоры с декарбоксилирующей активностью.

Псевдоаллергические реакции в виде крапивницы, головной боли, головокружений, диспептических нарушений, вегетососудистых реакций и др. могут возникать при употреблении продуктов, богатых тирамином (сыры: рокфор, чеддер, грияр; маринованная сельдь, пивные дрожжи).

Нередко причиной развития ПАР на пищевые продукты является не сам продукт, а различные химические добавки в пищу (красители, ароматизаторы, антиоксиданты, эмульгаторы, консерванты и др.).



Необходимо отметить, что деление пищевой аллергии на истинную и ложную весьма условно. Так, у одного пациента могут развиваться реакции на пищевые продукты, обусловленные участием и специфических реакций иммунитета, и псевдоаллергических.

Существует ряд предпосылок и факторов для формирования ЛПА и истинной ПА (8, 16) (таблицы 10, 11).

*Таблица 10*

**Факторы, способствующие формированию истинной пищевой аллергии**

<b>Группы больных</b>	<b>Факторы</b>
У новорожденных и младенцев	Незрелость кишечника, сопровождающаяся повышенной проницаемостью кишечной стенки Временный дефицит IgA Атопический статус Факторы внешней среды (табачный дым, аэрополлютанты) Иммуносупрессивный эффект вирусной инфекции Чрезмерное антигенное воздействие на кишечник (неправильное питание матери во время беременности и грудного вскармливания; ранний перевод ребенка на искусственное вскармливание; употребление ребенком пищи, не соответствующей его возрасту по объему и составу)
У детей, подростков и взрослых	Кишечные раздражители Кишечные паразиты Кишечный кандидоз Заболевания ЖКТ, которые приводят к нарушению секреторной функции ЖКТ, энзимопатиям, повышению проницаемости слизистой оболочки ЖКТ, различным дискинезиям Употребление алкоголя Нерациональное питание (например, недостаток в пище солей кальция способствует повышению всасывания нерасщепленных белков) Атопический статус

**Признаки псевдоаллергических и аллергических реакций**

<b>Предпосылки</b>	<b>Псевдоаллергические реакции (ЛПА)</b>	<b>Аллергические реакции (истинное ПА)</b>
Свойства этиологического характера	Либераторы гистамина, серотонина и других БАВ повышенное всасывание при функциональной недостаточности слизистой оболочки ЖКТ	Гаптены или полноценные антигены, IgE- и IgG-иммунные комплексы, IgE- и анти-IgG4-антитела
Активаторы клеток-мишеней аллергии	Инфекция, солнечная радиация, холод, химические вещества, пептиды, лектины, алкоголь, др.	
Продукты, богатые гистамином, тирамином	Рыба, вино, клубника, сыры, шоколад и др.	
Количество аллергена, вызывающее реакцию	Значительное, прямая зависимость от дозы	Может быть крайне незначительным
Наличие периода сенсibilизации	Нет	Обычно имеется или выявляется скрытая сенсibilизация
Патогенез	Активация или повреждение ТК и базофилов, освобождение БАВ, нарушения системы гистамин-диаминоксаза, системы простагландинов, кининовой системы, H1-и H2-рецепторов, адренорецепторов, воспаление	АР немедленного, замедленного типов или сывороточноподобные (участие IgE, IgG, IgA, IgM, сенсibilизированных лимфоцитов, ТК, базофилов, БАВ), воспаление
Особенности анамнеза	Нет типичного аллергического анамнеза, иногда признаки патологии гипоталамо-гипофизарной системы, непереносимость многих лекарственных средств	Характерный аллергический анамнез, признаки атопии, указания на пищу (молоко, яйца и др.) в любых количествах

Начало болезни	Чаще после 1 года жизни	Обычно на 1-м году жизни
Особенности клинических проявлений	Напоминают проявления аллергии немедленного типа (отек Квинке, крапивница, приступ слезотечения, ринореи, бронхоспазма, падения АД, боли в животе, мышцах), нейродермит; процесс ограничен, обострения редкие, ремиссии длительные	Преобладают аллергические реакции немедленного типа (анафилаксия, приступ БА, крапивница и др.), поражения кожи, пищеварительной системы и другие обострения, частые при контакте с аллергеном, течение упорное и более тяжелое
Особенности специфической диагностики	Аллергологические лабораторные тесты, кожные пробы, отрицательны. Низкая способность нейтрализовать гистамин. Вегетодистония	Лабораторные тесты положительные при правильном подборе концентрации аллергена
Лечебно-профилактические мероприятия	Лечение основного заболевания; снижение дозы или отмена препарата (продукта), вызвавшего реакцию; симптоматическая терапия. Циметидин и др. Антигистаминные препараты, кортикостероиды, гистаглобулин	Полное прекращение контакта с аллергеном, перекрестно реагирующими лекарственными и пищевыми аллергенами. Специфическая сенсibilизация.

**Клинические проявления пищевой аллергии** разнообразны по форме, локализации, степени тяжести и прогноза.

Клинические симптомы пищевой аллергии выражаются в первую очередь нарушениями в месте первичного контакта аллергена с сенсibilизированными клетками, то есть функциональными и морфологическими изменениями системы пищеварения.

Из отдаленных органов и систем чаще всего поражается кожа. Реже описываются в литературе причинно-связанные с пищевой аллергией респираторные, сердечно-сосудистые и неврологические синдромы. Существуют, например, следующие статистические данные: аллергия к пищевым продуктам проявляется симптомами поражения пищеварительного аппарата в 70,9% случаев, кожи - в 13,2%, нервной системы - в 11,6%, сердечно-сосудистой - в 22%, респираторной - в 2,1%

(42).

При пищевой аллергии «шоковым» органом развития аллергических реакций нередко становятся органы дыхания, поэтому клинические проявления болезни могут протекать под «маской» риносинусита, трахеита, бронхита, что и является причиной неверной постановки диагноза. Исследования авторов показали, что среди «часто болеющих детей» в 79% случаев под «маской» респираторных заболеваний протекает ПА (43). Обострение симптомов вызывало: в 82% случаев - употребление яйца, 64% - молока, 55% - пшеничной муки, 14% - овощей, фруктов, 9% - рыбы. Показатели IgG, IgA, IgM в сыворотке крови чаще (64%) были повышены или в пределах нормы, уровень общего IgE повышен у 24% больных.

Сложность классификации клинических проявлений заключается в том, что пищевая аллергия часто сочетается с другими видами аллергии: лекарственной, бытовой, бактериальной, грибковой, пыльцевой, аутоаллергией, а также с различными неаллергическими заболеваниями, предшествуя или развиваясь на их фоне.

Принято выделять **системные** аллергические реакции, возникающие после воздействия пищевого аллергена, и **локальные** реакции.

Системные аллергические реакции на пищу могут возникать с преимущественным поражением различных органов и систем. Наиболее ранним и типичным симптомом истинной пищевой аллергии является развитие орального аллергического синдрома (ОАС). ОАС характеризуется появлением периорального дерматита, зудом в полости рта, онемением языка, отеком слизистой полости рта.

Клиническая симптоматика пищевой аллергии, на основании данных ряда авторов (10, 41, 44) и с учетом многообразия проявлений и в зависимости от возраста, представлена в таблицах 12, 13, 14.

*Таблица 12*

<b>Клиническая форма пищевой аллергии</b>	<b>Клинические проявления</b>
Системные реакции Анафилактический шок при ИПА	<ul style="list-style-type: none"><li>• Скорость развития (от нескольких секунд до 4 часов);</li><li>• тяжесть течения (коллапс, асфиксия, потеря сознания, судорожный синдром, генерализованная крапивница, отек Квинке, рвота, диарея, непроизвольное мочеиспускание, дефекация);</li><li>• серьезный прогноз (летальность колеблется от</li></ul>

	20-40% до 70%)
Анафилактический шок при ЛПА	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Симптомы преимущественно одной из систем организма, например, падение АД и потеря сознания, но все остальные параметры (кожа, слизистые, дыхание и др.) не изменены;</li> <li>• отсутствие полисиндромности;</li> <li>• благоприятный прогноз</li> </ul>
Локализованные реакции Желудочно-кишечные поражения  Поражения других органов и систем	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рвота связана со спастической реакцией привратника при попадании пищевого аллергена в желудок;</li> <li>• коликообразные боли обусловлены спазмом гладкой мускулатуры кишечника, связанным с либерализацией медиаторов аллергии;</li> <li>• запоры, диарея;</li> <li>• аллергический энтероколит, гастроэнтероколит (боли в животе, метеоризм, жидкий стул, слабость, головная боль, головокружение);</li> <li>• аллергодерматозы (кожные высыпания, зудящие, различной локализации, приобретают стойкий характер и постоянно рецидивирующее течение)</li> </ul>
Органы дыхания, ЛОР-органы, глаза	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Респираторные (ринит, заложенность носа, затрудненное дыхание, отечность, чихание, зуд кожи вокруг носа), конъюнктивит;</li> <li>• бронхиальная астма, бронхиты, трахеиты</li> </ul>
Нервная система	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Слабость, головные боли, бессонница, невралгии, раздражительность, мигрень</li> </ul>
Гематологические нарушения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лейкоцитоз, гранулоцитопения, озноб, общая слабость;</li> <li>• тромбоцитопения, лихорадка, геморрагические высыпания на коже, боли в животе, при анализе мочи - наличие белка, лейкоцитов, единичных эритроцитов</li> </ul>
Сердечно-сосудистые	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гипотензия, аритмия;</li> <li>• диффузные и ограниченные васкулиты;</li> <li>• миокардиты</li> </ul>
Артралгии и артриты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Симптомы ревматоидного артрита</li> </ul>

## Клинические проявления пищевой аллергии\*

Таблица 13

Локализация	Клинические проявления
Системые	Анафилактический шок
ЖКТ	Срыгивание, тошнота, рвота, абдоминальные боли, метеоризм, диарея, запор, неустойчивый стул
Кожа	Крапивница (80%). Атопический дерматит
Респираторный тракт	Аллергический ринит. Атопическая БА
Редкие	Аллергическая гранулоцитопения и тромбоцитопения. Мигрень

\* А.С. Боткина. Пищевая аллергия у детей: современный взгляд на проблему // *Лечащий Врач*. 2012. № 6.

## Клинические проявления ПА в зависимости от возраста\*

Таблица 14

Ранний возраст	Дошкольно-школьный	Подростки
Кишечная колика Синдром мальабсорбации Энтероколит Стойкие опрелости Крапивница Атопический дерматит	Синдром циклической рвоты Орофарингеальный синдром Абдоминальные боли Крапивница Атопический дерматит Респираторная аллергия Анафилактический шок	Орофарингеальный синдром Афтозный стоматит Эозинофильный гастроэнтероколит синдром раздраженного кишечника Риноконъюнктивит Атопический дерматит Респираторная аллергия Анафилактический шок

## Диагностика

Диагностика пищевой аллергии представляет большие сложности в связи с отсутствием единых методических подходов и унифицированных методов диагностики пищевой непереносимости, выявляющих все механизмы развития реакций гиперчувствительности к пищевым продуктам.

Процесс диагностики состоит из трех этапов:

1. доказательства связи клинической реакции с определенными пищевыми продуктами;
2. дифференциации от других возможных причин реакции на пищу;
3. идентификации иммунологических механизмов реакции.

Принципы диагностики пищевой аллергии те же, что и для всех

остальных аллергических заболеваний, и основываются на определенной последовательности действий, включающей:

- аллергологический анамнез;
- кожные аллергические пробы;
- провокационные и элиминационные тесты;
- клинико-лабораторные методы «in vitro».

При пищевой аллергии сбор анамнеза жизни и болезни, семейного, фармакологического и пищевого требует особой тщательности.

При сборе пищевого анамнеза следует обращать пристальное внимание на сроки развития реакции после приема пищи, особенности течения клинических симптомов, длительность реакции. Важно учитывать, принимал ли пациент этот пищевой продукт ранее, как его переносил и т.д.

При сборе фармакологического анамнеза необходимо выявить степень переносимости всех групп медикаментов, которые больной когда-либо получал, как вводился препарат (внутрь или парентерально), в какой дозе, на какое введение препарата развилась реакция.

Необходимо также получить информацию о результатах проводимых клинико-лабораторных исследований, чтобы иметь представление о функциональном состоянии различных систем организма.

### **Кожные и провокационные тесты**

Кожные аллергические пробы обязательно следует проводить, однако их информативность и диагностическая ценность очевидны лишь при истинной ПА, протекающей по IgE-опосредованному механизму. При пищевой аллергии, протекающей по другим типам аллергических реакций (II, III, IV), кожные тесты с пищевыми аллергенами оказываются отрицательными. Не исключена также возможность получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Мнения о ценности кожных проб разноречивы. Главные причины кроются в недооценке роли неаллергической пищевой непереносимости, нестабильности многих пищевых аллергенов и большом перечне противопоказаний к проведению кожного тестирования (10, 44, 45).

**Противопоказаниями являются:**

- обострение основного заболевания;
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- туберкулез и ревматизм в период обострения;
- нервные и психические заболевания;
- болезни сердца, печени, почек в стадии декомпенсации;

- анафилактический шок в анамнезе;
- беременность;
- период лактации;
- дети до 3-летнего возраста;
- период лечения стероидными гормонами, бронхоспазмолитическими средствами, антигистаминными препаратами;
- период после острой аллергической реакции, так как в это время пробы могут оказаться отрицательными за счет истощения кожно-сенсibilизирующих антител.

**Достоверность кожных проб снижают следующие ошибки:**

1. ложноотрицательные результаты часто наблюдаются:

- при замедленных реакциях и хроническом прогрессирующем течении болезни;
- при недостаточной чувствительности кожи в силу патофизиологических особенностей;
- при десенсибилизации аллергеном из-за постоянного контакта с ним;
- при ранних стадиях сенсibilизации при наличии клинических проявлений;
- при использовании ряда нестойких пищевых аллергенов, особенно фруктовых.

2. ложноположительные результаты возможны:

- в случаях псевдоаллергических реакций на испытуемое вещество, когда оно выступает как либератор медиаторов;
- если вводимый препарат обладает раздражающими свойствами;
- в случаях недостаточной чистоты препаратов аллергенов, наличия в них примесей и других веществ, вызывающих аллергическую реакцию;
- при повышенной чувствительности кожи (механическое раздражение, крапивница, положительная контрольная реакция).

Провокационные тесты относят к наиболее достоверным методам диагностики. Учитывая, что эти тесты могут привести к развитию тяжелой системной реакции, их рекомендуется проводить только в условиях стационара. Очевидно также, что для безопасности больного целесообразно выполнение кожных проб после того, как будет проведено скрининг-обследование с использованием лабораторных методов аллергодиагностики.

**Лабораторные методы** аллергодиагностики «in vitro» применяются очень широко, так как имеют большие преимущества:

- дают возможность проводить исследования в раннем детском



возрасте;

– позволяют обследовать пациентов с высокой степенью сенсibilизации, при непрерывно рецидивирующем течении заболевания без периодов ремиссии, а также при невозможности отмены антигистаминных препаратов;

– способствуют выявлению поливалентной сенсibilизации, когда нет возможности провести тестирование «in vivo» сразу всеми предполагаемыми аллергенами в ограниченные сроки обследования;

– позволяют проводить исследование при резко измененной реактивности кожи;

– безопасны для больного, так как не вызывают дополнительной сенсibilизации;

– не имеют никаких противопоказаний для проведения.

К наиболее информативным методам «in vitro», позволяющим выявить пищевую аллергию, относятся:

– методы иммуноферментного анализа (ИФА) для определения общего иммуноглобулина E, специфических IgE- и IgG-антител;

– радиоаллергосорбентный тест (РАСТ) для определения специфических IgE;

– прямой и непрямой базофильный тест (Шелли).

Следует отметить важность выявления специфических IgE-антител при немедленных аллергических реакциях в сыворотке крови и IgE-АТ, фиксированных на базофилах. Однако в острый период АЗ они могут не выявляться. Не менее важно определение IgG-антител, особенно их некоторых субклассов (IgG4 и др.) как свободных, так и связанных с лейкоцитами и тромбоцитами при поздних АР, которые возникают через 8-72 часа после еды и «маскируются» под различными симптомами в виде кожных высыпаний (крапивница, отек Квинке, эритема), дисфункции ЖКТ, мигреней, депрессии, синдрома хронической усталости, болей в суставах, отеков и других нарушений (32, 34, 46).

Статистические исследования распространенности различных видов пищевой аллергии обнаружили важные отличия.

Аллергия немедленного IgE типа встречается у 2-8% детей с наиболее частой сенсibilизацией на аллергены 6 продуктов: коровьего молока, яиц, сои, арахиса, пшеницы, лесных орехов, и всего у 2% взрослых на аллергены 4 продуктов: арахиса, лесных орехов, рыбы и ракообразных (47).

Аллергия «скрытого» IgG типа диагностируется намного чаще, она выявляется более чем у 40% населения с сенсibilизацией к аллергенам

20-ти и более видов пищевых продуктов и пищевых добавок. Мужчины страдают IgE-зависимой аллергией в 2 раза чаще женщин, а IgG-аллергией, наоборот, женщины и дети – в 2 раза чаще мужчин (48).

Риск приобретения пищевой IgG-сенсibilизации зависит от пищевых пристрастий, генетической предрасположенности и структурной модификации антигенов употребляемых пищевых продуктов.

Таким образом, пищевая аллергия относится к группе atopических заболеваний, при которых организм отвечает на пищевые АЛ образованием реагинов — антител класса IgE, реже -IgG. Природа atopии комплексна, в ее развитии участвуют как генетические, так и внешнесредовые факторы. В основе atopии лежат нарушения иммунитета, при которых наблюдается дисбаланс между Th-1 и Th-2 клетками в сторону повышения активности последних, что и приводит к запуску аллергических механизмов (49).

Суммируя сказанное, становится очевидным, что каждый из рекомендуемых методов диагностики выполняет определенную роль в клинической практике для идентификации предполагаемых пищевых аллергенов. При этом история болезни, проявляемая форма пищевой аллергии являются основой любого диагноза, а результаты каждого теста должны интерпретироваться согласно клиническим проявлениям.

В последнее десятилетие методы «in vitro», в частности, ИФА, доказали свою надежность и клиническую значимость для диагностики аллергии и контроля эффективности проводимой терапии.

**Можно достоверно назвать ряд неоспоримых преимуществ ИФА-тестирования по сравнению с кожными тестами:**

1. ИФА выявляет только строго аллергенспецифические IgE-, IgG-, IgG<sub>4</sub>-антитела;
2. ИФА позволяет определять специфические АТ в таких низких концентрациях, которые лежат за порогом обнаружения их биологическими методами «in vivo»;
3. ИФА позволяет выявить специфические причинно-значимые пищевые аллергены широкого спектра (до 400 и более видов) у детей раннего возраста без риска осложнений, связанных с проведением кожного тестирования;
4. Метод ИФА стабилен, стандартизован, обладает высокой специфичностью и чувствительностью.

В своей работе мы использовали коммерческие отечественные ИФА-наборы для определения общего IgE («IgE-ИФА») и аллергенспецифических IgE-, IgG- и IgG<sub>4</sub>-антител, («IgE-АТ-ИФА», «IgG-

АТ-ИФА», «IgG4-АТ-ИФА») к широкому спектру тестируемых пищевых аллергенов (более 400 видов). Наборы производятся ООО НПО «Иммунотэкс», г. Ставрополь, Россия.

Удобство в постановке реакций, небольшие затраты времени, средств и отсутствие необходимости в дорогостоящем специальном оборудовании позволяют широко использовать указанные наборы ИФА в клинической практике.

Таким образом, современные методы диагностики позволяют существенно повысить эффективность выявления пищевой аллергии не только в период явных клинических проявлений, но и во время ремиссии. Очевидно и другое: диагностика пищевой аллергии необходима для повышения уровня здоровья населения, снижения вероятности прогрессирования аллергического процесса.

Весь приведенный материал обосновывает важность дальнейших научных исследований в плане выяснения смысла биологической функции аллергической реактивности в рамках как фундаментальной, так и прикладной аллергологии, что позволит по-новому оценить богатейший фактический материал последних десятилетий и наметить новые пути преодоления роста распространенности аллергических заболеваний и в частности пищевой аллергии (50).

## Литература:

1. Аллергические болезни. Диагностика и лечение / под редакцией Р. Паттерсона. - М.: Гэотар Мед., 2000. - с. 733.
2. Клиническая иммунология и аллергология / под редакцией Г. Лорора-младшего и соавт. - М.: Практика, 2000, - с. 806.
3. Новик Г.А. Пищевая аллергия у детей раннего возраста. Леч. врач. 2011, № 4, с. 54-60.
4. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей и подростков / Российский аллергологический журнал, 2006.-№3, - с. 44-52.
5. Лусс Л.В. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость / Российский аллергологический журнал, 2007.-№3, - с. 168-169.
6. Курбачева О.М. с соавт. Феномен перекрестной реактивности аллергенов и аллерген-специфическая иммунотерапия. Российский Аллергологический Журнал, №1 — 2010, с. 32-39.
7. Адаева-Янаева Х.А. Аллергия на мясо. Клинические случаи. Леч. Врач. №4, 2015, с. 10-14.
8. Ногаллер А.М. Пищевая аллергия и непереносимость пищевых продуктов: дифференциальная диагностика. Терапевтический архив, 2006, №2, с. 66-71.
9. Лусс Л.В. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость. В чем различие? –М.:Труды XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2011. – с. 183-207.
10. Лусс Л.В. Пищевая аллергия: проблемы диагностики и терапии. Леч. врач. - 2003, №3, - с. 12-20.
11. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. - М.: Медицина, 1985.-с. 176.
12. Балаболкин И.И. Современные технологии диагностики и лечения пищевой аллергии у детей и подростков. - М. Труды XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2011 — с. 40-53.
13. Богданова С.В. с соавт. Профилактика и прогнозирование пищевой аллергии у детей в антенатальном и постнатальном периодах. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2014, №1, с. 34-39.
14. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей и подростков Российской Аллергологический Журнал, № 3 — 2006г.
15. Yohansson S.G.O. Eтае. A revised nomemclature for allergy, An EAACY position statemen from EAACY nomenclature task force. Allergy, v56, 2001, p. 813-824.
16. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Под редакцией Р.М. Хаитова и соавт. – М., Литтерра, 2007, с. 504.
17. Хакимова Р.В. К вопросу о пищевой аллергии у детей. Практическая

медицина, 2009г, №3 (35) май, с.37-40.

18. Забелло С.Г. Аллергия к пищевым добавкам у больных с патологией желчного пузыря. Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2004, №2, с. 78-83.
19. Бержец В.М., Петрова Н.С. и соавт. Изучение аллергенов из овощей, фруктов и ягод. Журн. Микробиол. 2004, №2, - с. 56-60.
20. Ревякина В.А. Пищевая аллергия у детей. Современные аспекты. Российский Аллергологический журнал. - 2004, №2, - с. 71-77.
21. Ревякина В.А. Пищевая аллергия, гастроинтестинальные проявления. Леч. Врач., №4, 2013, с.13-16.
22. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. - М.: Фармарус Принт. - 1998. - с. 251.
23. Клиническая иммунология и аллергология. Учебное пособие / под редакцией А.В. Караулова. - М.: Мед. информ. агентство. - 2002.-с. 651.
24. Драник Г.Н, Клиническая иммунология и аллергология. - М.: Мед. информ. агентство. - 2003. - с. 604.
25. Митин Ю.А. Новые определения некоторых ключевых терминов аллергологии. Аллергология. - 2005, №3, - с. 57-61.
26. Ревякина В.А. Пищевая аллергия у детей. Современные аспекты. Российский Аллергологический журнал. - 2004, №2, - с. 56-60.
27. Барановский А.Ю., Назаренко Л.И., Райхельсон К.Л. Пищевая непереносимость. Учебно-методическое пособие, СПб., Диалект, 2006, с. 136.
28. Шумилов П.В. и соавт. Эозинофильные воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта и пищевая аллергия у детей. Вопросы современной педиатрии, 2007, 6, №4, с. 44-53.
29. Гущин И.С. Барьерные ткани – объект воздействия восстановительного противояллергического лечения. Вестник восстановительной медицины, 2007, №2, с. 4-9.
30. Гущин И.С. Аллергия: обновление представлений/Труды XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2011. – с. 115-139.
31. Гущин И.С. Преодоление аллергенами тканевого барьера – решающая форма предрасположения к аллергии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009, №1, с.8-13
32. Breiteneder H., Ebner Ch. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergenes. J. Allergy Clin. Immunol. - 2000, 106 (№1): 27-36.
33. Нестерова И.В., Швыдченко И.Н. Особенности строения и функционирования иммунной системы желудочно-кишечного тракта. Аллергология и иммунология. - 2002, том 3, №2, - с. 282-292.
34. Konig Bettina et al. Immunology, 2007, 122, №2, с. 239-246.
35. El-Khouly F, Zerois S.A, et al IgG and IgE avidity characteristics of peanut

- allergic individuals.-Pediats Allergy Immunol. 2007; 18(7): 607-613
36. Wang J, ZinJ. et al – Correlation of IgE/IgG4 milk epitopes and Affinity of milk-specific IgE antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy. J Allergy Clin.Immunol.2010; 125(3): 695-702
37. Ou Yang WX, You JY, et al Application of food allergens specific IgG antibody detection in chronic diarrreya in children. Zhongguo Dang Dai Ke Za Zhi, 2008, 10(1): 21-24
38. Кошкина И.А., Полтаева А.А. Terra Medica. Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал, 2014/№3, с.20-25.
39. Пищевая аллергия у детей. / Под ред. И.И. Балаболкина, В.А. Ревякиной/ 2010г, с.190.
40. Ревякина В.Н. Пищевая аллергия, гастероинтестинальные проявления. Леч. врач., 2013, №8, с.55-58.
41. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. - Минск: Высш. шк.- 1991.-с. 511.
42. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. - М.: Триада-Х, 1999. - с. 470.
43. Борисова И.В., Смирнова С.В. «Часто болеющие дети»: современный взгляд на проблему. Российский иммунологический журнал, 2008, т. 2 (11), №2-3, с. 211-212.
44. Клиническая иммунология и аллергология, том 2 / под редакцией Л. Йегера. - М.: Медицина, 1990. - с. 560.
45. Хаитов М.Р. Перекрестные аллергические реакции. Аспекты перекрестной реактивности, диагностики и лечения пищевой аллергии. Российский аллерг. журн. - 2004, №2. - с. 78-81.
46. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В. Иммунодиагностика: неиспользуемые возможности и достоверность получаемой информации. Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 1999, №1. - с. 8-14.
47. Чикина Е.Ю., Жирова С.Н., Гервасиева В.Б. Аллерген- специфический профиль IgE- и IgG-антител к белкам коровьего молока у больных с пищевой аллергией. Журн. микробиол. - 2003, №6. -с. 63-65.
48. Сидоров Е.П. с соавт. Выявление скрытой аллергии на продукты питания. Вестн. РУДН. Сер. Экол. и безопас. жизнедеят. 2014, №2, с. 85-88.
49. Сергеев Ю.В. Лечение пищевой аллергии. Леч. врач., 2006, №4, с. 33-39.
50. Гушин И.С. IgE-опосредованная гиперчувствительность как ответ на нарушение барьерной функции тканей. Иммунология, 2015, №1, с. 45-51.