

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

ПА не имеет общепринятого определения. Этим термином обозначают иммуноопосредованный ответ организма на пищевой продукт [1]. В Национальном руководстве Японии [2] ПА определена как «феномен, при котором у человека в ответ на прием пищевых продуктов возникают побочные реакции (симптомы на коже и слизистой оболочке, в пищеварительной, респираторной системах, анафилаксия), опосредованные иммунологическими механизмами». Согласно заключению экспертов Национального института аллергии и инфекционных заболеваний США [3], ПА — это неблагоприятные реакции, связанные со специфическим иммунным ответом организма на пищевые продукты.

Все определения включают несколько типов ПА в зависимости от иммунопатофизиологических механизмов их развития: IgE-зависимую, не-IgE-зависимую, или клеточно-опосредованную, а также смешанную форму иммунных реакций — не всегда (не только) IgE-зависимую (табл. 1.1) [1–4].

Таблица 1.1

Классификация пищевой аллергии в зависимости от клинико-патогенетических механизмов

Орган-мишень	IgE-опосредованный тип	Смешанный тип	Не-IgE-опосредованный тип
Гастроинтестинальный тракт	Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность	Эозинофильный гастроэнтероколит	Синдром энтероколита, индуцированный пищевыми протеинами
	Оральный аллергический синдром (ОАС)	—	Синдром проктоколита, индуцированный пищевыми протеинами
			Энтеропатия, индуцированная пищевыми протеинами
			Целиакия

Окончание табл. 1.1

Орган-мишень	IgE-опосредованный тип	Смешанный тип	Не-IgE-опосредованный тип
Кожа	Крапивница. Отек Квинке	АтД	Герпетический дерматит (ГД)
Респираторный тракт	Аллергический ринит	БА	Легочный гемосидероз, индуцированный пищей (синдром Гейнера)
Системная реакция	Анафилаксия	—	—

Неблагоприятные реакции на пищу, которые не опосредованы IgE, не считаются ПА. Примерами, по заключению американских экспертов, могут служить метаболические (непереносимость лактозы или недостаток ферментов в результате нарушения функции поджелудочной железы или печени); токсические реакции [например, скумброидоз — отравление скомбротоксином, или сигуатера — отравление токсином зараженных рифовых рыб (сигуатоксином)]; фармакологическое действие ряда активных веществ пищевых продуктов (например, гистамина — в вине, тирамина — в сыре, кофеина и теобромона — в кофе и чае) (рис. 1.1) [3].

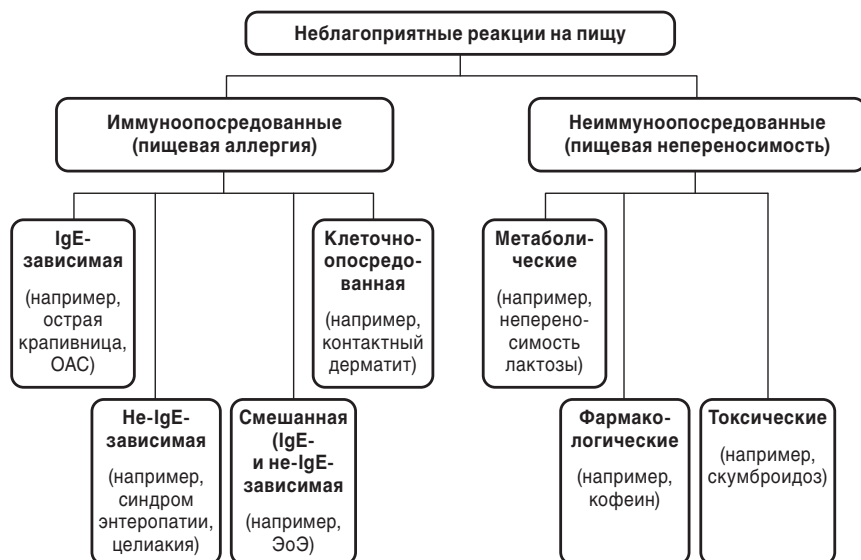


Рис. 1.1. Неблагоприятные реакции на пищу (NIAID, 2010) [3]

Как правило, IgE-опосредованная ПА характеризуется острым началом: обычно в интервале от нескольких минут до 2 ч у больного появляются кожные (крапивница, отек Квинке, обострение АТД/экземы), гастроинтестинальные (тошнота, рвота, диарея) и (или) респираторные симптомы. Эта категория включает также ОАС, который связан с употреблением сырых фруктов и овощей у людей, страдающих в основном аллергией на пыльцу.

В наиболее тяжелой форме IgE-опосредованная ПА проявляется как анафилаксия. Иногда последняя возникает только при условии сочетания приема пищи и физических упражнений — так называемая пищевая анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой.

Не-IgE-опосредованные реакции характеризуются отсроченным началом и длительными симптомами, обычно со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). К ним относят синдром проктоколита, индуцированный пищевыми протеинами (в литературе применяется также термин «аллергический проктоколит»), ГД, легочный гемосидероз (синдром Гейнера) и целиакию.

Смешанные расстройства патофизиологически включает IgE- и Т-клеточно-опосредованные болезни с хроническим рецидивирующим течением — так называемая эозинофильная гастроэнтеропатия, или гастроинтестинальный синдром, индуцированный пищевыми протеинами: эозинофильный гастроэнтероколит («аллергический гастроэнтероколит»), а также ЭоЭ [1, 3].

Патофизиология эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний изучена недостаточно; для них характерным является такой морфологический признак, как плотная эозинофильная инфильтрация различных слоев ЖКТ. ЭоЭ встречается сравнительно чаще, чем эозинофильный проктоколит и эозинофильный гастроэнтерит.

Первые сообщения об ЭоЭ появились в 90-е годы прошлого века. У большинства таких больных обнаруживают сенсибилизацию к пищевыми (или) даже ингаляционными аллергенам, однако, является ли это достоверной причиной заболеваний, неясно. Несмотря на четко сформированные диагностические критерии, российские врачи редко диагностируют в своей практике у больных ЭоЭ. Недостаточная осведомленность клиницистов (и прежде всего педиатров и гастроэнтерологов) становится причиной гиподиагностики других состояний (например, синдрома энтероколита/проктоколита, индуцированного пищевыми протеинами и т.п.). Эту группу потенциально серьезных, не-IgE-опосредованных гастроинтестинальных заболеваний чаще вызывают коровье молоко, соя, репе — другие продукты (рис, овсяная крупа, фрукты или овощи) [5, 6]. До сих пор точная распространенность данной патологии неизвестна. По данным

Y. Katz и соавт. [7], из 13 тыс. обследованных младенцев у 0,34% на первом году жизни отмечался энтероколит, индуцированный протеинами молока (это почти сопоставимо с 0,5% детей, страдающих IgE-опосредованной аллергией на белки коровьего молока).

В литературе опубликована отдельная классификация гастроинтестинальной формы ПА (табл. 1.2) [8].

Таблица 1.2

Классификация гастроинтестинальных синдромов пищевой аллергии

IgE-опосредованная ПА	Смешанная (не-IgE/IgE-опосредованная) ПА	Не-IgE-опосредованная ПА
Гастроинтестинальная реакция гиперчувствительности немедленно-го типа	Аллергический ЭоЭ	Синдром энтероколита, индуцированный пищевыми протеинами
	Аллергический эозинофильный гастрит	Аллергическая энтеропатия
ОАС	Аллергический эозинофильный гастроэнтероколит	Аллергический проктоколит

К группе смешанных заболеваний относят также АтД, при котором примерно у 35% детей со среднетяжелой или тяжелой формой болезни обнаруживают ПА [1–4].

Таким образом, первым шагом на пути установления правильного диагноза и выбора лечения ПА становится способность врача вовремя распознать патофизиологические механизмы, задействованные в ее развитии. Поскольку ПА представляет собой гетерогенную группу заболеваний, незнание данных механизмов и отсутствие результатов клинико-лабораторных исследований однозначно приведут к полному слиянию таких понятий, как ПА и, например, эозинофильный гастроинтестинальный синдром (табл. 1.1–1.3), что, в свою очередь, напрямую повлияет на исход лечения. Кроме того, следует четко отграничивать значение ранее распространенного термина «пищевая гиперчувствительность» от истинной IgE-опосредованной ПА. Напомним, что термин «пищевая гиперчувствительность» используется для описания любой неблагоприятной реакции на пищу [9].

По последним данным, пищевые расстройства, связанные с употреблением алкоголя и наркотических препаратов, составляют около 1,2%. Пищевая аверсия — еще одна распространенная причина таких расстройств. Так, в одном из недавних исследований родители 1090 детей при опросе сообщили, что в 51% случаев их ребенок избегал приема определенных продуктов питания, 23% указали, что дети ели избирательно, а 26% — что они вообще отказывались от новой пищи [10].

На данный момент, пожалуй, наиболее полно клинические проявления и механизмы развития ПА отражает классификация, разработанная в Японии (см. табл. 1.3) [2].

Таблица 1.3

Классификация пищевой аллергии, принятая в Японии (2011)

Клинический тип	Возрастная группа	Основные продукты	Развитие толерантности (ремиссии)	Вероятность развития анафилаксии	Механизмы развития ПА
Гастроинтестинальная аллергия новорожденных и детей раннего возраста	Новорожденные, дети раннего возраста	Коровье молоко (сухое молоко для младенцев), соя, рис	+	±	В основном не-IgE-опосредованный тип
АтД, ассоциированный с ПА*	Дети раннего возраста	Яйца, коровье молоко, пшеница, соя и др.	+ Во многих случаях	+	В основном IgE-опосредованный тип
Немедленный тип (крапивница, анафилаксия и т.д.)	Дети раннего возраста — взрослые	У младенцев и детей: яйца, коровье молоко, пшеница, гречиха, рыба и т.д. У школьников и взрослых: ракообразные, креветки, моллюски, рыба, пшеница, фрукты, гречка, арахис и т.д.	Яйца, коровье молоко, пшеница, соя и т.д.	++	IgE-опосредованный тип
Конкретный тип. Пищевая анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой	Дети школьного возраста, взрослые	Пшеница, креветки, кальмары и т.д.	±	+++	IgE-опосредованный тип
ОАС	Дети — взрослые	Фрукты, овощи и т.д.	±	+	

Примечание. * Иногда осложняется такими симптомами, как хроническая диарея, гипопротейнемия. Не всегда в развитии АтД у детей раннего возраста участвуют пищевые аллергены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Burks A., Tang M., Sicherer S. et al. ICON: Food allergy // J. Allergy Clin. Immunol. — 2012. — Vol. 129. — P. 906–920.
2. Urisu A., Ebisawa M., Mukoyama T. et al. Japanese guideline for food allergy // Allergol. Int. — 2011. — Vol. 60. — P. 221–236.
3. Boyce J., Assa'ad A., Burks A. et al. 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. — Vol. 126. — N 6. — Suppl. — P. S1–S58.
4. Sampson H., Aceves S., Bock A. et al. Food allergy: A practice parameter update — 2014 // J. Allergy Clin. Immunol. — 2014. — Vol. 134. — P. 1016–1025.
5. Motala C. Gastrointestinal syndromes in food allergy // Curr. Allergy Clin. Immunol. — 2008. — Vol. 21. — P. 76–79.
6. Dellon E., Gonsalves N., Hirano I. et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE) // Am. J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 108. — P. 679–692.
7. Katz Y., Goldberg M., Rajuan N. et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cows milk // J. Allergy Clin. Immunol. — 2011. — Vol. 127. — P. 647–653.
8. Lee B., Aw M., Chiang W. et al. Academy of Medicine, Singapore — Ministry of Health Clinical Practice Guidelines: management of food allergy // Singapore Med. J. — 2010. — Vol. 51. — P. 599–607.
9. Johansson S., Hourihane J., Bousquet J. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force // Allergy. — 2001. — Vol. 56. — P. 813–824.
10. Equit M., Pålme M., Becker N. et al. Eating problems in young children — a population-based study // Acta Paediatr. — 2013. — Vol. 102. — P. 149–155.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

2.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Диагноз ПА часто бывает неполным или неправильным (в том числе из-за кодирования болезни по МКБ), особенно если он основан только на жалобах пациентов. Ошибки в восприятии, как показывают исследования, могут привести человека к убеждению в наличии у него аллергической реакции на пищу. Так считают до 25% населения, однако фактическая распространенность ПА намного ниже и составляет по данным [1–3] среди взрослого населения 1,5–2% и у детей около 6–8%.

Чем объяснить такое несоответствие? Очевидно, имеют значение несколько факторов: как был поставлен диагноз ПА [самооценка; использование результатов кожных проб и/или определения уровня специфических IgE (sIgE), а также ДПППТ]; какие формы ПА учитывались в эпидемиологическом исследовании и т.п.

Сопоставление полученных данных затруднено также из-за нестандартизированных диагностических пищевых аллергенов, особенно без учета возраста пациента или паттерна сенсibilизации и т.п. С другой стороны, постановку диагноза болезни только на основании положительных результатов кожных проб и (или) определения уровня sIgE в сыворотке крови тоже следует признать неправильной. Известно, что сенсibilизация возможна при отсутствии как каких-либо жалоб на аллергию, так и ее клинических проявлений.

Постановка диагноза ПА должна основываться на совокупности анамнестических данных и результатов аллергологического обследования, включая проведение ДПППТ. К сожалению, из-за трудоемкости этого метода на практике врачи редко его используют (в РФ его применение в амбулаторных условиях противопоказано).

Правильно оценить заболеваемость ПА трудно из-за несоответствия должному дизайну исследований — отсутствуют результаты провокационных тестов. Между тем необходимость такого подхода под-

тверждают следующие данные: в исследовании, проведенном в США [1] (8203 участников), общая распространенность ПА по результатам определения sIgE антител на арахис, коровье молоко, яичный белок и креветки оценивалась в пределах 2,5%; после проведения ДПППТ диагноз подтверждался значительно реже (в 0,4% случаях — на молоко, в 0,2% — на яйца, в 1,3% — на арахис и в 1,0% — на креветки). Как следует из метаанализа (данные 6 исследований), в результате опроса выявлена распространенность ПА на фрукты и орехи в пределах 0,1–4,3%; на овощи — 0,1–1,4%, на пшеницу, сою и кунжут — <1%, т.е. оказалась меньше, чем при одновременном учете данных анамнеза и кожных проб [2]. Наиболее распространенными растительными продуктами, вызывающими ПА у проживающих в Евросоюзе (ЕС), были орехи (фундук и грецкий орех), арахис (семейство бобовых; земляной орех), фрукты (яблоки, персики и киви), затем овощи (морковь, помидоры, сельдерей), а из продуктов животного происхождения молоко, яйца, рыба и креветки [3].

В недавно проведенном метаанализе получены следующие данные о распространенности ПА на молоко, яйца, арахис, рыбу и морепродукты у детей и взрослых, проживающих в США и ЕС (табл. 2.1) [3].

Таблица 2.1

**Распространенность пищевой аллергии (%) у детей (до 16 лет)
и взрослых (старше 16 лет) в США и Евросоюзе**

Пищевой аллерген	Распространенность ПА, %			
	США		ЕС	
	Дети	Взрослые	Дети	Взрослые
Молоко	2,5	0,3	0,5–2	0,5
Яйца	1,5	0,2	0,5–2,5	0,5
Арахис	1,4	0,6	0–1,5	2,5
Орехи	1,1	0,5	0–7,3	Нет данных
Пшеница	0,4	0,3	0,5	>3
Соя	0,4	0,3	0–0,7	0,2–2,9
Рыба	0,1	0,4	0–0,5	0,5
Моллюски	0,1	2	0–0,5	1,4
Кунжут	0,1	0,1	0,1–0,9	<1
Фрукты/овощи	Нет данных	0,1–4,3	0,1–4,3, <0,5	0,4–3,5

Приведенные процентные показатели занижены, поскольку мета-анализ не в полной мере включает данные о ПА на овощи и фрукты. Это важно, если учесть, что в определенных географических регионах у взрослых довольно часто встречается такая аллергия (и не только в виде ОАС).

Исследования подтверждают, что коровье молоко является основной причиной аллергических реакций у детей в ЕС. Распространенность аллергии на коровье молоко у детей раннего возраста колеблется от 1,9 до 4,9% [1]. В целом прогноз для такой ПА хороший: 80–90% детей приобретают толерантность к коровьему молоку в возрасте до 3 лет [1, 4]. Однако аллергия к белкам молока может сохраняться до школьного возраста. В этом случае она связана с риском развития ряда аллергических заболеваний (БА, аллергический риноконъюнктивит, АтД) в более позднем возрасте или становится причиной других проявлений болезни (например, рецидивирующей абдоминальной боли) [4].

Известно, что эпидемиологические исследования, проведенные с использованием согласованных методов в разное время, являются наиболее информативными. Такой подход позволил установить, что в США распространенность ПА на арахис за период 1997–2008 гг. у детей увеличилась почти втрое (с 0,4 до 1,4%). В Китае заболеваемость детей ПА с 2003 по 2009 г. повысилась вдвое и составила около 8%, в Австралии за 1994–2005 гг. также достоверно возросла частота пищевой анафилаксии [3]; в основном она отмечалась у детей младше 4 лет и была связана с потреблением арахиса и орехов.

Географические и этнические особенности распространенности ПА ученые частично объясняют национальными традициями в приготовлении пищи. Так, аллергия на семена кунжута чаще встречается у жителей Израиля, на горчицу — у французов. Распространенность аллергии на моллюсков в Канаде составляет 0,5%, а в Сингапуре и на Филиппинах — 4%.

Нередко практикующие врачи интерпретируют АтД только как «дерматит, вызванный пищевыми продуктами». Поскольку это разные нозологические понятия (ПА может быть сопутствующей болезнью), не следует допускать ошибок при их шифровании по МКБ-10. Распространенность ПА среди детей с АтД составляет, по некоторым данным, 35–37%, причем тяжесть АтД напрямую связывают с наличием ПА у пациента [1–4].

Причиной неправильно установленного диагноза стали изменения в определении термина «пищевая аллергия», произошедшие в последнее время и способные привести к слиянию других неблагоприятных реакций на пищу (пищевой гиперчувствительности) и самой IgE-опосредованной ПА. В частности, появляется все больше данных об увеличении распространенности заболеваний, по клиническим про-

явлениям напоминающих ПА. Например, отмечаются гиподиагностика и незнание врачами такой патологии, как эозинофильный гастроинтестинальный синдром. Прежде всего это касается ЭоЭ — редкой патологии, связанной с хронической инфильтрацией эозинофилами пищевода; для ее диагностики требуется проведение биопсии. В этом случае, по данным [5], в Швеции из 1000 пациентов у 10 (1%) были обнаружены клиничко-морфологические критерии, подтверждающие диагноз ЭоЭ.

Таким образом, широкая распространенность ПА связана со многими факторами: отсутствием единых критериев диагностики болезни, различиями в клинических фенотипах ПА (в том числе для разных возрастных групп), неблагоприятными реакциями на пищевые продукты, ошибочно диагностируемыми как ПА, и т.п. Некоторые исследования свидетельствуют о расовых различиях в распространенности ПА.

Перечисленные данные подчеркивают необходимость использования оптимальных диагностических процедур для подтверждения диагноза ПА, особенно в детской клинической практике, поскольку ПА чаще страдают дети. Кроме того, умение распознать факторы риска и другие причины, участвующие в развитии толерантности или сенсибилизации к специфическим пищевым белкам у конкретного пациента, позволит врачу сформулировать правильную тактику профилактики ПА.

Недавно зарубежные ученые высказали предположение о «второй волне эпидемии аллергии» в мире, что вызвано увеличением распространенности ПА [2]. Разница в сроках появления «эпидемии» БА и аллергического ринита, с одной стороны, и ПА — с другой, позволила предположить ведущую роль различных факторов риска в их развитии [2, 6].

2.2. ФАКТОРЫ РИСКА

Факторы риска, играющие роль в развитии ПА, точно не установлены [3]. Несомненно, доза антигена, его структура, способ обработки продукта, источник первичной экспозиции (путь сенсибилизации) — весьма значимые факторы. Последние исследования [2, 3, 6, 7] указывают на полиморфизм генов и влияние окружающей среды: наследственные эпигеномные изменения в ответ на воздействие экологических факторов происходят быстро, что и объясняет рост с недавнего времени показателей распространенности ПА и других атопических заболеваний.

Хотя гены, непосредственно ответственные за ПА, пока не идентифицированы, в 2000 г. появилось первое сообщение о генетической предрасположенности аллергии на арахис [6]. Оказалось, что у монози-

готных близнецов риск наследуемости аллергии на арахис в 10 раз выше (81,6%), чем в общей популяции.

Мутацию гена филаггрина связывают с дефектом барьерной функции кожи и трансэпидермальной потерей воды при АтД, что, возможно, способствует повышению адсорбции аллергенов через кожу и сенсибилизации к пищевым аллергенам. Установлено, что у детей с АтД и пищевой сенсибилизацией мутация гена филаггрина является сильным предиктором развития в будущем БА. Даже при очевидной ремиссии БА персистирующее воспаление дыхательных путей может стать причиной появления респираторных симптомов после воздействия пищевых аллергенов [8]. Кроме того, у детей с сопутствующей БА наиболее высок риск развития тяжелой аллергической реакции, в частности, на белки коровьего молока и арахис. Текущее воспаление дыхательных путей (по результатам определения уровня окиси азота) у детей с аллергией на арахис сохраняется даже при клинически стабильно протекающей БА [8].

Однако у 619 младенцев, находящихся исключительно на грудном вскармливании [9], подтверждена сильно выраженная корреляция между тяжелой формой АтД и сенсибилизацией к отдельным продуктам (коровье молоко, арахис), но не с мутацией гена филаггрина. Возможно, такая сенсибилизация опосредуется антигенпрезентирующими клетками кожи.

Предположена наследуемость повышенного уровня пищевых sIgE-антител, однако мнения об этом допущении весьма противоречивы. В целом не ясна роль в развитии ПА наследственной отягощенности атопией (наличие таких заболеваний, как БА, аллергический ринит, АтД, пищевой гиперчувствительности/аллергии). Пока удалось лишь идентифицировать специфический ген, отвечающий за ЭоЭ (TSIP, eotaxin-3), однако необходимы клинические подтверждения [5].

Поскольку за последние 10 лет частота аллергии на арахис у детей увеличилась вдвое, следует учитывать также роль экологических факторов в развитии ПА. В частности, недостаток витамина D может влиять на барьерную функцию кишечника и иммунный ответ в ЖКТ. Кроме того, дефицит витамина D относят к диетологическим факторам риска (наряду со сроками введения прикорма ребенку).

Гипотеза о дефиците витамина D — одно из новых объяснений роста распространенности аллергических заболеваний в целом и ПА в частности. Предполагают, что витамин D влияет на уровень противомикробных пептидов — дефензинов и кателицидинов, продуцируемых кератиноцитами кожи при АтД: снижение их уровня у таких пациентов коррелирует с повышением распространенности ПА [10].

Вопрос о связи между продолжительностью грудного вскармливания, сроками введения прикорма и развитием аллергии долго вызывал споры. Грудное вскармливание однозначно полезно и способно снижать риск развития ПА, АтД и эпизодов свистящего дыхания у младенцев. По-видимому, факторы роста и цитокины, содержащиеся в грудном молоке, способствуют индукции иммунного ответа в слизистой оболочке ЖКТ и уменьшению абсорбции пищевых антигенов.

В нескольких проспективных исследованиях показано, что сроки введения прикорма никак не связаны с риском развития ПА; авторы других работ, напротив, считают, что позднее (в возрасте >6 мес) введение рыбы, молочных и других пищевых продуктов может увеличить такой риск [11–13]. Разъяснение этому противоречию дано в публикации финских ученых [12], которые в относительно большой когорте детей ($n=3781$) проанализировали влияние введения прикорма в соответствующие сроки на заболеваемость БА, аллергическим ринитом и АтД к 5 годам жизни. Математический анализ позволил доказать, что введение пшеницы, ржи, овса, ячменя, рыбы и яиц уменьшает риск развития у детей изучаемой патологии. Грудное вскармливание по-разному сказывалось на фенотипах БА: длительное его использование оказывало превентивное действие на развитие только неатопической формы БА.

Австралийским обществом клинической иммунологии и аллергологии рекомендовано введение всего объема продуктов, включая основные пищевые аллергены, в возрасте 4–6 мес, независимо от наличия в семейном анамнезе аллергических заболеваний или АтД у самого ребенка (www.allergy.org.au).

Если 10–15 лет назад врачи не рекомендовали вводить высокоаллергенные продукты младенцам (по принципу: пациент не употребляет аллерген, значит, его организм никогда не будет воспринимать его как чужеродный). Однако такой подход не способствовал снижению распространенности ПА — за последние 20 лет число больных, страдающих ПА, напротив, увеличилось почти вдвое. Недавно опубликованные рандомизированные исследования показали, что более правильным подходом является раннее введение в рацион питания высокоаллергенных продуктов. Так, если ребенку начать рано давать коровье молоко (в виде йогурта или сыра), он будет гораздо менее склонен к развитию аллергии на него. То же касается арахиса и яиц [13–19]. В исследовании G. DuToit и соавт. [20] достоверно подтверждена польза введения арахиса в рацион 8-месячного ребенка с целью профилактики развития ПА на арахис.

Поскольку пищевая сенсibilизация — основной фактор риска развития ПА, при подозрении на нее ребенку проводят аллергологическое

обследование: прик-тесты (кожные пробы) и (или) определение уровня sIgE-антител в крови.

Задачей некоторых исследований была идентификация факторов риска при ПА на арахис [13, 19, 20], куриные яйца [12, 14], коровье молоко [16, 18]. Так, G. DuToit и соавт. при аллергологическом обследовании 834 детей в возрасте 4–10 мес (прик-тесты и определение уровня sIgE) установили, что сенсибилизация к арахису (диаметр волдыря 1–4 мм) была связана с аллергией на яичный белок и тяжелой формой АтД [13]. Аналогичная корреляция наблюдалась с уровнем sIgE к арахису. По заключению авторов, аллергия на яйца и тяжелая экзема (АтД) — достоверные критерии идентификации детей группы высокого риска, у которых необходимо соблюдать все меры, направленные на профилактику тяжелых реакций на арахис.

Факторы риска развития аллергии на арахис продолжают обсуждаться. Путь сенсибилизации остается неясным: одни предполагают эпикутанный, другие — ингаляционный путь. Неизвестны также генетические особенности развития аллергии на арахис, которая отличается сильной наследуемостью; по аналогии с АтД в качестве одного из факторов рассматриваются мутации в гене филаггрина [1–4].

У младенцев куриные яйца являются второй по распространенности причиной ПА (после коровьего молока) [1–3]. Есть по крайней мере 2 популяционных исследования, посвященных изучению факторов риска, специфичных для развития аллергии на яйца [12, 14]. С целью изучения экологических и демографических факторов риска J. Koplin и соавт. провели исследование более чем у 5 тыс. детей в возрасте 1 года [14]. Диагноз аллергии на яйца был установлен на основании повышения уровня sIgE в сыворотке крови и последующего проведения ДПППТ. Авторы установили, что при наличии старших братьев и сестер, а также содержании в доме собаки риск развития аллергии на яйца уменьшался. По данным популяционного исследования с участием 5276 детей в возрасте 1 года [14], диаметр волдыря на яйца в пределах ≥ 4 мм или уровень sIgE $> 1,7$ кЕ/л были признаками, подтверждающими вероятность развития соответствующей ПА.

При изучении корреляции уровня sIgE к коровьему молоку с генетическим полиморфизмом — варианты CD14, STAT6, интерлейкин (IL)-13, IL10, SPINK5 и TSLP — с целью прогнозирования клинического течения ПА было установлено, что дети с уровнем sIgE < 6 кЕ/л и генотипом GG гена STAT6 достоверно раньше перерастали такую аллергию, чем дети с уровнем sIgE > 6 кЕ/мл и генотипом AA + AG ($p < 0,001$) [21].

Ряд экологических факторов, влияющих на рост в последнее время распространенности ПА, напрямую можно свести к гигиенической гипотезе — снижению микробной антигенной нагрузки на организм ребенка, однако убедительных данных о взаимосвязи такой гипотезы и механизмов развития ПА пока недостаточно. Норвежские ученые [22] привели наблюдение, в котором рождение ребенка с помощью кесарева сечения было связано с 7-кратным увеличением риска развития сенсibilизации на яйца, рыбу или орехи, а также ПА на молоко. В то же время Т. Maags и соавт. [23] в метаанализе (46 исследований) не обнаружили достоверной взаимосвязи различных факторов, влияющих на микробное воздействие (количество членов семьи, посещение детского сада, детские инфекции, прививки и использование антибиотиков), с развитием ПА.

Изменения образа жизни делают вполне возможным влияние химических соединений с противомикробными свойствами на микрофлору человека. Из соединений, способных вызывать эндокринные нарушения, только уровень триклозана, пропил-ибутилпарабенов в моче был достоверно связан с сенсibilизацией к ингаляционным и пищевым аллергенам, главным образом у мальчиков [24]. Иными словами, вероятность клинической ПА возрастает с увеличением воздействия перечисленных веществ.

Дополнительные долгосрочные исследования различных типов пробиотиков и схем лечения необходимы, чтобы доказать их роль в профилактике ПА и развитии толерантности при ней [25].

В литературе обсуждается также вопрос о географических различиях в распространенности ПА в мире. Несомненно важное значение имеют национальные особенности и методы приготовления пищи. Например, в Китае и США потребление на душу населения арахиса по существу одинаковое, однако в Китае практически не встречается аллергии на арахис. Дело в том, что китайцы едят преимущественно отварной или жареный арахис, а американцы — почти исключительно сухой жареный. Оказалось, что более высокая температура обжарки увеличивает аллергенность протеинов арахиса.

В странах, где потребление арахиса (следовательно, экологическое воздействие) высокое, а младенцы получают арахис регулярно, случаи ПА на него возникают реже (Азия, Африка). С потреблением нового продукта (например, с появлением киви на продовольственных рынках Европы в 80-е годы прошлого века) со временем происходит увеличение случаев ПА на него.

Большой интерес представляет изучение механизмов оральной толерантности при ПА [26]. В первую очередь сенсibilизация к пище-

вым аллергенам возникает при употреблении в пищу аллергенных продуктов (гастроинтестинальный путь); другой возможный путь — экспозиция (воздействие) низких доз пищевых аллергенов через кожу (эпикутанная сенсibilизация).

Известно, что раннее введение в рацион пищевого белка способствует развитию оральной толерантности к нему. По последним данным, основную роль в этом процессе играют антигенпрезентирующие клетки кожи, что приводит к формированию Th2-ответа и синтезу sIgE В-клетками. От баланса кожного и орального воздействия, а также времени сенсibilизации зависит, сформируется у ребенка толерантность или возникнет ПА [26].

Как правило, с ПА чаще встречаются педиатры — страдают ПА в основном дети; от возраста зависит также основной спектр пищевых аллергенов (у детей ПА вызывают такие широко распространенные продукты, как яйца, молоко, соя, арахис, у взрослых — пшеница, моллюски, орехи, арахис); ЭоЭ начинается чаще в детском возрасте и т.п.

Еще одна особенность ПА: более 50% летальных исходов при пищевой анафилаксии отмечается у детей и подростков [1–4]. Тяжесть анафилаксии на пищевые продукты зависит от многих факторов, включая генетические. Один из них — дефицит тромбоцит-активирующего фактора — гидролазы, или низкий уровень ангиотензинпревращающего фермента [26].

У больных БА, тяжелым аллергическим ринитом и АтД при приеме пищевого аллергена существует риск развития выраженного отека гортани и жизнеугрожающего бронхоспазма. Такие гастроинтестинальные симптомы, как тошнота, рвота, абдоминальная боль, возникающие после употребления аллергенного продукта, связаны с гипотензией и могут быть предвестниками тяжелой анафилаксии. Другие факторы риска, способствующие развитию пищевой анафилаксии: прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), холодных напитков, физическая нагрузка, инфекции. Бифазную анафилаксию на пищу (возникновение повторной тяжелой анафилаксии) нельзя предсказать; по данным литературы, она встречается в 1–23% случаев [1, 27]. На арахис повторная анафилаксия по степени тяжести может быть, по одним данным, схожа с 1-м эпизодом, а по другим — протекает более тяжело [26].

Факторы, при которых реже вводят адреналин в случае анафилаксии, — это возраст до 12 мес, такие триггеры, как молоко и яйца; а симптомы — боль в животе и (или) диарея [27]. Эти же факторы являются самыми распространенными причинами гиподиагностики анафилаксии.

Перечислим некоторые факторы риска развития анафилаксии, индуцированной пищей:

- 1) наличие БА (особенно плохо контролируемой);
- 2) предыдущие эпизоды анафилаксии в анамнезе, связанные с подозреваемым пищевым продуктом;
- 3) неспособность распознавать ранние симптомы анафилаксии;
- 4) задержка или отсутствие немедленного использования адреналина для купирования аллергической реакции [27].

Другие факторы, увеличивающие риск пищевой анафилаксии: возраст 10–35 лет; аллергия к арахису; сердечно-сосудистые заболевания; прием β -блокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, которые снижают терапевтическую эффективность адреналина, и т.п. Важно подчеркнуть особенность пищевой анафилаксии: летальный исход в 40–100% случаев наступал при приеме высокоаллергенного запрещенного продукта (в том числе контаминирующего пищу), вне дома (ресторан, кафе, детские дни рождения и т.п.) [1, 27].

Не меньшую опасность представляют лекарственные препараты и косметические средства, которые могут содержать пищевые аллергены в качестве вспомогательных веществ (наполнителей). Во многих странах принято законодательство по маркировке пищевых продуктов и лекарств; в списке 14 пищевых аллергенов, которые подлежат обязательной декларации. К потенциально аллергенным веществам природного или синтетического происхождения, которые следует указывать на этикетке лекарственных препаратов, относятся лизоцим, казеин, лактоза, альбумин, соя, пшеничный и кукурузный крахмал и т.п. [28]. Такая информация поможет больным ПА избежать аллергических реакций на сам препарат, а также заменить его другим, синтетическим средством, которое не вызовет нежелательной реакции.

ПА играет определенную роль в развитии ЭоЭ: у 90% таких пациентов обнаруживают сенсибилизацию к пищевым и ингаляционным аллергенам. Болезнь, как правило, носит семейный характер [29].

Зарубежные ученые отмечают высокую распространенность (различия достоверны) ПА и эозинофильных заболеваний ЖКТ у детей, перенесших трансплантацию печени ($\geq 8\%$), объясняя это повышением проницаемости слизистой оболочки ЖКТ в результате лечения такролимусом [30]. Чаще у таких детей отмечалась также аллергия на коровье молоко (60%), яйца (57%), арахис (47%); у многих из них обнаружена инфильтрация эозинофилами в нескольких сегментах пищевода или кишечника. По последним данным, прием циклоспорина А или такролимуса все же не объясняет развитие аллергии после трансплантации

печени — более значимую роль в этом процессе, как считают исследователи [30], могут играть молодой возраст пациентов и наследственная предрасположенность к atopическим болезням.

Последнее десятилетие обогатилось несколькими новыми открытиями в области трансфузионной медицины. В частности, иммунологически активные пищевые аллергены в донорской крови могут при трансфузии передаваться больному и, если он страдает аллергией на эти антигены, вызвать анафилаксию (пассивная сенсibilизация) [31]. Промывание тромбоцитов — весьма эффективный метод профилактики аллергических реакций на гемотрансфузии.

В развитии ПА следует учитывать так называемые ассоциированные факторы: прием препаратов, алкоголя, сопутствующие инфекции и т.п. В частности, прием НПВП способствует увеличению риска развития немедленной реакции у пациентов с пищевой анафилаксией, зависящей от физической нагрузки [1]. У некоторых больных аллергическая реакция проявляется только при сочетанном приеме НПВП с аллергенным продуктом. В ретроспективном исследовании, проведенном в Японии, самой частой причиной таких реакций оказалась пшеница [32]. Многие пациенты не подозревали о роли НПВП в развитии ПА, прежде чем им не провели провокационные тесты.

В заключение остановимся на нескольких основных гипотезах, объясняющих рост распространенности ПА (главным образом аллергии на арахис).

- **Роль гигиены:** воздействие инфекционных возбудителей в раннем возрасте, а также микробиоценоз кишечника могут влиять на переключение иммунной системы в сторону Th2-ответа. Улучшение гигиены приводит к меньшему микробному воздействию и увеличению распространенности atopических болезней.
- **Влияние диетических жиров:** снижение потребления n-3 (например, ω -3 жирных кислот) и увеличение употребления n-6 жирных кислот (например, растительных масел) приводит к более высокой продукции IgE через простагландин E2.
- **Антиоксидантная гипотеза:** антиоксиданты, содержащиеся в свежих фруктах и овощах (например, витамин С и β -каротины), оказывают протективное противовоспалительное действие. Питание, которое включает больше обработанных пищевых продуктов и меньше свежих, может повысить восприимчивость к аллергии.
- **Роль витамина D:** витамин D оказывает иммуномодулирующее действие. Предложенные, но недоказанные теории предполагают определенную роль дефицита (или избытка) витамина D в развитии аллергических заболеваний.

- **Гипотеза двойной экспозиции аллергена:** сенсибилизация к пищевым аллергенам чаще встречается у младенцев, если первоначально воздействие антигена происходит в низких дозах (вместо высоких) и через кожу (а не через ЖКТ).
- **Обработка пищи:** способы обработки могут влиять на аллергенность пищевых продуктов и соответственно на распространенность ПА. Так, температурная обработка арахиса и эмульгирование изменяют протеины арахисового масла таким образом, что они становятся для иммунной системы индукторами аллергических реакций; частота этого типа аллергии ниже в странах, где арахис не жарят.

Согласно другим гипотезам, энтеротоксины *Staphylococcus aureus* обычно вызывают загрязнение продуктов питания. Стафилококковые суперантигены также связаны с АД. В результате пероральный прием стафилококкового энтеротоксина В вместе с антигенами яиц или арахиса на модели мышей приводил к индукции Th2-ответа, а пероральный провокационный тест — к анафилаксии; нарушалась также экспрессия трансформирующего ростового фактора β (TGF β) и регуляторных Т-клеток (Treg); прием высоких доз антигена способствовал восстановлению толерантности [1, 26].

Поскольку окончательно не установлено, какие именно факторы риска участвуют в развитии ПА, более обоснованное принятие клинических решений и повышение эффективности терапии будут возможны в том случае, если врач хорошо осведомлен о свойствах каждого пищевого аллергена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sampson H., Aceves S., Bock A. et al. Food allergy: A practice parameter update — 2014 // J. Allergy Clin. Immunol. — 2014. — Vol. 134. — P. 1016–1025.
2. Prescott S., Allen K. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic // Pediatr. Allergy Immunol. — 2011. — Vol. 22. — P. 155–160.
3. Lack G. Update on risk factors for food allergy // J. Allergy Clin. Immunol. — 2012. — Vol. 129. — P. 1187–1197.
4. Fiocchi A., Schünemann H., Brozek A. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA): A summary report // J. Allergy Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 126. — P. 1119–1128.
5. Liacouras C., Furuta G., Hirano I. et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults // J. Allergy Clin. Immunol. — 2011. — Vol. 128. — P. 3–20.
6. Sicherer S., Furlong T., Maes H. et al. Genetics of peanut allergy: a twin study // J. Allergy Clin. Immunol. — 2000. — Vol. 106. — N 1. — Pt. 1. — P. 53–56.
7. Vickery B., Scurlock A., Jones S., Burks A. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy // J. Allergy Clin. Immunol. — 2011. — Vol. 127. — P. 576–584.

8. Flohr C., England K., Radulovic S. et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age // *Br. J. Dermatol.* — 2010. — Vol. 163. — P. 1333–1336.
9. Nwaru B., Takkinen H.-M., Niemelä O. et al. Timing of infant feeding in relation to childhood asthma and allergic diseases // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2013. — Vol. 131. — P. 78–86.
10. Benetti C., Piacentini G., Capristo C. et al. Microorganism-induced exacerbations in atopic dermatitis: a possible preventive role for vitamin D? // *Allergy Asthma Proc.* — 2015. — Vol. 36. — P. 19–25.
11. Duncan J., Sears M. Breastfeeding and allergies: time for a change in paradigm? // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 8. — P. 398–405.
12. Nwaru B., Sheikh A. Risk factors for the development of egg allergy: progress to date and future directions // *Allergy.* — 2012. — Vol. 67. — P. 1325–1326.
13. DuToit G., Roberts G., Sayre P. et al. Identifying infants at high risk of peanut allergy: The learning early about peanut allergy (LEAP) screening study // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2013. — Vol. 131. — P. 135–143.
14. Koplin J., Dharmage S., Ponsonby A.-L. et al. Environmental and demographic risk factors for egg allergy in a population-based study of infants // *Allergy.* — 2012. — Vol. 67. — P. 1415–1422.
15. Bird J., Lack G., Perry T. Clinical Management of Food Allergy // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2015. — Vol. 3. — P. 1–11.
16. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Макарова С.Г. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: Практические рекомендации. — М., 2014. — С. 47.
17. Venter C., Brown T., Shah N. et al. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy — a UK primary care practical guide // *Clin. Transl. Allergy.* — 2013. — Vol. 3. — P. 23.
18. Koletzko S., Niggemann B., Arato A. et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2012. — Vol. 55. — P. 221–229.
19. Fleischer D., Sicherer S., Greenhawt M. et al. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2015. — Vol. 136. — P. 258–261.
20. Du Toit G., Roberts G., Sayre P. et al. LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — Vol. 372. — P. 803–813.
21. Yavuz S., Buyuktiryaki B., Sahiner U. et al. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2013. — Vol. 110. — P. 284–289.
22. Eggesbo M., Botten G., Stigum H. et al. Cesarean delivery and cow milk allergy/intolerance // *Allergy.* — 2005. — Vol. 60. — P. 1172–1173.
23. Marrs T., Bruce K., Logan K. et al. Is there an association between microbial exposure and food allergy? A systematic review // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2013. — Vol. 24. — P. 311–320.

24. Savage J., Matsui E., Wood R., Keet C. Urinary levels of triclosan and parabens are associated with aeroallergen and food sensitization // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2012. — Vol. 130. — P. 453–460.
25. Pace F., Pace M., Quartarone G. Probiotics in digestive diseases: focus on *Lactobacillus GG* // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* — 2015. — Vol. 61. — P. 273–292.
26. Vickery B., Scurlock A., Jones S., Burks A. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2011. — Vol. 127. — P. 576–584.
27. Simons F., Ebisawa M., Sanchez-Borges M. et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines // *World Allergy Organ. J.* — 2015. — Vol. 28. — P. 32.
28. Berasategui A., Villarejo B., Sánchez C. et al. Potential hypersensitivity due to the food or food additive content of medicinal products in Spain // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* — 2011. — Vol. 21. — P. 496–506.
29. Rothenberg M. Molecular, genetic, and cellular bases for treating eosinophilic esophagitis // *Gastroenterology.* — 2015. — Vol. 148. — P. 1143–1157.
30. Wisniewski J., Lieberman J., Nowak-Węgrzyn A. et al. De novo food sensitization and eosinophilic gastrointestinal disease in children post-liver transplantation // *Clin. Transplant.* — 2012. — Vol. 13. — P. 111.
31. Hirayama F. Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment // *Br. J. Haematol.* — 2013. — Vol. 160. — P. 434–444.
32. Urisu A., Ebisawa M., Mukoyama T. et al. Japanese guideline for food allergy // *Allergol. Int.* — 2011. — Vol. 60. — P. 221–236.