

Пищевая аллергия у детей: современные аспекты патогенеза и подходы к терапии и профилактике

И.И. Балаболкин

ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Food allergy in children: modern aspects of pathogenesis and approaches to therapy and prophylaxis

I.I. Balabolkin

Scientific centre of health of children RAMS, Moscow

Аннотация

В статье представлены распространенность, этиологическая структура пищевой аллергии, современный взгляд на механизмы ее развития с освещением вопроса участия в ее патогенезе генетических факторов и иммунной системы, представлены клинико-иммунологические варианты пищевой аллергии. Освещены также вопросы, касающиеся диагностики, диетотерапии, фармакотерапии, иммунотерапии и профилактики пищевой аллергии у детей и формирования пищевой толерантности.

Ключевые слова

Пищевая аллергия у детей, распространенность, этиологическая структура, современные аспекты патогенеза, пищевая толерантность, клинико-иммунологические варианты, диагностика, лечение и профилактика пищевой аллергии.

Пищевая аллергия является одной из наиболее важных проблем в детской аллергологии. Значительная распространенность пищевой аллергии, наличие определенных диагностических проблем в раннем выявлении и различные подходы к лечению и профилактике пищевой аллергии у детей среди педиатров и аллергологов объясняет пристальное внимание исследователей к этой проблеме.

Распространенность и этиологическая структура пищевой аллергии у детей

За последнее десятилетие отмечается увеличение распространенности пищевой аллергии у

Summary

In article are presented prevalence, etiology of food allergy, modern insight on its mechanisms of development with elucidation of question of taking part in its pathogenesis of genetic factors and immune system. Clinic-immunologic variants of food allergy are presented. The questions concerning of diagnosis, dietotherapy, pharmacotherapy and prophylaxis of food allergy in children also are elucidated.

Keywords

Food allergy in children, prevalence, etiology structure, modern aspects of pathogenesis, food tolerance, clinic-immunologic variants, diagnosis, pharmacotherapy, prophylaxis.

детей. По данным метанализа 51 публикации распространность пищевой аллергии к 5 продуктам (коровье молоко, яйца, арахис, рыба и ракообразные) составляет в детском возрасте 12% [1].

Распространенность пищевой аллергии в экономически развитых странах среди детей раннего возраста составляет 6-8%, среди подростков, - 2-4%. При исследовании распространности пищевой аллергии с учетом данных анамнеза, кожного тестирования с пищевыми аллергенами и определения специфических IgE она составляет 3% [2].

В Дании на основании аллергологического обследования 1749 детей аллергия к коровьему

молоку была выявлена у 2,2%, при этом у 54% детей была диагностирована IgE-опосредуемая и 46% не IgE-опосредуемая пищевая аллергия [3].

Частота аллергии к куриному белку у детей первых 2 лет жизни составляет 1,6% и большинство выявленных аллергических реакций на куриное яйцо были IgE-опосредованными [4].

В настоящее время известны более 170 пищевых продуктов, способных вызвать развитие аллергических реакций и заболеваний. Аллергической активностью в пищевых продуктах обладают белки, гликопротеиды, реже полипептиды. Наибольшей аллергенной активностью обладают куриное яйцо и коровье молоко [5]. Коровье молоко, яйцо, арахис, соя, орехи, пшеница, морепродукты и рыба относятся к числу продуктов, наиболее часто вызывающих развитие аллергических реакций у детей. В детском возрасте пищевая аллергия нередко вызывается такими продуктами как шоколад, какао, цитрусовые, земляника и клубника, мед, мясо птиц и животных, пищевые злаки.

Морепродукты, - ракообразные (креветки, крабы, лобстеры, раки) и моллюски (гребешки, кальмары, устрицы, мидии, осьминоги) обладают выраженной аллергизирующей способностью. Сенсибилизация к ракообразным и моллюскам может быть причиной развития тяжелых системных аллергических реакций вплоть до анафилактического шока. Аллергия на морепродукты чаще возникает у жителей приморских стран, для которых характерно высокое потребление рыбы, моллюсков и ракообразных.

Частота развития аллергических реакций к пищевым продуктам варьирует с возрастом детей. Аллергия к белкам коровьего молока выявляется у 2,5% детей раннего возраста, к куриному яйцу – у 1,3%, арахису – у 0,8%, лесному ореху – у 0,2%, рыбе – у 0,1%, морепродуктам – у 0,1% детей [6].

У подростков развитие пищевой аллергии связано с сенсибилизацией к продуктам растительного происхождения у 40%, животного происхождения у 11%, животного и растительного происхождения у 49%. Наиболее частой причиной развития пищевой аллергии у подростков является сенсибилизация к экзотическим фруктам (74%), рыбе и морепродуктам (38%), шоколаду (37%), куриному яйцу и мясу (33%), орехам (32%), коровьему молоку (29%), овощам (22%) и фруктам семейства розоцветных (21%). У 82% подростков манифестация проявлений пищевой аллергии отмечена в раннем возрасте [21].

Пищевой аллергии у детей нередко сопутствует сенсибилизация к аллергенам домашней пыли, *Dermatophagoides pteronyssinus*, пыльцевым и лекарственным аллергенам.

Развитие перекрестных реакций к пищевым аллергенам

У детей возможно возникновение перекрестных реакций к различным пищевым продуктам и аллергенам другого происхождения (пыльцевым, эпидермальным и другим). Развитие перекрестных аллергических реакций связано со сходством антигенных детерминант у родственных групп пищевых продуктов, у пищевых и лекарственных аллергенов. У растений различных ботанических групп выделены сходные по строению группы белков, что обуславливает широкий спектр перекрестного реагирования на продукты растительного происхождения и возникновение перекрестных аллергических реакций на пищевые и пыльцевые аллергены. Аллергенные белки, которые вызывают обширную перекрестную реакцию, называют паналлергенами. Из растительных аллергенов к ним относят Bet v 1 (аллерген пыльцы березы), профилины, белки-неспецифические переносчики липидов.

Белки-неспецифические переносчики липидов входят в семейство проламинов, они вовлечены в транспорт фосфолипидов через мембраны, обладают выраженной перекрестной реактивностью. К ним относятся аллергены яблока, персика, абрикоса, сливы, вишни, винограда, лесного ореха. Феномен перекрестной пищевой и пыльцевой аллергии обнаруживается при *оральном аллергическом синдроме*. Bet v 1 может являться первоначальным сенсибилизирующим аллергеном во многих случаях аллергии на пыльцу и пищевые продукты растительного происхождения.

Профилины являются низкомолекулярными белками, они впервые были обнаружены в пыльце березы (Bet v 2), в последующем выделен профилин арахиса, сои, сельдерея, груши. Сенсибилизированные к Bet v 2 пациенты реагируют с гомологичными белками яблока, груши, картофеля, сельдерея, лесного ореха, томатов, семян тыквы. Одной из причин перекрестной реактивности к различным овощам с аллергией на пыльцу является присутствие профилина и в пыльце, и в пище растительного происхождения. Возникновение сенсибилизации в профилину вызывает оральный аллергический синдром, при котором у больных, имеющих сенси-

билизацию к ингаляционным пыльцевым аллергенам, отмечается возникновение оральных и фарингеальных симптомов после употребления свежих фруктов и овощей.

Наличие сходных аллергенных детерминант в белках пищевых продуктов имеет существенное значение для больных с пищевой аллергией и поллинозом в связи с тем, что у этих пациентов возможно развитие перекрестных аллергических реакций.

Пыльца полыни вызывает перекрестные реакции на банан, дыню, авокадо; пыльца сложноцветных – на семечки подсолнечника, халву, арбуз, дыню, артишоки, эстрагон, цикорий. Пищевые злаки способствуют возникновению перекрестных реакций с пылью злаковых трав.

Паналлергенами животного происхождения являются тропомиозин моллюсков и членистоногих, парвальбумин, обуславливающий перекрестные реакции на все виды рыбы. Тропомиозин вызывает развитие перекрестных аллергических реакций на аллергены клещей домашней пыли и таракана и такие пищевые продукты, как креветки, крабы, моллюски. Выявление сенсибилизации к паналлергенам и проведение алергодиагностики к отдельным аллергенам влияет на выбор терапии. При проведении индивидуальной диагностики появляется возможность точного подбора больных для алергоспецифической иммунотерапии.

Обнаружение чувствительности к одному из паналлергенов помогает интерпретировать результаты кожного тестирования и серологических исследований, в частности, при перекрестной аллергии. В свою очередь выявление истинного сенсибилизирующего аллергена определяет проведение специфической иммунотерапии. Гиперчувствительность к клещам домашней пыли может быть обусловлена сенсибилизацией не к основным аллергенам клещей, а к белку тропомиозину.

Перекрестная аллергия между пищевыми и пыльцевыми аллергенами имеет место у 52% подростков с пищевой аллергией. Наиболее часто она выявлялась между аллергенами экзотических фруктов, овощей, орехов, фруктов семейства розоцветных и пыльцы березы. Возникновение орального аллергического синдрома в сезон цветения причиннозначимых растений было отмечено у 70% больных с перекрестной аллергией между пищевыми и пыльцевыми аллергенами [21].

Влияние генетических факторов на развитие пищевой аллергии

На развитие пищевой аллергии у детей существенное влияние оказывают генетические факторы. Ассоциированные с пищевой сенсибилизацией атопический дерматит, дермореспираторный синдром, крапивница, ангиоотек, ряд гастроинтестинальных расстройств могут рассматриваться как мультифакториальные заболевания, возникновение которых определяется взаимодействием средовых и генетических факторов [7].

Наследственное предрасположение к аллергическим реакциям и заболеваниям в семье способствует более раннему развитию пищевой аллергии. Полиморфизм клинических проявлений ее обусловлен участием в формировании ассоциированных с пищевой сенсибилизацией многих генов, что подтверждается проводимым клинико-генетическим анализом. Отягощение наследственности аллергическими реакциями и заболеваниями выявляется у 89,9% детей с пищевой аллергией, тогда как в группе здоровых детей оно составляет только 19% [8]. Ассоциируемые с пищевой сенсибилизацией кожные, респираторные и некоторые гастроинтестинальные проявления аллергии являются атопическими по своей природе.

Термин «атопия» был впервые использован А.Ф. Соса (1931) и Р.А. Cooke (1947) для обозначения группы аллергических синдромов, ассоциированных с семейным предрасположением к развитию аллергии.

Основой для иммунологической концепции атопии послужила иммунологическая классификация аллергических реакций [Gell P.G.H., Coombs R.R.A., 1964] и последующее открытие IgE [Ishizaka K., Ishizaka T., 1966; Johansson S.C.O., Bennich H., 1967]. В 1975 году D.G. Marsh определил атопию как врожденную склонность к IgE опосредуемым реакциям при экспозиции к небольшим дозам аллергенов. В 1977 году Pepys J. и Davis R.J. обозначили атопию как повышенную чувствительность организма к обычным аллергенам, выявляемую с помощью кожных и серологических тестов и не связанную с какими-либо клиническими проявлениями аллергии.

В настоящее время атопию рассматривают как врожденную склонность к гиперпродукции общего и специфических IgE, выявляемых в периферической крови, или кожными пробами с аллергенами. Атопия, как правило, ассоциируется с развитием аллергических реакций и бо-

лезней, протекающих по немедленному типу [7]. Наиболее высокий уровень общего IgE обнаруживается у детей с атопическим дерматитом и дермореспираторным синдромом, вызванным пищевой сенсибилизацией [9].

Гены, предрасполагающие к развитию атопии, из-за изменения последовательности структурных компонентов содержат полиморфизмы (варианты), которые изменяют их функцию. При атопии эти изменения в ДНК значительно нарушают функционирование гена или его экспрессию. Пути формирования чувствительности генов к атопии различны. Они могут предрасполагать к развитию атопии в целом или влиять на специфические IgE-ответы на экзогенные аллергены. Они могут также усиливать аллергическое воспаление через изменение продукции провоспалительных цитокинов. Несколько генов, контролирующих уровень IgE и участвующих в развитии аллергического воспаления, содержит локус 5q 23-31, здесь картированы гены, кодирующие синтез IL-3, IL-4, IL-5, IL-12, IL-13, а также глюкокортикостероидный и β 2-адренергический рецепторы. Полиморфизм гена C-33T выявляет ассоциацию увеличенного синтеза IL-4 с уровнем общего IgE в российской популяции пациентов с респираторными проявлениями атопии [10]. В настоящее время важным фактором предрасположенности к атопии считают ген, кодирующий бета-цепь высокоаффинного рецептора I типа для IgE (Fc ϵ R1), расположенного в хромосоме 11q12-13. Полагают, что молекулярные варианты Fc ϵ R1 могут способствовать развитию атопии путем повышения экскреции тучными клетками медиаторов аллергического воспаления или активации экспрессии IL-4 и IL-13 [11]. Значительным является вклад генетических факторов в детерминацию уровня общего IgE; полагают, что наследование этого признака имеет полигенную структуру [12].

Детям, страдающим атопическими заболеваниями, в развитии которых принимает участие пищевая аллергия, свойственна поливалентная сенсибилизация, маркером которой является HLA-антиген B12 [13]. Общий маркер предрасположенности к атопии (HLA антиген B12) связан с более ранним началом заболевания. Манифестация клинических проявлений атопии у детей с фенотипом B12 отмечается на 2-2,5 года раньше, а риск развития у них заболевания в 2,5 раза больше, чем у детей с другими HLA-фенотипами.

Гены, способствующие развитию болезни, могут быть идентифицированы либо путем

процесса, известного как позиционное клонирование, которое основано на обнаружении связи болезни и генетических маркеров известной хромосомной локализации, - либо исследованием генов-«кандидатов», участвующих в механизме развития заболевания, их роль может быть оценена определением полиморфизма соответствующих генов и тестирования их для выявления ассоциации с болезнью.

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

Изучение генов-«кандидатов» позволяет установить из связи с атопией и атопическим дерматитом, ассоциированным с пищевой аллергией [7].

Проведение геномных исследований дает возможность идентифицировать участки генома, с которыми связано развитие атопического дерматита, ассоциированного с пищевой сенсибилизацией [14,15,16,17].

Проведение генетических исследований может способствовать более раннему выделению детей группы риска по развитию пищевой аллергии, раннее проведение у них профилактических мероприятий может способствовать в свою очередь снижению аллергической заболеваемости. Генетические исследования могут явиться основой для разработки новых подходов к лечению аллергических болезней [18].

Участие иммунной системы в патогенезе пищевой аллергии у детей и ее клинико-патогенетические варианты

Возникновение пищевой аллергии у детей является следствием снижения толерантности к пищевым антигенам, связанного со снижением барьерной функции желудочно-кишечного тракта и продукции секреторного иммуноглобулина А.

Развивающиеся при экспозиции с пищевыми антигенами аллергические реакции могут иметь в своей основе различный иммунопатологический механизм. В настоящее время выделяют четыре клинико-иммунологических варианта пищевой аллергии: IgE-опосредуемый, не IgE-опосредованный, опосредованный как IgE, так и не-IgE-механизмами и клеточно-опосредованный механизм пищевой аллергии [1].

IgE-опосредованная пищевая аллергия – наиболее часто встречающийся клинико-патогенетический вариант пищевой аллергии у детей.

Развитие данной IgE-опосредованной пищевой аллергии рассматривается как следствие дисбаланса Th2- и Th1-лимфоцитов с преобладанием Th2-клеточного ответа с активацией синтеза IL-4, IL-5, IL-13 и недостаточностью Th1-иммунного ответа, проявляемого снижением продукции IFN- γ . Синтезируемые при экспозиции с пищевыми аллергенами специфические IgE-антитела фиксируются на клетках-мишенях (тучных клетках, базофилах). При повторном поступлении в сенсibilизированный организм причиннозначимых аллергенов последние взаимодействуют с фиксированными на поверхности клеток-мишеней специфическими IgE. Последующее выделение тучными клетками и базофилами преформированных и синтезируемых *de novo* липидных медиаторов, вовлечение в аллергический процесс эозинофилов и экскреция Th2-клетками провоспалительных цитокинов (IL-3, IL-5, IL-8, TNF α), воздействие на ткани шокового органа указанных медиаторов и вызывает развитие аллергического воспаления и манифестацию проявлений пищевой аллергии [7].

В развитии IgE-опосредованных аллергических реакций существенно значение дендритных клеток. В стенке слизистой оболочки дыхательных путей и тонкой кишки дендритные клетки образуют плотную сеть, прилегающую к эпителиальному слою. Дендритные клетки поглощают аллерген и затем мигрируют в лимфатические узлы, где осуществляют презентацию антигена непосредственно T-лимфоцитам. Выделяя IL-13, дендритные клетки 2 типа направляют дифференциацию T-лимфоцитов в Th2-клетки [19].

Атопический дерматит является наиболее частым проявлением пищевой аллергии. Значение пищевой аллергии в развитии атопического дерматита подтверждается у 87% больных этим заболеванием детей [20].

Практически у всех больных атопическим дерматитом детей раннего возраста пищевая аллергия является IgE-опосредуемой. У детей более старших возрастных групп и подростков частота выявления причиннозначимой в развитии атопического дерматита IgE-опосредуемой пищевой аллергии снижается [21].

Острая крапивница является обычным клиническим проявлением IgE-опосредованной пищевой аллергии, но не является наиболее частой причиной ее возникновения и сравнительно редко является причиной развития хронической крапивницы [22,23].

Ангиоотек как проявление пищевой аллергии чаще возникает в сочетании с крапивницей и обычно является IgE-опосредованным. Ангиоотек в области гортани является неотложным состоянием, требующим госпитализации. Острая крапивница и ангиоотек являются частыми проявлениями анафилаксии.

IgE-опосредованная аллергическая реакция лежит в основе вызванного приемом пищевых продуктов анафилактического шока. Известны случаи анафилактического шока после употребления коровьего молока, яиц, рыбы, арахиса, ракообразных.

Синдром оральной аллергии, проявляемый возникновением зуда в области губ, языка, неба, с ангиоотеком в области гортани или без него после экспозиции к пищевым продуктам, чаще растительного происхождения, имеет в своей основе IgE-опосредованный механизм развития. Его манифестация чаще отмечается у больных поллинозом.

Обострение атопической бронхиальной астмы может быть связано с IgE-опосредованной пищевой аллергией. В таких случаях отмечается возникновение приступов бронхиальной астмы по типу аллергической реакции немедленного типа после приема пищевых продуктов, но изолированный вариант бронхиальной астмы, ассоциированный только с пищевой аллергией, встречается сравнительно редко.

Гастроинтестинальная аллергия имеет в своей основе IgE-опосредованный механизм развития. При ней гастроинтестинальные симптомы обычно возникают после приема пищи или через несколько часов, обычно это рассматривается как проявление анафилаксии [24]. Среди гастроинтестинальных проявлений наиболее часто отмечаются реакции в виде внезапной острой рвоты.

Синдром энтероколита, вызываемый пищевым белком, является IgE-опосредуемым расстройством, обычно возникающим у детей первых 2 лет жизни в виде хронически протекающей тошноты, диареи и плохой прибавки массы тела [25]. Повторный прием продукта после проведенной элиминации его может привести к развитию этого синдрома в виде тошноты, рвоты и обезвоживания. Белок коровьего молока и соевого белка является наиболее частыми причинами возникновения синдрома энтероколита, вызываемого пищевым белком. Его развитие также может вызвать рис, овес и другие пищевые злаки.

Течение пищевой аллергии у 59% подростков сопровождается гиперпродукцией IgE, наиболее

лее выраженной у пациентов с поливалентной сенсibilизацией.

Не-IgE-опосредованная пищевая аллергия. Пищевая белковая энтеропатия чаще встречается у детей до 3 месяцев, находящихся на искусственном вскармливании и реже на грудном вскармливании, возникает на аллергены, в частности белки коровьего молока, проникающие в организм ребенка с молоком матери. При не-IgE-опосредованных энтеропатиях через 1-3 часа после употребления пищи, содержащей причиннозначимые аллергены, отмечается повторная рвота, диарея, в последующем при сохраняющемся поступлении аллергена с пищей, формируется синдром мальабсорбции, у 15% детей вследствие гиповолемии наблюдается гипотензия, выявляется в периферической крови эозинофилия, отмечается увеличение секреции TNF- α [25].

Аллергическая энтеропатия протекает как клеточно-опосредованная реакция. При копрологическом исследовании у таких больных выявляют эритроциты, нейтрофилы, эозинофилы.

При исследовании биоптатов слизистой оболочки тощей кишки обнаруживают признаки воспалительного процесса (отек, геморагии); в собственной пластинке выявляют лимфоциты, тучные клетки и плазматические клетки, содержащие IgM и IgA, у ряда больных обнаруживают частичную атрофию ворсинок. Указанные симптомы исчезают через 72 часа после элиминации аллергена [26]. Эффективно применение смесей на основе гидролизатов казеиновой фракции коровьего молока и аминокислотных смесей.

Аллергический проктоколит в основе своей имеет не-IgE-опосредуемый механизм развития. Заболевание возникает на 2-8 неделе жизни детей, вскармливаемых молочными и соевыми смесями, причиннозначимые аллергены могут передаваться и через молоко матери. Заболевание проявляется прожилками крови в стуле, отеком слизистой оболочки толстой кишки, инфильтрацией эпителия и собственной пластинки эозинофилами.

Синдром Хайнера – редко встречающееся заболевание у детей младшего возраста, вызываемое употреблением коровьего молока и характеризуемое хроническими или рецидивирующими слабо выраженными респираторными симптомами, ассоциируемыми с возникновением инфильтратов в легких, симптомами со стороны верхних дыхательных путей, нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, плохой

прибавкой массы тела, возникновением железодефицитной анемии. Полагают, что синдром Хайнера обусловлен не-IgE-опосредованными иммунными реакциями. У больных этим синдромом часто выявляют в периферической крови эозинофилию, недостаточность железа. Предполагается участие клеточных и иммунокомплексных реакций в его патогенезе, приводящих к развитию альвеолярного васкулита. В тяжелых случаях болезни альвеолярное кровотечение может привести к развитию гемосидероза. Элиминация из питания ребенка коровьего молока способствует уменьшению симптомов болезни в течение нескольких дней и устранению легочных инфильтратов в течение нескольких недель [27].

IgE-опосредованные и не-IgE-опосредованные проявления пищевой аллергии. К ним относятся аллергический эозинофильный эзофагит и аллергический эозинофильный гастроэнтерит. Наиболее часто причиннозначимыми в их развитии являются аллергены коровьего молока, куриного яйца, пшеницы, сои. Положительные кожные пробы с пищевыми аллергенами и специфические IgE к ним выявляются у половины больных. При морфологическом исследовании биоптата слизистой выявляют инфильтрацию эозинофилами слизистой оболочки желудка и/или стенок кишечника, гиперплазию базальной зоны, увеличение ворсинок, также у больных отмечается эозинофилия периферической крови.

Аллергический эозинофильный эзофагит клинически характеризуется возникновением тошноты, дисфагии, рвоты и боли в эпигастриальной области, наиболее стойкие у больных с поливалентной сенсibilизацией.

Аллергический эозинофильный гастроэнтерит может возникнуть в любом возрасте. Это заболевание проявляется клинической картиной пилоростеноза с возникновением болей в животе, тошноты, рвоты, диареи, появления крови в стуле, снижением массы тела, развитием железодефицитной анемии, гипоальбуминемии, появлением периферических отеков.

Клеточно-опосредованная пищевая аллергия. *Аллергический контактный дерматит* проявляется в виде экземы, вызываемой клеточно-опосредованными аллергическими реакциями на гаптены химического происхождения, которые используются в качестве пищевых добавок или являются естественным компонентом в некоторых пищевых продуктах, таких, например, как манго [28]. Считается доказан-

ным участие гиперчувствительности замедленного типа в развитии хронической фазы атопического дерматита у детей [29].

У подростков пищевая аллергия клинически характеризуется развитием атопического дерматита (74%), орального аллергического синдрома (29%), бронхиальной астмы (25%), ангиоотека (23%), генерализованной крапивницы (16%), мигрени (2%). По сравнению с детьми у подростков отмечено более частое развитие генерализованной крапивницы и ангиоотека [21].

Пищевые реакции неиммунного происхождения

Истинную пищевую аллергию, имеющую в своей основе иммунный механизм развития, следует дифференцировать от пищевых реакций неиммунных (псевдоаллергических), которые сходны по клиническим проявлениям с истинной пищевой аллергией, но не имеют иммунного механизма развития [30]. Развитие псевдоаллергических пищевых реакций может быть связано с поступлением с пищей гистамина, пищевых добавок, красителей (тартразина, эритрозина, рубина, амаранта, красной кошенили), консервантов (бензойной кислоты, бензоатов, сульфитов, нитритов, ацетилсалициловой кислоты), глютаматов, используемых для усиления вкуса и ароматов. Указанные соединения могут вызывать неспецифическую либерацию преформированных медиаторов и усиливать синтез и секрецию синтезируемых *de novo* липидных медиаторов, активировать комплемент по альтернативному пути и быть причиной развития псевдоаллергических реакций. Следует также учитывать, что тартразин, как гаптен, может индуцировать синтез к нему IgE-антител. При реакциях на пищу неиммунного происхождения аллергологическое обследование обычно дает отрицательные результаты. Следует иметь в виду, что развитие реакций неиммунного происхождения может отмечаться и у отдельных больных истинной пищевой аллергией.

Диагностика пищевой аллергии у детей

Диагностика пищевой аллергии базируется на оценке данных аллергологического анамнеза, клинического обследования, кожного тестирования с аллергенами, определения уровня специфических IgE в сыворотке крови, оценке эффективности элиминационной диеты, результатов провокационных тестов.

Аллергологический анамнез позволяет выявить связь возникших аллергических проявле-

ний у ребенка с питанием матери во время беременности и кормления грудью, с характером вскармливания в раннем возрасте и последующие годы жизни. Причинная значимость пищевых продуктов в развитии аллергии устанавливается на результатах аллергологического обследования. Положительный результат прик-тестов и скарификационных кожных проб регистрируется у половины больных пищевой аллергией. Несколько выше результат их при постановке кожных проб с аллергенами коровьего молока и куриного яйца.

Определение специфических IgE в сыворотке крови проводится в случаях, когда постановка кожных проб невозможна. Выявление у больных специфических IgE с использованием методов ИФА, MAST, ImmunoCAP и/или положительных прик-тестов указывает на наличие сенсибилизации у ребенка и текущего IgE-опосредуемого иммунологического процесса. Наиболее информативным для выявления специфических IgE-антител к пищевым аллергенам является ImmunoCAP (Phabia, Швеция). ImmunoCAP – иммунофлуоресцентный метод, дающий возможность измерять низкие концентрации циркулирующих в сыворотке крови IgE. В таблице 1 приведена оценка показателей тест системы ImmunoCAP.

Для детей раннего возраста клинически значимыми являются более низкие уровни специфических IgE. Высокий уровень специфических IgE на момент постановки диагноза дает основание полагать более длительный период сохранения пищевой аллергии.

В случае необходимости уточнения диагноза могут быть использованы элиминационно-провокационный тест, открытая пищевая провокационная проба, двойное слепое плацебо контролируемое исследование с пищевыми продуктами. Провокационные пробы с пищевыми аллергенами пациентам проводятся в условиях стационара. Определение специфических IgG и IgG4 в целях диагностики пищевой аллергии в настоящее время не рекомендуется использовать из-за малой информативности данного теста [1].

Диетотерапия детей с пищевой аллергией

Проведение диетотерапии у детей с пищевой аллергией предусматривает элиминацию из питания причиннозначимых в ее развитии пищевых продуктов. При обострении аллергического процесса проводится исключение из питания высокоаллергенных и перекрестно-реагирую-

Таблица 1. Оценка показателей тест системы ImmunoCAP

Класс реакции	Результат KU/I	Специфические IgE (интерпретация)
0 -	0,00-0,34	Отсутствует сенсibilизация
I (+/-)	0,35-0,69	Слабая сенсibilизация. Клиническая значимость маловероятна.
II (+)	0,7-3,49	Слабая сенсibilизация. Клиническая значимость возможна.
III (++)	3,5-17,5	Умеренная сенсibilизация. Клиническая значимость вероятна.
IV (+++)	17,5-50,0	Сильная сенсibilизация. Клиническая значимость очень вероятна.
V (++++)	50-100	Очень сильная сенсibilизация. Клиническая значимость очень вероятна.
VI (+++++)	>100	Очень сильная сенсibilизация. Клиническая значимость практически абсолютна.

щих пищевых продуктов и осуществление замены исключенных продуктов переносимыми продуктами или лечебными смесями. По достижении клинической ремиссии болезни питательный рацион может быть расширен за счет ранее исключенных продуктов в случае достижения толерантности к ним.

Диетотерапии принадлежит важная роль в лечении пищевой аллергии у детей первого года жизни. Всемирной аллергологической организацией (WAO) представлены следующие рекомендации по диетотерапии пищевой аллергии у детей первого года жизни:

- Исключение из питания ребенка продуктов, вызывавших развитие аллергических реакций;
- Элиминация из питания матери продуктов, вызвавших развитие аллергической реакции у ребенка, находящегося на грудном вскармливании;
- Вскармливание находящихся на искусственном вскармливании детей с аллергией к белкам коровьего молока смесями на основе высокогидролизированных белков, а в тяжелых случаях пищевой аллергии, - использование смесей на основе аминокислот;
- Детям с тяжелыми аллергическими реакциями на пищевые белки, а также с сопутствующей энтеропатией и мальабсорбцией, назначают смеси на основе высокогидролизированных белков, не содержащие лактозу и включающие среднецепочечные триглицериды;
- В случаях пищевой аллергии, не сопровождающейся нарушениями пищеварения и всасывания в кишечнике, рекомендуется назначение продуктов с выраженными гипоаллергенными свойствами на основе высокогидролизированных белков или смеси аминокислот [5].

Для вскармливания детей с аллергией к белкам коровьего молока используют лечебные смеси на основе высокогидролизированных белков молочной сыворотки (Альфаре, Нутрилак Пептиди СЦТ, Нутрилон пепти Аллергия, Нутрилон Пепти Гастро, Фрисопеп, Пентамен Юнион, Пептикейт), смеси на основе гидролизованного казеина (Нутрамиген 1, Нутрамиген 2, Pregestimil, Фрисопеп) и аминокислотные смеси (Неокейт LCP, Нутрилон аминокислоты, Неокейт Эдванс). Лечебная смесь Пентамен Юниор используется у детей старше года. Аминокислотная смесь Неокейт Эдванс применяется у детей старше года. При аллергии к белкам коровьего молока указанные лечебные смеси назначаются минимум в течение 6 месяцев или до достижения возраста 9-12 месяцев [31]. Аминокислотные смеси являются оптимальными для детей с аллергией к белкам коровьего молока в случае непереносимости лечебных смесей на основе глубокого гидролиза белка, у детей с тяжелыми кожно-интестинальными проявлениями пищевой аллергии. Применение высокогидролизированных и аминокислотных смесей у детей с аллергией к белкам коровьего молока способствует купированию острых аллергических проявлений аллергии и достижению ремиссии болезни.

Смеси на основе соевого белка при хорошей их переносимости могут быть вариантом питания для детей старше 6 месяцев, плохо переносящих смеси на основе гидролиза белка.

При достижении хорошего эффекта от проводимой терапии детям с IgE-опосредованной пищевой аллергией введение ранее исключенного продукта можно осуществлять при отрицательном результате определения специфических IgE в сыворотке крови к этому продукту. При

сохранении IgE-сенсibilизации соблюдение режима элиминационной диеты продлевается.

Вопрос о расширении состава гипоаллергенного рациона у детей с не-IgE-опосредованной пищевой аллергией при отсутствии тяжелых аллергических реакций может быть решен на основании проведения открытой провокационной пробы. Детям с пищевой аллергией прикорм вводится в возрасте не ранее 5 месяцев и не позже 6 месяцев. У детей с пищевой аллергией старше года осуществляется элиминация из питания причиннозначимых в развитии болезни пищевых продуктов.

Фармакотерапия детей с пищевой аллергией

При манифестации клинических проявлений пищевой аллергии проводится фармакотерапия, направленная на устранение возникших ее проявлений. Обычно она включает применение антигистаминных препаратов нового поколения (при всех клинических формах пищевой аллергии), топических глюкокортикостероидов (при атопическом и контактном дерматите), системных глюкокортикостероидов (при распространенной крапивнице, ангиоотеке, тяжелом атопическом дерматите, анафилактическом шоке), кромонов (при гастроинтестинальной аллергии), анти-IgE-терапию (при тяжелой поливалентной пищевой аллергии), пробиотиков и пребиотиков (при выявлении дисбиотических нарушений в кишечнике).

В случаях доказанной IgE-опосредованной пищевой аллергии с ограниченным спектром пищевой сенсibilизации и выявлением перекрестных аллергических реакций с пыльцевыми аллергенами эффективной может быть аллергенспецифическая иммунотерапия [32]. Наиболее оптимальным подходом к лечению пищевой аллергии в современных условиях является сочетанное проведение диет- и фармакотерапии.

Профилактика пищевой аллергии у детей

Профилактика пищевой аллергии возможна на ранних этапах ее формирования на основе выявления детей с высоким риском развития аллергии и реализации индивидуально составленных профилактических программ. Формирование пищевой толерантности начинается во внутриутробном периоде и происходит в последующем на протяжении всей жизни человека.

Становлению пищевой толерантности способствует колонизация кишечного тракта комменсальными бактериями, стимулирующими созревание и развитие Th1-иммунного ответа,

повышение функциональной активности регуляторных Т-лимфоцитов и снижение Th2-ответа. Нарушение колонизации кишечника у детей первого года жизни может быть вызвано кесаревым сечением, антибиотикотерапией, искусственным вскармливанием.

Грудное вскармливание способствует адекватной колонизации кишечника с преобладанием бифидобактерий у детей первых двух лет жизни. Грудное молоко стимулирует рост бифидобактерий и лактобацилл, способствует оптимальной колонизации кишечника на первом году жизни [7]. Пробиотики (*B.lactis*, *Lactobacillus*) стимулируют активность IgA секретирующих клеток. Обеспечение адекватной колонизации кишечника первых двух лет жизни способствует развитию пищевой толерантности.

Для формирования пищевой толерантности необходим контакт с аллергеном в период так называемого критического окна (первые 4-6 месяцев жизни). При грудном вскармливании в молоке матери присутствует небольшое количество белка коровьего молока, который содержится в ее пищевом рационе, что способствует формированию пищевой толерантности. У детей, находящихся на искусственном вскармливании роль толерогенных пептидов могут выполнять пептиды умеренно гидролизованной детской молочной смеси.

Первичная профилактика атопии и пищевой аллергии в частности направлена на предупреждение IgE-опосредуемой сенсibilизации через формирование толерантности к аллергенам. Для проведения первичной профилактики аллергических реакций и болезней Европейская ассоциация аллергологов и Всемирная организация здравоохранения считают важным знание ведущих причин развития атопии, выделение групп детей высокого риска по ее возникновению, отсроченное введение продуктов с высокой аллергенной активностью, в том числе коровьего молока, в питание детей с наследственной предрасположенностью к развитию атопических болезней; устранение контактов с неблагоприятными факторами окружающей среды и среди них прежде всего с табачным дымом.

Первичная профилактика ставит целью предотвращение ранних контактов с аллергеном и формирование у него пищевой толерантности. Эта цель достижима при максимально длительном (не менее 4-6 месяцев) грудном вскармливании. Дискуссионным является вопрос о необходимости соблюдения гипоаллергенного режима матерью во время беременности и

на протяжении грудного вскармливания. Такой подход к питанию матери с ограничением употребления высокоаллергенных продуктов целесообразен в случаях выраженного отягощения наследственности аллергическими заболеваниями [20]. В то же время ряд исследователей считают, что указанные ограничения в питании матерей являются малоэффективными в плане профилактики аллергии у детей.

Вторичная профилактика направлена на предупреждение нарастания возникшей IgE-сенситизации и развития аллергических заболеваний [33]. У детей первого года жизни с сенситизацией к белкам коровьего молока, находящихся на искусственном вскармливании, применение гипоаллергенных смесей может предотвратить развитие аллергического заболевания [31,34,35,36,37]. К таким смесям относятся смеси на основе частично (умеренно) гидролизованного белка: Беллакт, Микамилк Люкс ГА, НАН гипоаллергенный 1 (дополнительно содержит полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) и бифидобактерии), НАН гипоаллергенный 2 (дополнительно содержит ПНЖК + бифидобактерии), Нутрилак гипоаллергенный 1 (дополнительно содержит ПНЖК и олигосахариды), Нутрилак гипоаллергенный 2 (дополнительно содержит ПНЖК и олигосахариды), Нутрилон гипоаллергенный 1 (дополнительно содержит ПНЖК и олигоса-

хариды), Нутрилон гипоаллергенный 2 (дополнительно содержит ПНЖК и олигосахариды), Селия ГА, Фрисолак ГА 1 (дополнительно содержит ПНЖК и олигосахариды), Фрисолак 2 (дополнительно содержит ПНЖК и олигосахариды), Хумана ГА 1 (дополнительно содержит ПНЖК), Хумана ГА 2 (дополнительно содержит олигосахариды), Хумана ГА 3 (дополнительно содержит олигосахариды), Хипп ГА 1 (дополнительно содержит бифидобактерии), Хипп ГА 2, Энфамил гипоаллергенный Комфорт. Полагают, что входящие в состав ряда гипоаллергенных смесей ПНЖК способствуют формированию пищевой толерантности. Снижению аллергической заболеваемости способствует повышение уровня здоровья детей в целом и реализация программ, направленных на оздоровление окружающей среды.

Таким образом, пищевая аллергия оказывает существенное влияние на формирование аллергической патологии у детей. Ее развитие определяется воздействием генетических факторов и изменениями в системе врожденного и приобретенного иммунитета. Пищевой аллергии у детей свойственен полиморфизм клинических проявлений. Повышение эффективности лечения пищевой аллергии у детей может быть достигнуто на основе раннего выявления ее, оптимизации диетотерапии, фармакотерапии и иммунотерапии.

Литература

1. Bramem A.M., Lukacs S.L. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics*, 2009; 124 (6): 1549-1556.
2. Rona R.J., Keil T., Summers C. et.al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120 (3): 638-646.
3. Host A., Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990; 45 (8): 587-596.
4. Eggesbo M., Halvorsen R., Magnus P. Prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy* 2001; 56 (5): 403-404.
5. World Allergy Organization. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (Dracma) guidelines. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010; 21 (suppl.21): 1-125.
6. Sampson H.A. Food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (suppl.): 540-547.
7. Пищевая аллергия у детей / Под редакцией И.И. Балаболкина, В.А. Ревякиной. М: Издательство «Династия», 2010: 190 с.
8. Атопический дерматит у детей. Руководство для врачей. Под ред. Н.Г. Короткого. – Тверь: ООО «Издательство «Трида», 2003: 238 с.
9. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. М. Медицина, 1999: 240 с.
10. Казначеев В.А., Гервазиев Ю.В., Гервазиева В.Б. Частота встречаемости полиморфизма (С-33Т) в промоторе гена IL-4 у больных атопической бронхиальной астмой. *Астма*, 2005: 1-2 (6): 18-22.
11. Hummelshoy T., Bodtger U., Datta P. et.al. Association between an interleukin 13 promoter polymorphism and atopy. *Eur. J. Immunogenet.* 2003; v. 30; №5, p. 355-359.
12. Sandford A.J., Shirakawa T., Monfatt M. Location of atopy and B subunit of high affinity IgE receptor (FcμR1) on chromosome 11q. *Lancet.* 1993; v.341: 332-334.
13. Яздовский В.В., Балаболкин И.И. HLA-маркеры полиаллергии при атопических заболеваниях у детей. *Иммунология* 2000; 1: 36-38.
14. Lee Y., et.al. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat.Genet.* 2000; 26: 460-463.
15. Cookson W.O., et.al. Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. *Nat.Genet.* 2001; 27: 372-379.
16. Bradley M. et.al. Susceptibility loci for atopic dermatitis on chromosomes 3, 13, 15, 17 and 18 in Swedish population. *Hum. Molec. Genet.*, 2002; 11: 1539-1548.

17. Haagerup A. et.al. Atopic dermatitis: a total genome-scan for susceptibility genes. *Acta Derm. Immunol.* 2004; 84: 346-352.
18. Cookson W.O., et.al. Genetic aspects of atopic allergy. In.: 30 years with IgE Copenhagen, Munksgaard. Int. Publishers, Norre Sodade 1998: 13-18.
19. Verkovich S.T., Ratie A., Upham J.W. Role of dendritic cells in pathogenesis of allergy. *Allergy Clin. Immunol. Int.* 2006; 1: 27-31.
20. Мачарадзе Д.Ш. Атопический дерматит у детей. – М. – Тверь: ООО Издательство «Триада», 2005, - 288 с.
21. Соснина О.Б., Балаболкин И.И., Ботвиньева В.В., Филянская Е.Г. Клинические и иммунные проявления пищевой аллергии у подростков. *Рос. педиатр. журнал* 2008; №3: 14-17.
22. Burks W. Skin manifestations of food allergy. *Pediatrics*, 2003; 111 (6, pt 3): 1617-1624.
23. Балаболкин И.И., Филин В.А., Образцов А.С. Крапивница и отек Квинке. В кн.: Лечение аллергических болезней у детей / под ред. И.И. Балаболкина. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008: 352 с.
24. Sicherer S.H. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics* 2003; 111 (6, pt 3): 1609-1616.
25. Лаврова Т.Е., Ревякина В.А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии. В кн. Пищевая аллергия у детей / Под ред. И.И. Балаболкина, В.А. Ревякиной. М. Изд. «Династия» 2010: 61-70.
26. Rothenberg M.E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 11-28.
27. A.W. Burks Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (6 suppl.): 1-58.
28. Amado A., Jacob S.F. Contact dermatitis caused by foods. *Actas dermatosifiliogr.* 2007; 98 (7): 452-458.
29. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. Минск, «Высшая школа», 1991: 513 с.
30. Лусс Л.В. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость: терминология, классификация, проблемы диагностики и терапия. Учебное пособие. М.: Фармарус Принт, 2005: 60 с.
31. Макарова С.Г., Боровик Т.Э., Балаболкин И.И., Дарчия С.Н. Современные позиции поэтапной диетотерапии при пищевой аллергии у детей грудного возраста. *Педиатрия*, 2010; 89 (4): 82-93.
32. Балаболкин И.И., Беляева Е.В., Соснина О.Б., Ксензова Л.Д., Ларькова И.А. Эффективность аллергенспецифической иммунотерапии при поллинозах у подростков. *Рос. аллергологический журнал* 2013; №1: 47-52.
33. Атопический дерматит. Руководство для врачей / Под ред. Ю.В. Сергеева. М.: Медицина для всех, 2002: 183 с.
34. Ревякина В.А., Гамалева А.В., Бакрадзе М.Д. Проблема профилактики пищевой аллергии у детей. *Детский доктор*, 2001; 4: 48-50.
35. Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Степина Н.А. и др. Оценка эффективности применения гипоаллергенной смеси, обогащенной пребиотиками для профилактики атопического дерматита. *Вопросы совр. педиатрии* 2010; 9, №1: 37-43.
36. Alexander D., Cabana M. Partially hydrolyzed infant formula and reduced risk atopic dermatitis: a meta-analysis. *JPG-N*, 2010; 50 (4): 356-359.
37. Боровик Т.Э., Семенова Н.Н., Звонкова Н.Г. и др. Эффективность гипоаллергенной смеси в первичной профилактике аллергии к белкам коровьего молока из группы высокого риска по развитию атопических заболеваний. *Вопросы современной педиатрии* 2012; т.11, № 2: 14-21.

Сведения об авторах:

Балаболкин Иван Иванович, член-корреспондент РАМН, профессор, главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии. Москва, ФГБУ «НЦЗД» РАМН. Ломоносовский проспект, 2/62. E-mail: allnczd@mail.ru

Поступила 4.09.2013 г.