

И. В. Борисова
С. В. Смирнова



ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ



Красноярск, 2011

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ СЕВЕРА СО РАМН

ХАКАССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.Ф. КАТАНОВА

КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. проф. В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО

И. В. Борисова, С. В. Смирнова

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ

Красноярск
2011

УДК 616–056.3 : 616–053.2
ББК 52.5 + 57.33
Б 82

Борисова И.В. Пищевая аллергия у детей / И.В. Борисова, С.В. Смирнова. – Красноярск: Изд-во КрасГМУ, 2011. – 150 с., рис.29, табл.11.
ISBN 978-5-904140-21-2

Монография посвящена важнейшей проблеме клинической аллергологии – пищевой аллергии. Представлены современные данные об особенностях этиологической структуры пищевой аллергии, патогенеза, клинической картины и диагностики заболевания. Привлечено внимание к многообразию клинических проявлений болезни, включая нетипичные проявления пищевой аллергии.

Дана подробная характеристика перекрестных аллергических реакций на пищевые продукты. Изложены возможности диагностики пищевой аллергии на современном этапе, подходы к проведению элиминационных и провокационных тестов у детей. Рассмотрены основные принципы разгрузочно-диетической терапии у детей и тактика назначения элиминационных диет.

Издание рассчитано на аллергологов-иммунологов, педиатров, пульмонологов, врачей других специальностей. Монография может быть использована при обучении студентов медицинских вузов, врачей-интернов, клинических ординаторов и аспирантов.

Рецензент:

профессор кафедры клинической иммунологии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, д.м.н., профессор Куртасова Л.М.

Утверждено к печати Ученым советом
Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера СО
РАМН (Протокол №9 от 28 ноября 2011)

© И.В. Борисова, С.В. Смирнова
© НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, 2011
© ХГУ им Н.Ф. Катанова, 2011
© КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, 2011

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ПРЕДИСЛОВИЕ.....	6
Глава I. ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ.....	8
I.1 Основные определения и классификация пищевой аллергии	8
I.2. Распространенность пищевой аллергии.....	13
Глава II. ЭТИОЛОГИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ	17
II.1. Факторы риска развития пищевой аллергии	17
II.2. Аллергены наиболее распространенных пищевых продуктов	19
II.3. Этиологическая структура пищевой аллергии	29
II.3.1. Особенности пищевой аллергии у детей в зависимости от этнической принадлежности	35
II.3.2. Сочетание пищевой аллергии с другими видами сенсibilизации	37
Глава III. ПЕРЕКРЕСТНЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ.....	39
III.1. Современные представления о перекрестных аллергических реакциях	39
III.2. Внутривидовые перекрестные аллергические реакции.....	41
III.3. Межвидовые перекрестные аллергические реакции	42
Глава IV. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ	48
Глава V. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ.....	54
V.1. Типичные проявления пищевой аллергии	56
V.1.1. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии.....	58
V.1.2. Кожные проявления пищевой аллергии	63
V.1.3. Респираторные проявления пищевой аллергии	65
V.1.4. Системные проявления пищевой аллергии	73
V.2 Нетипичные проявления пищевой аллергии	74
V.2.2. Поражения нервной системы	81
V.2.3. Поражения сердечно-сосудистой системы.....	83
V.2.4. Носовые кровотечения.....	86
V.2.5. Поражения мочевыделительной системы.....	87
V.2.6. Субфебрилитет	88
V.2.7. Гранулоцитопения.....	88
V.2.8. Тромбоцитопения	88
V.2.9. Другие нетипичные проявления пищевой аллергии	89

V.3. Особенности течения пищевой аллергии в зависимости от клинических проявлений	90
Глава VI. ДИАГНОСТИКА ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ.....	91
VI.1. Современные проблемы диагностики пищевой аллергии	91
VI.2. Клинические тесты	92
VI.3. Элиминационные тесты	93
VI.4. Кожные тесты.....	95
VI.5. Провокационные тесты	99
VI.6. Лабораторные тесты.....	103
VI.4.1. Неиммунологические методы.....	104
VI.4.2. Иммунологические методы.....	104
Глава VII. ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ.....	108
VII.1. Принципы этиотропной терапии пищевой аллергии	108
VII.1.1. Элиминационная диетотерапия.....	109
VII.1.1.1. Особенности диетотерапии у детей раннего возраста.....	120
VII.1.1.2. Особенности диетотерапии у детей старшего возраста и подростков.....	123
VII.1.2. Диетическая коррекция перекрестных аллергических реакций	124
VII.3. Профилактика пищевой аллергии	126
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	131
ПРИЛОЖЕНИЕ № 1	133
ПРИЛОЖЕНИЕ № 2	137
ПРИЛОЖЕНИЕ № 3	138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	139

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИБ – иммуноблотинг

Ig – иммуноглобулин

IL – интерлейкин

ISOS (inducible costimulatory molecule) – костимулированная молекула

ДСМПП – двойной слепой метод провокационных проб

ДК – дендритные клетки

FcR – высокоаффинный рецептор

кД – килодальтон

Ккал – килокалории

CD4⁺ – Т-хелперы

CD8⁺ – цитотоксические Т-лимфоциты

СКП – скарификационные кожные пробы

ПА – пищевая аллергия

prick-тест – кожный прик-тест

STAT6 (signal transducer and activator of transcription) – активатор транскрипции

ЧБД – «часто болеющие дети»

ЕСР – «эозинофильный катионный протеин»

ПРЕДИСЛОВИЕ

За последние десятилетия проблема аллергии приняла масштаб глобальной медико-социальной проблемы. По данным Всемирной организации здравоохранения около 40% населения Земного шара страдает различными аллергическими заболеваниями. Кроме того, по прогнозу ВОЗ, в XXI веке болезни аллергии займут лидирующую позицию в структуре общей заболеваемости. Самую первую и наиболее значительную антигенную нагрузку организм человека получает в виде пищевых продуктов. Поэтому, пищевая аллергия является одной из самых частых и ранних причин формирования аллергических болезней. Увеличение частоты пищевой аллергии, влияние ее на формирование сенсibilизации к другим группам аллергенов диктует необходимость детального изучения данной патологии. Соответственно повышению роста заболеваемости во всем мире отмечается увеличение научных исследований, посвященных пищевой аллергии. Однако, несмотря на значительные успехи аллергологии и клинической иммунологии, механизмы различных форм непереносимости пищевых продуктов объяснены только частично. Недостаточно изученными остаются аспекты эпидемиологии и патогенетические особенности различных проявлений пищевой аллергии. Разнообразие клинических проявлений болезни, наличие сочетанных форм создают определенные трудности в диагностике пищевой аллергии. В литературе не существует данных о проводимых рандомизированных исследованиях, позволяющих составить полное представление обо всех клинических проявлениях пищевой аллергии. Существуют большие сложности терминологического плана, так как в настоящее время в аллергологии отсутствуют общепринятые термины для обозначения полиорганного характера поражения. Кроме того, связь хронических соматических заболеваний с пищевыми аллергенами в литературе до сих пор дискутируется. Поэтому, в практической медицине эти клинические аспекты в основном не учитываются, и дети зачастую не попадают в число больных пищевой аллергией. Все это обосновывает необходимость продолжения исследований в данном направлении.

Известно, что отсутствие адекватного, этиотропного и патогенетического лечения обуславливает хроническое течение болезни и приводит к формированию тяжелого, непрерывно-рецидивирующего течения заболевания с вовлечением в патологический процесс других органов и систем, расширению спектра сенсibilизации к аллергенам различных групп. В свою очередь, своевременное проведение целенаправленной этиотропной терапии при пищевой аллергии позволяет ограничить лечение применением лишь элиминационной диетотерапии. Что, независимо от количества и степени поражения органов, вовлеченных в патологический процесс, позволяет отказаться от полипрагмазии, в короткие сроки добиться стабилизации аллергического воспаления, уменьшения частоты рецидивов и предупреждения прогрессирования заболевания. Поэтому вопросы диагностики и терапии пищевой аллергии являются актуальными не только для аллергологии, но и педиатрии в целом. Особенности сложности касаются вопросов лечения пищевой аллергии, т.к. не существует единого мнения в отношении тактики диетической коррекции пищевой аллергии.

Поэтому, целью данной книги является комплексный анализ пищевой аллергии у детей с определением особенностей этиологической структуры и клинических проявлений, обоснованием основных принципов этиотропного лечения болезни. В книге подробно освещены разнообразие клинических проявлений болезни, особенности течения пищевой аллергии с учетом перекрестных аллергических реакций, аспекты диетической коррекции пищевого рациона больного ребенка.

Авторы надеются, что книга может быть полезна не только аллергологам, но и широкому кругу врачей, интересующихся вопросами аллергологии и иммунологии.

Глава I. ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ

I.1 Основные определения и классификация пищевой аллергии

С позиции достижения современной аллергологии и клинической иммунологии следует четко дифференцировать понятия «патологические (побочные) реакции на пищу», «пищевая непереносимость» и «пищевая аллергия». Это имеет важное клиническое значение, т.к. под маской пищевой аллергии нередко протекают другие виды непереносимости пищевых продуктов, без участия иммунологических механизмов [1, 39]. В практической медицине это зачастую приводит к ошибочному диагнозу и как следствие – к неоправданным ограничениям в диете. В связи с этим Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (Стокгольм, 1994г.) даны четкие определения этих реакций.

Под патологическими (побочными) реакциями на пищу подразумеваются клинические проявления, связанные с употреблением пищевых продуктов, в результате токсических и нетоксических пищевых осложнений. Токсические реакции развиваются при употреблении с пищей содержащихся в ней токсинов, достаточных для развития симптомов. Степень выраженности симптомов болезни зависит от дозы и химических свойств токсического вещества, но не от самого пищевого продукта. Эти

реакции могут развиваться у любого человека, употребившего данный продукт.

Нетоксические патологические (побочные) реакции развиваются лишь у предрасположенных к ним людей и являются результатом участия иммунных или неиммунных механизмов. Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии для обозначения данных реакций предложено использовать термин «пищевая гиперчувствительность» (рис.1).



Рис. 1. Классификация реакций пищевой гиперчувствительности

Под пищевой аллергией подразумевают иммунологически опосредованное клиническое проявление гиперчувствительности сенсibilизированного организма, возникающее после поступления пищевого антигена в пищеварительный тракт. В современной аллергологии часто употребляется термин «атопия», определяющий состояние, при котором формируется чрезмерное количество IgE-антител в ответ на антигенную стимуляцию с развитием аллергии немедленного типа. Согласно современным представлениям механизмов развития аллергических реакций пищевая аллергия подразделяется на IgE-зависимую и не IgE-зависимую. Считается, что пищевая аллергия в большинстве случаев обусловлена атопическими (чаще IgE-опосредованными) механизмами, хотя клинические проявления болезни могут быть связаны и с не IgE-опосредованными реакциями.

Под термином «пищевая непереносимость» подразумевается повышенная гиперчувствительность организма к пищевым продуктам, обусловленная участием неиммунных (псевдоаллергических) механизмов. Причиной развития псевдоаллергических реакций может быть недостаточность ферментов, патология гепатобиллиарной системы, включение гистаминового механизма, активация системы комплемента, паразитарные инвазии и т.д. [39]. Однако, во многих случаях механизмы, лежащие в основе реакций, до настоящего времени не достаточно изучены. Псевдоаллергические реакции являются клинической фенокопией истинной пищевой аллергии, но протекают без участия иммунных механизмов. В основе развития данных реакций лежит неспецифическое высвобождение медиаторов аллергии, чаще всего гистамина, из клеточных мишеней без участия иммунных механизмов. Хорошо известен ряд продуктов питания (псевдоаллергенов), содержащих большое количество вазоактивных аминов. Например, большое количество гистамина содержится в консервированной рыбе, ферментативных сырах печени, колбасах, томатах, бананах, квашеной капусте, шпинате. Серотонин содержится в ананасах, арахисе; тирамин - в шоколаде, красном вине, бананах, сырах. Пищевые добавки, такие как антиоксиданты, красители и консерванты, салицилаты часто являются причиной развития пищевой гиперчувствительности, развивающейся неиммунным путем.

Таким образом, связь симптомов болезни с употреблением продуктов питания еще не является доказательством присутствия истинной пищевой аллергии. Аллергическая природа заболевания должна подтверждаться методами специфической аллергологической диагностики.

Существует большое количество классификаций пищевой аллергии (этиологических, патогенетических, клинических). В 1997 г. Смирновой С.В. и Пыцким В.И. была разработана универсальная классификация аллергии по патогенезу, на основании которой представлены клинико-патогенетические варианты непереносимости пищи (табл.1). Исходя из основного патогенетического звена, существует две патогенетические формы пищевой аллергии: истинная аллергия и псевдоаллергия. Поскольку у больных истинной аллергией наряду со специфическими механизмами нередко определяются и неспецифические, в ее пределах выделено два клинико-патогенетических варианта непереносимости пищи: I.1 – опосредованная специфическими механизмами и I.2 – опосредованная смешанными (иммунными и неиммунными) механизмами. Учитывая различия в иммунных механизмах запуска аллергических реакций, определены атопическая (реагин-зависимая) и неатопическая (нереагин-зависимая) пищевая аллергия – в пределах каждого клинико-патогенетического варианта истинной аллергической формы.

Патогенетические формы и клинико-патогенетические варианты непереносимости пищи (С.В. Смирнова, 2007)

Патогенетические формы	Клинико-патогенетические варианты непереносимости пищи
I. Истинная аллергия	I.1 – Опосредованная иммунными механизмами: I.1.1 – атопическая (реагин-зависимая) I.1.2 – неатопическая (нереагин-зависимая)
	I.2 – Опосредованная смешанными (иммунными и неиммунными) механизмами: I.2.1 – с участием атопических механизмов (реагин-зависимых) I.2.2 – с участием неатопических механизмов (нереагин-зависимых)
II. Псевдоаллергия	II.1 – Псевдоатопическая (аналог атопической), в связи с: II.1.1 – включением моноаминового механизма II.1.2 – нарушением метаболизма арахидоновой кислоты II.1.3 – нарушением функций органов пищеварения
	II.2 – Псевдоаллергическая (аналог неатопической), в связи с: II.2.1 – нарушением активации комплемента II.2.2 – нарушением функций органов пищеварения
III. Ферментопатия	III. – Ферментопатия, связанная с: III.1 – патологией органов пищеварения (мальабсорбция) III.2 – лактазной недостаточностью

Рассматривая псевдоаллергию как аналог истинной аллергии, выделены следующие клинико-патогенетические варианты непереносимости пищи: псевдоатопическая – аналог атопической и псевдоаллергическая – аналог другим типам аллергических реакций (неатопическим). Практика показала, что неспецифические механизмы развития аллергии гетерогенны как в пределах псевдоатопии, так и в пределах псевдоаллергии аналогичной неатопическим типам аллергии. Для псевдоатопии характерны моноаминовый механизм и механизм, связанный с нарушениями метаболизма арахидоновой кислоты, на основании чего выделены соответствующие клинико-патогенетические варианты непереносимости пищи (II.1.1 и II.1.2). Для клинико-патогенетических вариантов псевдоаллергии, аналогичных неатопическим типам аллергии, характерно нарушение активации комплемента – клинико-патогенетический вариант непереносимости пищи II.2.1. Нами также отмечено (Смирнова С.В., 1997), что псевдоаллергические

(неспецифические, неиммунные) аллергические реакции имеют тесную причинно-следственную взаимосвязь с патологией органов пищеварения, в частности, гепатобилиарной системы. Механизмы такого участия могут частично реализоваться через нарушение метаболизма моноаминов, арахидоновой кислоты, нарушение синтеза компонентов комплемента, а также через другие звенья патогенеза, как-то нарушение активности калликреин–кининовой системы, снижение детоксицирующей активности по отношению к различным веществам и т.д. Учитывая многообразие возможных путей взаимодействия псевдоаллергической непереносимости пищи и патологии органов пищеварения, в ее оба подтипа введены клиничко-патогенетические варианты с конкретным указанием на нарушение функционального состояния последних (II.1.3 и II.2.2). Сюда входят все случаи непереносимости пищи псевдоаллергического генеза, когда нормализация функций органов пищеварения, и прежде всего, гепатобилиарной системы, приводит к ликвидации псевдоаллергического синдрома или значительному улучшению течения заболевания, а точный механизм этого явления остаётся неизвестным.

При рассмотрении механизмов непереносимости пищи имеет смысл выделения отдельной патогенетической формы, связанной с ферментопатией. В пределах ферментопатии определены два клиничко-патогенетических варианта непереносимости пищи – ферментопатия, связанная с: патологией органов пищеварения (мальабсорбция) (III.1) и лактазной недостаточностью (III.2).

Накопленные научные данные предлагают все новые и новые варианты причин развития пищевой аллергии [6, 65, 69]. Считается, что сенсibilизация к пищевым аллергенам осуществляется, в основном, через желудочно-кишечный тракт. Но современные исследования доказывают, что возможны и другие пути сенсibilизации [63, 13]. Так, Pichler W., в зависимости от пути сенсibilизации предлагает новую классификацию IgE-опосредованной пищевой аллергии. Данная классификация объясняет зависимость от возраста частоту встречаемости пищевой аллергии, разновидность спектра аллергенов, различную стабильность пищевых аллергенов [143]. В дополнение к имеющейся классификации предлагается ввести 3 типа пищевой аллергии:

Тип А – пищевая аллергия у новорожденных и детей раннего возраста, сенсibilизация к которой является результатом нарушения барьера после попадания пищи в желудочно-кишечный тракт. При созревании оральной толерантности пищевая аллергия зачастую проходит.

Тип Б – пищевая аллергия у детей старшего возраста, подростков и взрослых. Сенсibilизация происходит через дыхательные пути. При этом, аэрогенные аллергены (пыльцевые, профессиональные) вызывают образование IgE-антител, которые перекрестно реагируют со схожими антигенными детерминантами в пищевых продуктах, вызывая развитие

перекрестных аллергических реакций [100]. Стабильность перекрестно-реагирующих пищевых аллергенов определяет вид и локализованность клинической симптоматики «шокового органа»

Тип С – пищевая аллергия встречается редко, чаще всего проявляются у взрослых (чаще женщин), не имеющих предрасположенности к атопии, в отличие от А и В подтипов. Сенсibilизация развивается через желудочно-кишечный тракт.

Позднее и в отечественной литературе также появились работы, подразделяющие IgE-обусловленную пищевую аллергию с учетом выделения перекрестных аллергических реакций на 2 типа [13]:

1 тип – классический, развивается после поглощения и переваривания пищи в желудочно-кишечном тракте. Наиболее распространенными пищевыми аллергенами при 1 типе являются полноценные антигены с молекулярной массой 10-60 кД, устойчивые к нагреванию – это белки коровьего молока, куриного яйца, рыбы, пшеницы, орех, сои.

2 тип – возникает у больных, сенсibilизированных к аэроаллергенам (например, пыльце растений) за счет перекрестных аллергических реакций. Большинство аллергенов 2 типа – это белки растительного происхождения, с низкой молекулярной массой 7-18 кД, термолабильные, например, непереносимость яблок при аллергии к пыльце березы. Этим объясняется изменение с возрастом спектра продуктов, вызывающих пищевую аллергию. По мнению авторов, предложенная классификация может объяснить противоречивость данных о пищевой аллергии, влиять на дискуссию об аллергенности генетически измененных пищевых продуктов и способствовать проведению корректной диагностики, лечения и профилактики пищевой аллергии [143].

1.2. Распространенность пищевой аллергии

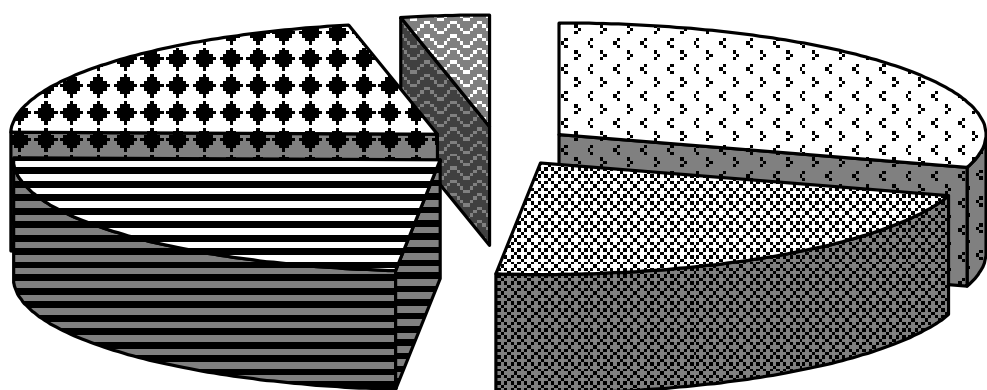
Проблема изучения распространенности пищевой аллергии больше всего связана с отсутствием простых критериев диагностики заболевания. В связи с этим, в литературе приводятся разноречивые данные об истинной распространенности пищевой аллергии. Так, Буркс и Самсон отмечают, что пищевой аллергией страдает около 8% детей и 1-2% взрослого населения [159]. Намного выше показатели распространенности аллергических заболеваний в развитых странах. По данным 2004 года в США около 6% детей и 3,7% взрослых страдают пищевой аллергией [158]. По результатам исследований в Швейцарии с 1926 года количество больных увеличилось с 1 % до 10-15% [175]. Распространенность пищевой аллергии составляет: во Франции - около 3,7%, в Цюрихе - 46-60%, в Англии - 11,6-12,7%, в Швеции – около 31%, в Эстонии – 8%, в Канаде - 1%, в Корее 8,3-11,7%. При этом, у взрослых во Франции диагноз ставится

в 3 раза, в Англии - в 1,8; в Швеции – в 4,2; в Канаде - в 0,5 раза реже [145,164,114,47]. Последнее исследование по изучению распространенности пищевой аллергии в странах Европы среди детей до 18 лет показывает, что реакции пищевой непереносимости отмечаются у 4,7%, причем, в младшей возрастной группе (2-3 года) – у 7,2% детей [161]. Так же было определено, что частота встречаемости пищевой непереносимости в странах различна. Так, самая низкая частота зарегистрирована в Австрии – 1,7%, в Германии – 3%, в Словении – 4,6%, самая высокая в Финляндии – 11,7% и Польше – 8,3%.

Различия в терминологии и методике статистического анализа не позволяют в полной мере оценить распространенность пищевой аллергии в регионах России. В разных регионах частота заболевания колеблется от 10 до 38,7% [25, 24, 34]. Не выявлено различий распространенности пищевой аллергии в зависимости от пола. Так S. Bischoff, изучив сенсibilизацию к различным аллергенам у более 1000 больных, показал, что мальчики и девочки в равной степени восприимчивы к основным пищевым аллергенам [59]. По данным эпидемиологических исследований в структуре аллергической патологии удельный вес пищевой аллергии среди детей составляет 40-70%, среди взрослых – до 10% [30, 73]. Выявлено, что дети с атопией (бронхиальная астма, атопический дерматит) чаще имеют пищевую аллергию, чем дети без атопии.

Нет единого мнения о частоте встречаемости пищевой аллергии в различных возрастных периодах жизни. Данные американской ассоциации аллергологов (2002) говорят о том, что чаще аллергия встречается у детей младшего школьного возраста (7-10 лет). Эту же возрастную группу, как наиболее подверженную заболеванию выделяют другие авторы [158, 176, 163]. В России возрастные рамки этой группы расширены: по данным многих исследований больше всего заболевших пищевой аллергией приходится на возраст от 5 до 12 лет [24, 25]. Другие исследователи отмечают, что наибольших значений распространенность пищевой аллергии достигает в раннем детстве и с увеличением возраста ее удельный вес в структуре этиологических факторов аллергических заболеваний снижается [33, 53]. Так, в Красноярске у детей в возрасте до 2 лет пищевая аллергия регистрировалась в 42,3% случаев, снижаясь к 7 годам до 4,7%. Другие исследователи считают, что пищевая аллергия чаще всего встречается в зрелом возрасте [193]. По мнению Пихлера [143] у детей с 7 года жизни начинается новый подъем пищевой аллергии, обусловленный увеличением сенсibilизации к пыльцевым аллергенам. Подобные данные приводятся в исследованиях, проведенных в США и Швеции. Было показано, что частота встречаемости пищевой аллергии в раннем возрасте достигает 20%, постепенно снижаясь к 6 годам до 8%, а затем вновь увеличивается к 25 годам до 15%.

Анализ проведенных нами исследований детей в возрасте от 1 года до 18 лет, страдающих различными аллергическими заболеваниями, показал, что в общей структуре аллергической патологии частота пищевой сенсibilизации аналогична частоте бытовой и грибковой сенсibilизации (рис.2).



□ пылевые ▣ бытовые ■ пищевые ▤ грибковые ▥ эпидермальные

Рис.2. Структура общей сенсibilизации при аллергической патологии детского возраста (%)

Было определено, что в зависимости от возраста пищевая сенсibilизация встречается с различной частотой. Так, чаще всего сенсibilизация определялась у детей старшего возраста, несколько реже – у детей с 1 года до 3 лет. Самый низкий уровень сенсibilизации определен в возрастной группе от 3 до 7 лет, что по-видимому, связано со сформировавшейся к этому времени оральной толерантностью. Структура нозологических форм пищевой аллергии в зависимости от возраста также имеет свои особенности. Так, у детей с 1 года до 3 лет в большинстве случаев отмечаются кожные проявления аллергии и лишь в каждом четвертом случае регистрируются респираторные проявления. С увеличением возраста ребенка постепенно увеличивается и доля респираторной аллергии. Так, в группе детей от 3 до 7 лет на долю респираторных проявлений аллергии приходится 54%, а у детей старше 7 лет – 60% случаев. Частота же кожных проявлений аллергии у детей старшего возраста, хотя и меньше, чем у детей раннего возраста, но все-таки продолжает сохраняться у каждого третьего ребенка.

По данным эпидемиологов увеличение распространенности пищевой аллергии не связано с несовершенством критериев оценки [124].

Считается, что основная причина увеличения распространенности пищевой аллергии заключается в повышении риска сенсибилизации в период, когда организм подвергается воздействию соответствующих аллергенов [20]. Поэтому в настоящее время на выявление причин для этого повышенного риска направлены многие научные исследования.

Глава II. ЭТИОЛОГИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

II.1. Факторы риска развития пищевой аллергии

Выявление факторов риска развития пищевой аллергии являются главными ориентирами в изучении особенностей формирования болезни. В настоящее время считается общепринятым факт, что одним из основных факторов риска развития пищевой аллергии является генетически обусловленная способность организма запускать иммунопатологические механизмы развития аллергии, в частности IgE-опосредованные реакции. [11, 23]. Есть данные, что примерно у половины больных, страдающих пищевой аллергией, либо имеется какое-нибудь аллергическое заболевание в анамнезе (поллиноз, атопическая бронхиальная астма), либо этими заболеваниями болеют их ближайшие родственники (родители, братья, бабушки). Считается, что предрасположенность к атопии контролируется определенными генами, каждый из которых кодирует возможность реализации конкретного признака атопии. Гены атопического генотипа локализуются на 4, 5, 6, 7, 13 и 14 хромосомах [70]. Cookson выделяет 4 класса данных генов:

- 1 класс – гены, предрасполагающие к развитию атопии в целом и к гиперпродукции IgE;
- 2 класс – гены, влияющие на специфический IgE-ответ;
- 3 класс – гены, влияющие на бронхиальную гиперреактивность;
- 4 класс – гены, влияющие на не IgE-опосредованный ответ.

В результате происходит независимая передача данных генов потомству, причем, у каждого индивидуума отмечается различный их набор, что и определяет в дальнейшем особенности клинических проявлений болезни. Но существует мнение, что увеличение распространенности пищевой аллергии не связано с генетическими изменениями, т.к. за такое короткое время генофонд не мог сильно измениться [109]. В некоторых работах, показавших удвоение за последнее время распространенности аллергии на арахис среди детей, рассматривается вопрос о том, что окружающая среда модулирует

экспрессию генов, ответственных за пищевую аллергию [154]. Таким образом, не отрицая важной роли наследственности в формировании пищевой аллергии, необходимо подчеркнуть, что реализация предрасположенности в клинические проявления болезни происходит через определенные факторы окружающей среды. К данным факторам риска относят активное и пассивное курение [124], социально-экономический статус [23], детские инфекции [31], стиль жизни [44]. Развитию заболевания способствуют также высокая антигенная нагрузка, повышенная проницаемость слизистой желудочно-кишечного тракта, нарушения в системном и местном иммунитете, изменение характера питания [159, 60].

Определенное патогенетическое влияние на формирование пищевой аллергии оказывают перинатальные факторы риска, которые в значительной мере влияют на становление иммунной системы ребенка [144, 191]. Факторы риска развития патологии подразделяются на антенатальные и постнатальные. К антенатальным факторам риска относят:

- патологии беременности, приводящие к неблагоприятным воздействиям на плод;
- заболевания матери в период беременности;
- курение матери в период беременности (в том числе пассивное);
- нерациональное питание беременной (употребление продуктов, содержащих большое количество трофоаллергенов или длительное соблюдение гипоаллергенной диеты) [114]. Активно дискутируется вопрос о роли поступления антител в организм ребенка во внутриутробном периоде и через женское молоко. Во многих работах есть указания на развитие аллергии к белкам коровьего молока у детей на естественном вскармливании, связанного с чрезмерным употреблением матерью молока и молочных продуктов во время беременности и, особенно, в период лактационного периода [9, 174]. Так Е.И. Капранова [18] в своих исследованиях показала, что материнское молоко полностью лишено антигенных свойств, и сенсibilизировать ребенка могут только аллергены из пищевого рациона матери. С другой стороны, нет данных об исследованиях, достоверно доказывающих, что коррекция диеты матери во время беременности и кормления предотвращает развитие пищевой аллергии. В то же время Американская Академия Педиатрии рекомендует матерям из группы риска с целью профилактики развития пищевой аллергии не употреблять продукты, являющиеся для матери аллергенами (American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, 2000).

К постнатальным факторам риска относят:

- Патологические роды, приводящие к различным нарушениям адаптационных возможностей ребенка. Так, R.Zeiger в своих работах отмечает, что при затяжных осложненных родах риск развития атопии у

новорожденного увеличивается [200]. Это связывается с ростом опасности сенсibilизации плода от матери и высокой вероятностью развития респираторных осложнений, что само по себе является фактором риска.

– Продолжительность естественного вскармливания и возраст ребенка при первом контакте с аллергеном. Возникновению аллергии к белкам коровьего молока способствует ранний перевод ребенка на смешанное или искусственное вскармливание с использованием различных молочных смесей, необоснованно раннее (с 2-3 месяцев) назначение молочных каш [22]. Особенно высок риск развития атопических заболеваний у детей в возрасте от 3 до 6 месяцев. В этот период имеет смысл отказаться от смесей на основе сои или коровьего молока в пользу гидролизированных смесей, если грудное вскармливание не возможно [8].

По данным нашего исследования 68,2% обследованных детей имели наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям у близких родственников. Изучение факторов риска развития пищевой аллергии выявило некоторые их различия у детей раннего и старшего возраста. Так, у детей раннего возраста на возможность развития аллергических реакций на пищевые продукты оказывают влияние, прежде всего, отягощенная наследственность (77,8%), состояние гуморального звена иммунитета (транзиторная гипогаммаглобулинемия определена у 61% детей), нерациональное питание (44%) – ранний перевод на искусственное вскармливание, раннее введение прикормов. На формирование пищевой аллергии у детей старшего возраста огромное влияние оказывает предшествующая пыльцевая сенсibilизация (79%) за счет сходства антигенных структур между пищевыми и пыльцевыми аллергенами и нерациональное питание (42%) – употребление в питании консервантов, пищевых красителей, продуктов – гистаминолибераторов (шоколада, цитрусовых, специй, копченостей и т.д.).

II.2. Аллергены наиболее распространенных пищевых продуктов

Пищевые продукты содержат протеины, углеводы и липиды. Главные пищевые антигены – это водорастворимые гликопротеины, имеющие молекулярный вес в пределах 10-60 kD. На сегодняшний день не известны какие-либо особые биохимические или иммунологические характеристики пищевых антигенов. Сравнение первичной аминокислотной последовательности не выявило и особой модели. Эти белки устойчивы к кислотному воздействию, протеолизису и перевариванию. Процесс термической обработки пищи может изменить пространственную структуру белка, тем самым снизить аллергенность пищевого продукта. Однако многие продукты имеют термостабильные белки, которые не разрушаются при термической обработке. Считается,

что аллергены молока, яиц, рыбы, орех являются термостабильными, аллергены сои, сельдерея, злаков – частично термостабильными, аллергены овощей и фруктов – термолабильными. Овощи, фрукты, орехи выступают самыми важными аллергенами при пищевой аллергии. Причем эти пищевые продукты содержат протеины, которые проявляют собой гомологичные молекулярные детерминанты с аэрогенными аллергенами. Научные данные говорят о том, что примерно с 4-6 лет жизни сенсibilизация на фрукты и овощи первично происходит не энтерально. Как правило, больные пищевой аллергией предварительно имеют респираторную сенсibilизацию (с различной степенью выраженности клинических симптомов). Эта сенсibilизация к респираторным аллергенам, возможно, и нарушает оральную толерантность к пищевым продуктам. Например, несколько лет назад аллергические реакции на каштаны или авокадо были неизвестны, но с увеличением числа сенсibilизированных лиц к латексу, эти виды пищевой аллергии перестали быть редкостью.

После детального изучения молекулярной характеристики аллергенов пыльцы растений и пищевых продуктов было выяснено, что перекрестные реакции являются ответственными более чем за 80% случаев пищевой аллергии у детей и взрослых. Особенно если тщательно выявлять орально-аллергический синдром, который до настоящего времени считается безобидным проявлением аллергии и часто вообще не принимается во внимание.

Наиболее частыми аллергенами для детей являются: коровье молоко, яйца, орехи, соя, пшеница, рыба; а для взрослых – овощи и фрукты, орехи, рыба, продукты моря, специи [102].

Коровье молоко содержит более чем 25 различных протеинов, которые могут действовать как полноценные антигены для человека, но только 4-5 из них обладают сильными антигенными свойствами. Аллергены белков коровьего молока можно разделить на две большие группы: казеин (80% от общей массы белка) и сывороточные белки (20%). Казеин существует в связанном состоянии с фосфатом кальция в виде водных сферических мицелл, которые дают молоку молочно-белое окрашивание [55]. Для развития пищевой аллергии особое значение имеют: β -лактоглобулин, чувствительность к которому определяется у 60 - 70% пациентов, чувствительных к белкам коровьего молока, казеин (60%), α -лактальбумин (50%), бычий сывороточный альбумин (43-50%) и лактоферрин (35%). Существует три формы казеина, различающиеся по содержанию фосфора: α , β и γ . Белки коровьего молока отличаются друг от друга термоустойчивостью. Наиболее термолабильными являются бычий сывороточный альбумин и β -казеин, в то время как β -лактоглобулин и α -лактальбумин более термостабильные: α -лактальбумин разрушается при температуре выше 70°C, β -лактоглобулин разрушается

частично, а α - и γ -казеин являются термоустойчивыми белками. Большинство детей с аллергией к коровьему молоку имеют сенсibilизацию к нескольким белкам [55].

Werfel и др. сообщили о том, что 6 из 62 (9%) детей, страдающих сенсibilизацией к белкам коровьего молока, имеют аллергические реакции к белкам говядины. В то же самое время половина из них не реагируют на термически хорошо обработанное мясо. Это говорит о том, что толерантность к говядине у этих пациентов обеспечивается разрушением термически нестойкого бычьего сывороточного альбумина и бычьего гаммаглобулина, которые встречаются как в молоке, так и в говядине. Молоко содержит большое количество термостабильных аллергенов в связи с чем термическая обработка молока не дает возможности включения его в диету пациентов с сенсibilизацией к белкам коровьего молока [55].

Аллергические реакции на коровье молоко могут развиваться к одному или нескольким белкам по разным иммунологическим механизмам. В настоящее время доказаны I, II, IV типы аллергических реакций на белки коровьего молока [1].

Мясо животных. Главными аллергенами считаются: сывороточный альбумин и гаммаглобулин. Аллергия на мясо встречается относительно редко, т.к. аллергенный потенциал белков часто теряется при термической обработке продукта. Причиной аллергических реакций на мясо часто являются перекрестные реакции. Например, «свино-кошачий» синдром является результатом перекрестной аллергии между эпителием кошки и мясом свинины, а «птице-яичный синдром» – между эпидермисом птиц и куриных яиц. Также ферменты (при непродолжительном приготовлении мяса) или остатки антибиотиков могут быть причиной развития тяжелых реакций [189]. Аллергические реакции могут наблюдаться при употреблении колбас. При этом способ приготовления колбасы (сырая, вареная, горячего копчения) имеет значение для развития реакции. Белки, денатурированные при высокой температуре, чаще всего организмом хорошо усваиваются. Аллергия при употреблении колбас чаще всего развивается на добавленные в них примеси (молочный белок, приправы, орехи и т.д.), консерванты и красители.

Куриное яйцо содержит не менее 20 различных белков, но только 4 или 5 из них являются аллергенами, хотя не исключено, что и другие белки у отдельных индивидуумов могут вызывать образование IgE-антител [104]. Белок куриного яйца более аллергенен, чем яичный желток, но IgE-антитела могут вырабатываться и на последний. В процессе приготовления пищи полное отделение белка от желтка проблематично. Учитывая то, что желток, как правило, содержит какое-то количество белка куриного яйца аллергические реакции могут быть связаны не с желтком, а с овомукоидом, овальбумином, овомуцином и овотрансферинном,

содержащихся в белке куриного яйца. Исследования J. Bernhisel-Broadbent и Sampson показали, что овомукоид (Gal d III) более антигенен и аллергенен чем овальбумин (Gal d I) у детей с аллергическими реакциями к яйцу. Аллергенность овомукоида обеспечивается его термо- и кислотоустойчивостью, его высокой способностью к гликолизу (20-25%) и его тремя отдельными доменами, каждый из которых связан бисульфидными мостиками [127].

Молекулярная масса аллергенов птиц находится в диапазонах 21-30 и 67-70 кД. Отмечены перекрестные реакции между белками всех разновидностей птиц [150]. Однако, большинство людей, страдающих аллергией к куриным яйцам, переносят мясо курицы.

Злаки. К злакам, употребляемым человеком в пищу, относятся пшеница, рожь, ячмень, овес. Мука злаков состоит из глютена, альбуминов, глобулинов и крахмала. Для зерновых культур главными антигенами являются альбумины и глобулины. Полагают, что астму вызывают альбумины, а пищевую аллергию глобулины. Проходя через желудок, белки злаковых культур подвергаются действию пепсина и трипсина в двенадцатиперстной кишке, таким образом, на орган- "мишень" действует белок, называемый «пепсин-трипсин переваренный глютен». Из «пепсин-трипсин переваренного глютена» получено три фракции А, В и С, а из фракции В получено три белка: В1, В2 и В3, молекулярная масса В фракции составляет 8 кД. Токсическими для слизистой оболочки тонкой кишки оказались В и С фракции.

Пшеница может быть причиной развития различных заболеваний, таких как атопический дерматит, гастроинтестинальная пищевая аллергия, бронхиальная астма, транзиторная глютенная энтеропатия, дерматит Дюринга [41]. Причиной целиакии является непереносимость альфа-глиадина. Белок пшеницы по антигенным свойствам очень близок к другим продуктам злакового происхождения. В экстракте пшеничной муки обнаруживается 40 антигенов, способных вызвать образование антител.

Из глиадина получено четыре группы белков: α , β , γ и ω -протеины. α -фракция состоит из 6-8 компонентов, а остальные только из 3-4. Молекулярная масса α -фракции 30 кД, а ω - 6 кД. Белки злаков содержат большое количество глутамина и пролина. В 1984 году определена аминокислотная последовательность α -глиадина. Исследования данного белка показало, что он ответственен в большей степени за симптомы атрофии слизистой оболочки кишечника с последующей мальабсорбцией. Кроме того, обнаружено непосредственное токсичное действие α -глиадина для эпителия кишки. Токсичность оценивалась по развитию клинических симптомов глютенной энтеропатии или по тесту с d-ксилозой, как косвенному признаку токсичности. При исследовании *in vitro* установлена токсичность всех четырех групп белков для слизистой оболочки тощей кишки, однако более токсичен α -белок и менее токсичен ω -протеин. Так

же известно, что другие составные части белка пшеницы (например, тионины) индуцируют повышенную проницаемость мембраны эукариоидных клеток. В результате происходит освобождение воспалительных медиаторов из тучных клеток, которые в большом количестве расположены в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта и респираторной системы [66]. В этом отношении тионины действуют схоже с меллитином (составная часть пчелиного яда). Кроме того, низкомолекулярный аллерген пшеницы (15кД) является ингибитором α -амилазы. Так же пшеница может выступать как либератор гистамина, вызывая псевдоаллергические реакции.

Рожь. Главные аллергены ржаной муки имеют молекулярную массу 35 и 14 кД. Аллерген ржаной муки с молекулярным весом 14 кД индуцировал *in vitro* значительное усиление экспрессии CD23 на лимфоцитах больных аллергией к злакам. Перекрестные реакции между зерновыми и пылью трав встречаются довольно часто. Кроме того, именно с аллергическими реакциями на злаки может быть связана непереносимость алкогольных напитков, приготовленных с использованием злаковых культур (водка и виски).

Гречиха может давать перекрестные реакции с рисом и даже с совсем неожиданными продуктами, такими как картофель, арахис, а также с ядом пчелы [115].

Бобовые. J. Bernhisel-Broadbent и H. Sampson с помощью провокационных проб, проведенных двойным слепым методом, у 69 детей с положительными кожными пробами к одной или нескольким бобовым культурам установили наличие аллергических реакций у 41 ребенка (59,4%). Только у 4,8% (2 из 41) аллергические реакции выявлены более чем к одному виду аллергенов. Оба эти ребенка в анамнезе имели анафилактические реакции на арахис и бобы сои. После двух лет элиминационной диеты аллергические реакции к сое не наблюдались, а к арахису оставались прежними. Редкость клинических проявлений перекрестных реакций к бобовым (появление симптомов после употребления в пищу) коренным образом отличается и от частоты перекрестных иммунологических реакций, определяемых *in vitro* в сыворотке у тех же самых пациентов. Иммунологические исследования и кожные пробы обнаруживают значительно большую частоту клинической непереносимости. Так по данным J. Bernhisel-Broadbent и Sampson, у 49 из 69 пациентов (71%) к двум или более видам бобов, следовательно, учитывая данные провокационных проб, 47 из 49 детей имели необоснованные ограничения в диете [55].

Соя – это широко распространенная бобовая культура, хотя в чистом виде в традиционной российской пище соевые бобы не употребляются. Но в пищевой промышленности в последние годы соевая мука входит в состав многих пищевых продуктов (колбасы, мясные полуфабрикаты, конфеты,

шоколад и т.д.). Кроме того, соя широко используется для приготовления детских питательных смесей и диетического питания взрослых. Другой распространенный небелковый продукт, получаемый из сои – лецитин. Используется как эмульгатор при производстве шоколада, мучных изделий, маргарина. При его производстве очень трудно избавиться от примеси соевого белка. Поэтому, пациенты с высокой чувствительностью к сое могут реагировать на продукты, содержащие лецитин. В своем составе бобы сои содержат 16 белков с молекулярной массой от 14 до 70 кД. Все они могут быть разделены на глобулины и сывороточную фракцию, которые могут быть фракционированы ультрацентрифугированием на 4 фракции: 2S, 7S, 11S и 15S (25- 115- глобулины). Главными аллергенами сои считаются 25 термолабильных глобулинов, которые могут входить в состав кондитерских изделий или попасть в организм при вдыхании запаха сои в процессе приготовления пищи [55, 128]. В основном, IgE-связывающие компоненты относились к 75-глобулиновой фракции, остальные к 25-глобулиновой и сывороточной фракциями. В 75-фракции обнаружен белок с молекулярной массой 30 кД, он и оказался главным аллергеном (обозначен как Gly m 1B), а белки фракции 115 резко реагировали с IgE-антителами больных атопическим дерматитом. Возникновение приступов астмы к пыльце соевых бобов связано с антигенами Gly m 1A и Gly m 1B. Важным аллергеном соевых бобов является профилин-актин-связывающий белок (Gly m 3), который широко представлен в различных растениях (в том числе в овощах и фруктах), а также в пыльце деревьев. С ним связывают часто возникающую перекрестную реактивность между ингаляционными аллергенами и пищевыми продуктами [95].

Таким образом, пищевая аллергия к сое в последние годы достаточно частое явление. У детей с пищевой аллергией к коровьему молоку часто (15%) обнаружены перекрестные реакции к сое, что, возможно, обусловлено повышенной проницаемостью кишечника у этих больных. У взрослых пищевая аллергия к сое обусловлена гомологией аллергенов сои (главным образом Gly m 3 и Gly m 4) и аллергенов пыльцы березы (Bet v 1 и Bet v 2), вызывающих перекрестную реактивность.

Орехи. Аллергия к орехам – это главным образом пожизненная сенсibilизация, сопряженная с тяжелыми, угрожающими жизни реакциями, возникающими даже при их случайном употреблении в пищу в мизерных количествах. В действительности орехи – это та пища, которая часто ассоциируется с фатальной пищевой анафилаксией [197]. Белки орехов разделены на альбумины (водорастворимые) и глобулины (солерастворимые).

Продукты арахиса способны вызывать аллергию, как у детей, так и у взрослых. Sachs с коллегами считают, что главными аллергенами арахиса являются два сильных термостабильных антигена Ara h 1 (63,5 кД) и Ara h 2

(17 кД), которые идентифицированы Burks и сотрудниками. Популяция T-клеток, специфичных для аллергена арахиса, рестриктирована V_β2 рецептором у большинства больных аллергией к данному белку. Arah 1 и Arah 2 встречаются в сладостях и соусах, присутствуют в арахисовом масле и возможно в растительном. Вокс по результатам провокационных проб, проведенных двойным слепым методом, сообщил о том, что из 14 детей с непереносимостью орехов аллергические реакции на различные виды орехов распределились следующим образом: на грецкий орех – у 7 (50%), на кешью – у 6 (42,8%), на пекан – у 3 (21,4%), на фисташки – у 2 (14,2%) и на фундук – у 1 (7,1%). Один пациент реагировал на пять видов орехов, один на два и 12 пациентов только на один. Однако надо всегда помнить о том, что аллергические реакции на орехи, как правило, пожизненные и тяжелые, в связи с чем, исключение всех их из диеты оправдано [64].

Рыба является одним из главных аллергенов, способных вызывать аллергические реакции по немедленному типу. Аллергические реакции к белкам рыбы, у большинства чувствительных к ней лиц, могут развиваться при участии белков с молекулярной массой от 13кД. Такую массу имеет, например, антиген трески Gad с 1 и его аналоги других видов рыб. Кроме того, существуют перекрестные реакции к различным видам рыб, однако, в 1996 году J. M Kelso и др. показали возможность развития аллергических реакций на белки меч-рыбы с молекулярной массой в 25 кД, в то время как к каким-либо другим видам рыб аллергических реакций у этих пациентов не обнаруживалась [116]. Антиген с различной молекулярной массой обнаружены в тунце (40 кД) и (12,5 кД) в зубатке, треске, лютианусе.

Рыба – продукт, содержащий полиненасыщенные жирные кислоты и жирорастворимые витамины. Однако белки рыбы, также как и белки коровьего молока и куриного яйца часто являются причиной гиперчувствительности немедленного типа. Рыба может быть причиной респираторной, пищевой, контактной аллергии и даже анафилактических реакций. Непереносимость рыбы встречается у детей и у взрослых с частотой 1:1000 в общей популяции. Главный и сильный аллерген трески – Cod с 1, ранее называемый M-аллергеном термостабильный, устойчивый к денатурации и перевариванию имеет гомологичное строение на 34% с карпом и хеком [42].

Аллергические реакции на рыбу могут развиваться при наличии в пище даже ничтожных количеств антигена, так, например, от пищи, приготовленной на масле, на котором ранее жарили рыбу. Считается, что с возрастом чувствительность к таким продуктам как коровье молоко, яйца, бобы сои и пшеница снижается, а к рыбе остается пожизненно. Хотя, по сообщению Kajosaari, аллергические реакции к рыбе могут с возрастом уменьшаться [113].

С тех пор, как в 1921 г. когда Prausnitz и Kustner описали гиперчувствительность к рыбе по немедленному типу, установлено, что большинство аллергических реакций на нее развиваются в течение ближайших 30 минут по IgE-опосредованному механизму. Есть сообщения о том, что системные аллергические реакции на рыбу у отдельных лиц могут развиваться через несколько часов, однако у большинства они развиваются именно в течение первых 30 минут. Спектр клинических проявлений на рыбу колеблется от гастроинтестинальных симптомов до анафилактических реакций, но наиболее часто встречаются кожные и респираторные проявления аллергии. Детальное изучение клинических проявлений у 39 субъектов, чувствительных к рыбе, показало, что наиболее часто наблюдались: зуд и крапивница (69%), приступы удушья и одышка (54%), ангионевротические отеки (51%). Реже встречались: диспепсия и колики (18%), рвота и шок (8%), потеря сознания (5%). Лишь у одного пациента проявления аллергии при запахе рыбы вызывали только респираторные проявления, в то время как у других они были в виде нескольких симптомов [99]. Зарегистрированы межвидовые перекрестные реакции на рыбу, но нет перекрестных реакций с ракообразными.

Ракообразные. Кроме рыбы аллергические реакции вызывают и другие продукты моря, такие как моллюски, ракообразные. Из всех ракообразных наибольшее количество исследований приходится на креветки. T.Hoffman первый выделил и тщательно очистил два аллергена [11605]. Первый от сырой креветки, термолабильный, с молекулярной массой 20,5 кД и второй от термически обработанной креветки, термостабильный, с молекулярной массой 37 кД. Затем из разных видов креветок разными исследователями были выделены аллергены с молекулярной массой 34, 36, и 39 кД. Перекрестные реакции зарегистрированы с другими ракообразными, включая речных и морских раков, омаров, крабов. Интересно то, что большинство из них вызывают перекрестные реакции с аллергенами экстракта плодовой мухи. Мидии, устрицы редко дают истинные аллергические реакции, чаще это псевдоаллергические реакции или отравления. Есть данные о том, что улитки могут участвовать в перекрестных реакциях с клещами. Тем не менее, межвидовые перекрестные реакции между ракообразными, рыбой и моллюсками не обнаружены [55].

Овощи и фрукты. Исследования последних лет показывают, что самыми частыми причинами развития пищевой аллергии являются овощи и фрукты. Увеличение частоты пищевой аллергии к данным продуктам связано с развитием перекрестных аллергических реакций. До 85% больных пыльцевой аллергией имеют перекрестную пищевую аллергию на овощи и фрукты [6]. Наиболее наглядно это проявляется при развитии «орально-аллергического синдрома», когда симптомы (зуд и пощипывание в полости рта) возникают при разжевывании сырых овощей или фруктов.

Основные аллергены продуктов растительного происхождения, ответственные за развитие перекрестных реакций, относятся к PR-белкам (белки защиты), белкам-профилинам и 2S-альбуминам (белки хранения семян) (79). Важными представляются PR-14 белки, которые являются ответственными за развитие перекрестных реакций между продуктами, не связанных ботаническим родством. Аллергены фруктов и овощей в большинстве случаев термолабильные, т.к. многие из них теряют свои аллергенные свойства при термической обработке. Однако в растительной пище присутствуют и термостабильные аллергены. Например, они имеются в моркови, томатах, сельдерее. При варке такие аллергены переходят в отвар, поэтому употребление овощного отвара не может быть безопасным для пациента.

Зонтичные (сельдерей, морковь, петрушка, фенхель, укроп). Чаще аллергические реакции зарегистрированы на сельдерей в салате и в блюдах с термической обработкой. Перекрестные реакции сельдерея с другими зонтичными встречаются со следующей частотой: петрушка – 16%, фенхель – 13%, анис – 3%. Зеленый перец – 10%, репе тмин и кориандр. Общим гаптеном является альфа-метил-гамма-бутиролактон [143].

Пасленовые (томаты, картофель, перец, баклажаны, кофе...). Томаты часто вызывают псевдоаллергические реакции т.к. богаты гистамином. Картофель содержит термолабильный антиген (патантин). Пасленовые могут быть причиной перекрестных аллергических реакций у пациентов, сенсibilизированных к пыльце полыни [108,178].

Семейство розоцветных. Яблоки имеют нестабильный аллерген в кожуре, который разрушается через 48 часов при комнатной температуре. Часто имеют место перекрестные аллергические реакции с березой, орешником и пылью граба [137]. Персик имеет перекрестные реакции с грушей, абрикосом, сливой, вишней и миндалем. Клубника с лесным орехом (фундук), бананами, киви, каштанами [143,108].

Специи. Пищевые специи могут вызывать симптомы аллергических реакций в пределах ротовой полости, носоглотки, ЖКТ и кожи, а так же системные реакции, такие как генерализованная крапивница или анафилактический шок. В крови больных аллергией обнаружены IgE-антитела к белкам специй с молекулярной массой между 20 и 70 кД [97]. Аллергические реакции немедленного типа возникают на кориандр, тмин, стручковый перец, паприка, горчица, кунжут [135].

В странах Средиземноморья, Восточной Азии, северных районах Индии и в Африке широко используют в течение довольно длительного времени пажитник греческий – одну из многих культивируемых приправ. В Индии его семена употребляют с пальмовым сахаром в послеродовом периоде, как полагают, для улучшения лактации. Пудру его семян используют как антисептик. Применяют его и для улучшения структуры кожи. Листья пажитника используются в Индии как продукт питания. Он

содержит 26,2 г% белка, 5,8 г% жира, 44,1 г% углеводов. 100 г продукта содержат 333 Ккал. Пажитник греческий может вызывать аллергические реакции немедленного типа при употреблении в пищу, вдыхании и при контакте, а также вызывает перекрестные аллергические реакции с турецким горохом - натом [97].

Масла (оливковое, соевое, ореховое, подсолнечное и др.) относятся к небелковым продуктам, полученным из сырья, содержащего аллергены. Чистые масла, не содержащие белковых примесей, не являются аллергенами. Но при производстве масел возможно сохранение примеси белков или загрязнение ими продукта. В таких случаях употребление масла создает опасность для пациента, сенсibilизированного к семенам растения. Считается, что нерафинированные масла, полученные способом «первого холодного отжима», больше «загрязнены» белком. Рафинированные масла очищены от белков достаточно хорошо и переносятся хорошо многими пациентами. Тем не менее, при тщательной экстракции, может быть выявлено то или иное количество белка. В литературе часто описаны случаи развития анафилактической реакции после употребления блюд, заправленных маслами (особенно, ореховым маслом).

Пищевые добавки. К ним относятся консерванты, стабилизаторы, загустители, антиокислители, усилители вкуса, красители. По данным научных исследований определен перечень пищевых добавок, которые часто вызывают возникновение симптомов у пациентов [14]. К этой группе добавок относят бензоаты, сульфиты, искусственные красители, глутамат натрия, сорбиновая кислота, нитраты и нитриты, аспартам. Они, как известно, могут вызывать реакции непереносимости как иммунологическим, так и неиммунологическим путем [39].

Бензойная кислота (бензоаты) используется для предохранения продуктов от порчи. Применяется при приготовлении следующих продуктов: фруктовые соки, желе, повидло, джемы, мармелад, зефир, пастила, маргарин, рыбные консервы, икра, маринады. А также зубная паста, жевательные резинки, кремы, косметические и фармацевтические средства могут содержать данные добавки.

Сульфиты используются как консерванты и как антиокислители, предохраняющие продукты от обесцвечивания и побурения. Применяется при приготовлении: сухих фруктов и овощей, вино, фруктовых соков, желе, повидла, джемов, мармелада, зефира, пастилы, очищенный нарезанный картофель и грибы, готовые продукты из ракообразных, приправы, томатная паста, кетчуп, желатин, замороженное тесто.

Антиокислители используются для предотвращения прогоркания и появления нежелательного привкуса. Могут присутствовать в растительных маслах и жареных на них продуктах, а также в мороженом, чипсах, десертах, жевательной резинке.

Нитраты и нитриты используются как консерванты, для придания стойкого цвета мясным изделиям. Применяются при приготовлении: колбас, копченой рыбы, некоторых сыров, брынзы. Кроме того, они способны накапливаться естественным путем в растениях: свекле, сельдерее, капусте, баклажанах, салате, редисе, дыне, шпинате.

Сорбиновая кислота используется как консервант, и применяется при приготовлении: безалкогольных напитков, соков, кондитерских и хлебобулочных изделий, колбас, зернистой икры, а также для обработки упаковочных материалов.

Важно отметить, что некоторые пищевые добавки получают из натуральных продуктов. Пациенты с непереносимостью сырьевого источника могут развивать аллергию на данные добавки. В приложении № 2 приведен перечень добавок, полученных из природных источников. Как правило, сырьевой источник не указывается на этикетке. Поэтому, информацию о наличии в приобретаемом продукте в скрытом виде опасного для него аллергена пациенту рекомендуется получать от производителя.

II.3. Этиологическая структура пищевой аллергии

При обычном питании организм ежедневно получает более 120 полноценных аллергенов. Результаты исследований доказывают, что практически любой пищевой продукт способен вызвать состояние сенсibilизации, особенно если он употребляется часто и в большом количестве [155]. Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что частота аллергии к различным пищевым продуктам в разных странах и даже в пределах одного региона различна [117, 118]. В связи с этим непросто определить, какой пищевой аллерген является частым, а какой редким. По данным S.L. Vahna около 90% пищевой аллергии приходится на молоко и куриное яйцо. M.J. Radcliffe приводит следующую структуру сенсibilизации к пищевым продуктам: пшеница – 70%, молоко – 60%, яйцо – 35%, дрожжи – 20%. W. Jorde с коллегами, обследовав 3500 пациентов, обнаружили аллергию на молоко в 70,4%, яйцо – в 18,2%, дрожжи – в 14,4% случаев [111]. По данным T. Schafera, чаще всего у пациентов жалобы возникали при употреблении орех (8,5%), фруктов (6,8%), цитрусовых (5,9%), молока (2,8%) и томатов (1,9%) [161]. H. Fahrlander [88], а позднее M. Ziegert и K. Beyer [57] отмечают основными причинно-значимыми аллергенами у детей – молоко, яйцо, сою, пшеницу, рыбу и орехи. Причем K. Beyer, считает данные аллергены в 90% случаев ответственными за аллергические реакции. Аналогичные результаты приводит A. Oehlig – молоко (36,5%), яйцо (35,1), рыба (21,6%), орехи

(6,8%) [136]. Тем не менее, в последнее время все чаще указывается на изменение этиологической структуры пищевых аллергенов. Так, N. Eriksson с коллегами выявили, что в Швеции наиболее часто пищевую аллергию вызывают: лесной орех – 46%, яблоко – 39%, киви – 35%, другие фрукты (персики, апельсин, вишня) и овощи (томаты, морковь) – 25-20%. Реже аллергию вызывают: молоко – 18%, яйцо – 13% и рыба – 12%. Отмечаются различия в структуре пищевых продуктов, чаще всего вызывающих пищевую аллергию у детей в разных странах. Так, в странах Балтии и России в пятерку самых распространенных аллергенов вошли апельсин, шоколад, цитрусовые, яйцо и молоко. Во Франции – яйцо, арахис, молоко, горчица, треска. В Финляндии – цитрусовые, томаты, яйцо, земляника, рыба. В Италии – рыба, молоко, лесной орех, яйцо, фрукты. В Австралии – яйцо, молоко, орехи, кунжут, пшеница. В США – яйцо, молоко, арахис, лесной орех, соя. В Японии – яйцо, молоко, панцирные, пшеница, бобовые. Данные различия между странами авторы объясняют генетической диспозицией, а также привычкой питания. Причем, сравнивая частоту пищевой аллергии с работами прошлых лет, установили, что в современных условиях наиболее частым аллергеном является киви [84]. Проведенное в этом направлении исследование В. Wuthrichom также доказало, что со временем изменился спектр пищевых продуктов, вызывающих аллергию [188]. Так, показано, что в 1978 году чаще всего вызывали аллергию сельдерей (14%), молоко и яйцо (7%), рыба и морковь (4%); орехи, фрукты, соя, панцирные – в единичных случаях (0,2-0,4%). В 1998 году этиологическая структура пищевых аллергенов совершенно иная: яблоко (26%), сельдерей (22%), орехи (16%), панцирные (12%), морковь (8%), соя (6%), яйцо (4%), молоко (2%).

Напрашивается вопрос: можно ли считать редкими аллергены, которые часто используются в пищевой промышленности? В качестве примера N. Neuer, приводит случай аллергии к редкому сорту муки – Guar, который является важным компонентом при приготовлении йогуртов, мягкого мороженого, пудингов, хлеба. H. Rehm сообщает об использовании ферментов плесневых грибов (из рода *Aspergillus*) для приготовления фруктовых соков, сортов пива, картофельного пюре, печенья [111]. Также в литературе последних лет широко обсуждаются вопросы возникновения аллергических реакций на пищевые добавки, к которым относят красители, консерванты, ароматизаторы, антиоксиданты, вкусовые добавки, эмульгаторы, загустители, ферменты [65].

Мнения о количестве аллергенов, вызывающих сенсibilизацию, в литературе также противоречивы. Одни авторы указывают, что дети в 90% случаев реагируют только на 1 или 2 пищевых продукта [145]. Исследования других авторов доказывают присутствие моновалентной сенсibilизации лишь у 20-30% пациентов, а в большинстве случаев – наличие реакций на несколько пищевых продуктов [84, 188]. Причем, при

обследовании детей с тяжелыми формами пищевой аллергии в большинстве случаев регистрируется поливалентная сенсibilизация [6].

Результатами многолетних исследований выявлено, что у детей раннего возраста одним из первых продуктов, вызывающих аллергию, является коровье молоко. У детей младшего возраста, кроме молока, частыми пищевыми аллергенами являются также яйцо, рыба и реже – пшеница и соя [188, 61]. Данные продукты содержат белки, устойчивые к кислотному воздействию, протеолизису и перевариванию. Также они содержат большое количество термостабильных белков, в связи с чем, термическая обработка продуктов не позволяет включить их в диету [1]. Сенсibilизация к данным продуктам осуществляется через желудочно-кишечный тракт, так как в этот период энтероциты еще не зрелые, а продукция IgA еще относительно слабая. Анализ данных многочисленных исследований об этиологической структуре пищевой аллергии у детей старшего возраста показал, что у школьников и подростков чаще всего отмечается аллергия к овощам, фруктам, орехам, шоколаду, цитрусовым. Также многие авторы отмечают, что в настоящее время участились аллергические реакции на злаковые продукты, в первую очередь, на белки пшеницы и ржи, реже – риса, овса, гречки [103]. Исследования по изучению молекулярной характеристики аллергенов в растениях и пищевых продуктах доказывают, что причиной развития пищевой аллергии у детей старшего возраста и взрослых является не алиментарный путь, а перекрестные реакции между данными аллергенами [79, 120, 101].

Многие исследователи отмечают, что с увеличением возраста дети в большинстве случаев хорошо переносят многие продукты, и связывают это с созреванием иммунной системы гастроинтестинального тракта и формированием оральной толерантности. Наиболее изучено естественное течение пищевой аллергии в отношении коровьего молока, куриного яйца, рыбы, орех. Большинство авторов отмечают благоприятный прогноз при аллергии на молоко и яйцо, хотя данные приводятся различные. Так, J. Kleine-Tebbe et al. доказали у 50-80% детей к 7 годам наблюдается развитие толерантности к данным продуктам [119]. По данным Р.М. Хаитова (2002) у 80-90% детей отмечается клинико-лабораторная ремиссия аллергического процесса к 3 годам. W. Rebien [145] и Н. Fahrlander [88] в своих исследованиях получили аналогичные результаты. Однако, по данным некоторых авторов, у 15-20% больных аллергия на молоко может сохраняться до 9-14 лет, при этом симптомы атопических проявлений могут варьировать от легких до очень тяжелых [16]. Sampson & W. Darlath считают, что толерантность развивается всего лишь у 11-38% детей и в более поздние сроки [119]. Dannaeus & Inganaes в течении 2-5 лет наблюдали за течением пищевой аллергии у 85 детей в возрасте от 6 месяцев до 14 лет. Исследование показало, что с увеличением возраста пищевая аллергия на некоторые продукты ослабевает. Так, полная

толерантность формировалась на молоко лишь у 25%, яйцо – у 34%, цитрусовые – у 44%, шоколад – у 22%, рыбу – у 12%, а бобы – у 11,7% детей. Исключение составила аллергия к орехам, злакам, сое, которая с возрастом сохранялась или даже увеличивалась [194]. Проведенные другие исследования в этом направлении также доказывают, что на орехи, пшеницу, рыбу аллергия, как, правило, сохраняется и во взрослом состоянии. Но общепризнанным является то, что на развитие оральной толерантности оказывает влияние время начала пищевой аллергии: при ранней манифестации болезни толерантность формируется чаще. Наиболее показательны данные, которые приводит Воск в своем исследовании [64]. Если пищевая аллергия формируется в возрасте до 3 лет, то в дальнейшем в 44% случаев дети переносят продукты, первоначально вызывающие аллергию. Если пищевая аллергия формируется в возрасте старше 3 лет, то пищевая толерантность отмечается лишь в 19% случаев.

Таким образом, не существует единого мнения о частоте и этиологической структуре пищевой аллергии. Все это обосновывает необходимость продолжения исследований в данном направлении.

Анализ проведенных нами исследований детей в возрасте от 1 года до 18 лет, страдающих пищевой аллергией, позволил определить особенности этиологической структуры в зависимости от возраста и клинических проявлений заболевания. По данным аллергологического анамнеза среди пищевых продуктов, вызывающих развитие пищевой аллергии у детей младшего возраста, наибольшее значение имеют: белки коровьего молока, яйца, рыбы, злаков. У детей старшего возраста чаще отмечается непереносимость цитрусовых, клубники, шоколада, экзотических фруктов и специй. Аллергические реакции на продукты животного происхождения определены у 78% обследованных детей. При этом наиболее распространенной оказалась сенсibilизация к белкам куриного яйца и коровьего молока. По данным литературы аллергические реакции на белки куриного яйца занимают первое место среди пищевых аллергенов во многих индустриально развитых странах [60]. Наши исследования подтвердили эти данные, т.к. сенсibilизация к куриным яйцам встречается у каждого второго ребенка с пищевой аллергией. При этом практически с одинаковой частотой определяется аллергия к желтку и белку яйца, хотя считается, что белки желтка имеют меньший аллергенный потенциал, по сравнению с компонентами белка яйца. Среди мясных продуктов наиболее часто определена сенсibilизация к говядине, мясу курицы, мясу утки и ребе – к свинине (рис 3).

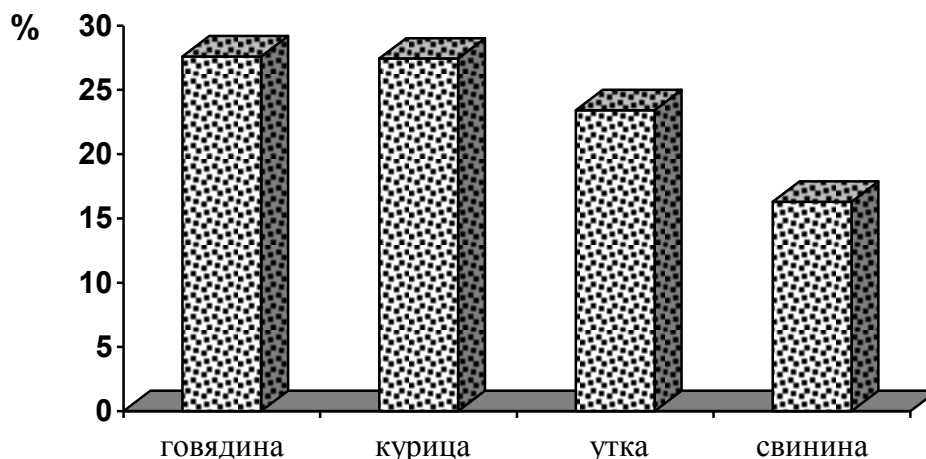


Рис. 3. Частота пищевой сенсibilизации к мясу

Достаточно часто встречается у детей сенсibilизация к рыбе. При этом подтвердилось мнение, что чем чаще употребляется продукт, тем чаще формируется на него аллергия. Так, сенсibilизация к речной рыбе, которая представлена в местных водоемах, встречается чаще, чем к морским сортам рыбы (рис.4).

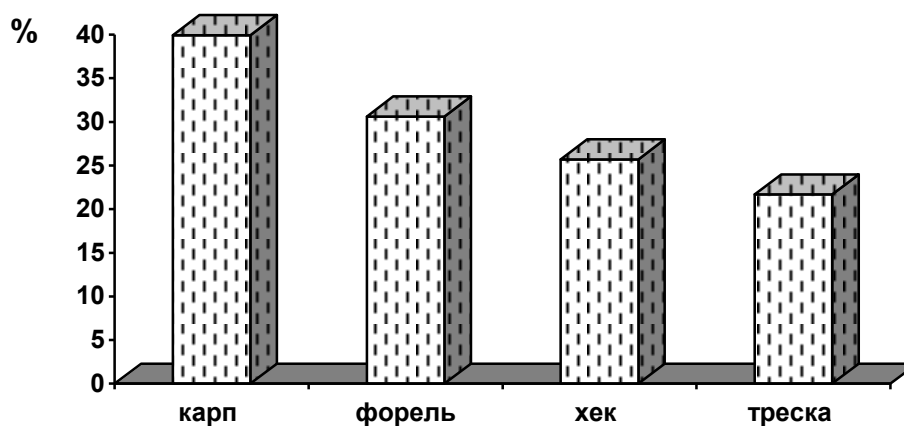


Рис. 4. Частота пищевой сенсibilизации к рыбе

Важно отметить, что выявлена тесная связь спектра непереносимых пищевых продуктов с возрастом ребенка. По результатам кожных проб определены наиболее важные пищевые аллергены для детей разных возрастных групп (рис. 5 а,б). Наибольший процент больных, сенсibilизированных к основным пищевым продуктам, зарегистрирован в раннем детском возрасте (рис. 5а). Однако следует отметить, что ведущая

роль в развитии пищевой аллергии не только у детей раннего возраста, но и среди детей всех возрастных групп, принадлежит белкам куриного яйца. Сенсibilизация к белкам коровьего молока и говядины чаще всего встречается в возрастной группе от 6 месяцев до 3-х лет. Что же касается аллергии к коровьему молоку, говядине, рыбе, крупам, сое, которые имеют наибольшее значение для детей раннего возраста, у детей старше 1 года мы отмечаем снижение процента сенсibilизации к данным продуктам

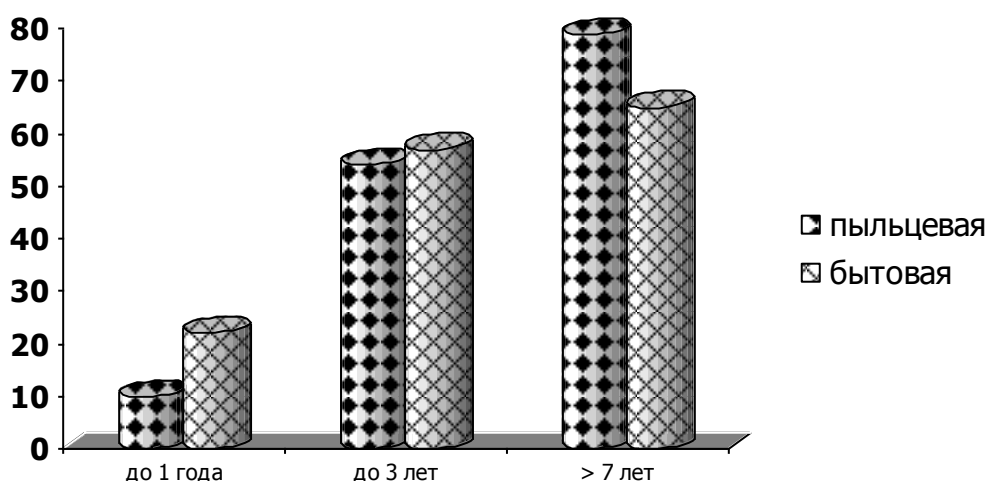


Рис. 5а. Структура этиологических факторов пищевой аллергии в зависимости от возраста (%)

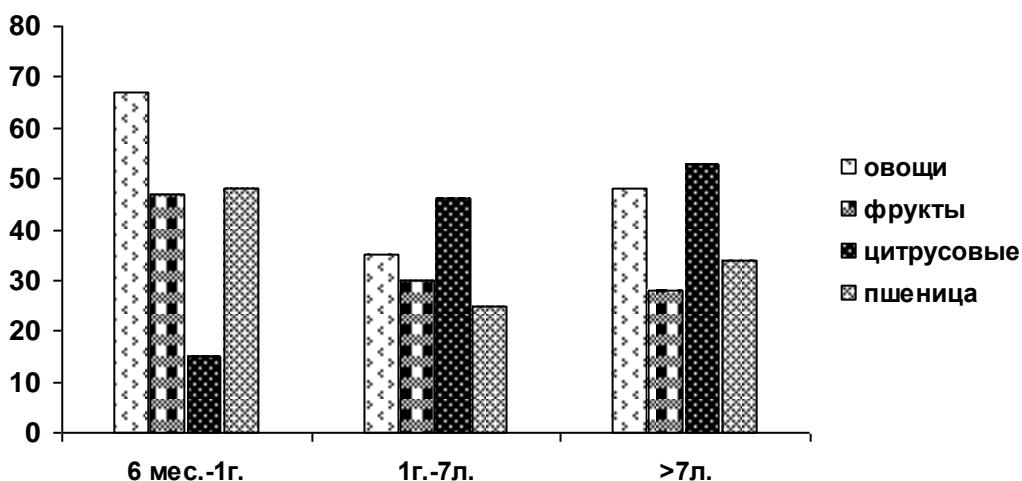


Рис. 5б. Структура этиологических факторов пищевой аллергии в зависимости от возраста (%)

Иную картину мы обнаружили при изучении непереносимости пшеницы, овощей и фруктов (рис. 5б). Так, уровень аллергии на эти продукты высокий у детей раннего возраста, когда у них еще не сформирована толерантность к пищевым антигенам. У детей до 7 лет уровень сенсibilизации к этим аллергенам понижается, а после 7 лет – вновь возрастает. Именно в данной возрастной группе отмечается высокий процент сопутствующей пылевой сенсibilизации, которая и является причиной развития перекрестной аллергии на данные продукты.

Так же было установлено, что этиологическая структура пищевой аллергии в зависимости от нозологии болезни имеет различия. Так, непереносимость коровьего молока, яиц, рыбы, курицы встречается с одинаковой частотой при всех клинических проявлениях пищевой аллергии, сенсibilизация же к пищевым злакам, овощам и фруктам чаще встречается при респираторных формах аллергии.

II.3.1. Особенности пищевой аллергии у детей в зависимости от этнической принадлежности

Считается, что в каждой конкретной популяции роль генетических факторов оказывает свое влияние на особенности формирования любой патологии. Нами проведен анализ особенностей формирования и течения пищевой аллергии у детей 667 в возрасте от 4 мес. до 18 лет, страдающих различными проявлениями истинной пищевой аллергии. Все дети проживают в Хакасии. Согласно этнической принадлежности больные были разделены на 2 группы: I группа (n=78) – коренные жители (хакасы); II группа (n=589) – пришлые (европеоиды). По половому признаку обследованные группы оказались достаточно близкими между собой.

Выявление факторов риска развития пищевой аллергии являются главными ориентирами в изучении особенностей формирования болезни. Наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям у хакасов встречается чуть реже, чем у европеоидов (42,5% и 55,9%, соответственно).

Влияние перинатальных и постнатальных факторов риска также имеет определенные различия. Так, среди перинатальных факторов риска развития пищевой аллергии наибольшее значение у детей I гр. имеют токсикозы и анемия в период беременности, а также патологическое течение беременности; у детей II гр. – внутриутробная гипоксия, обострение соматических болезней и курение матери в период беременности (рис.6).

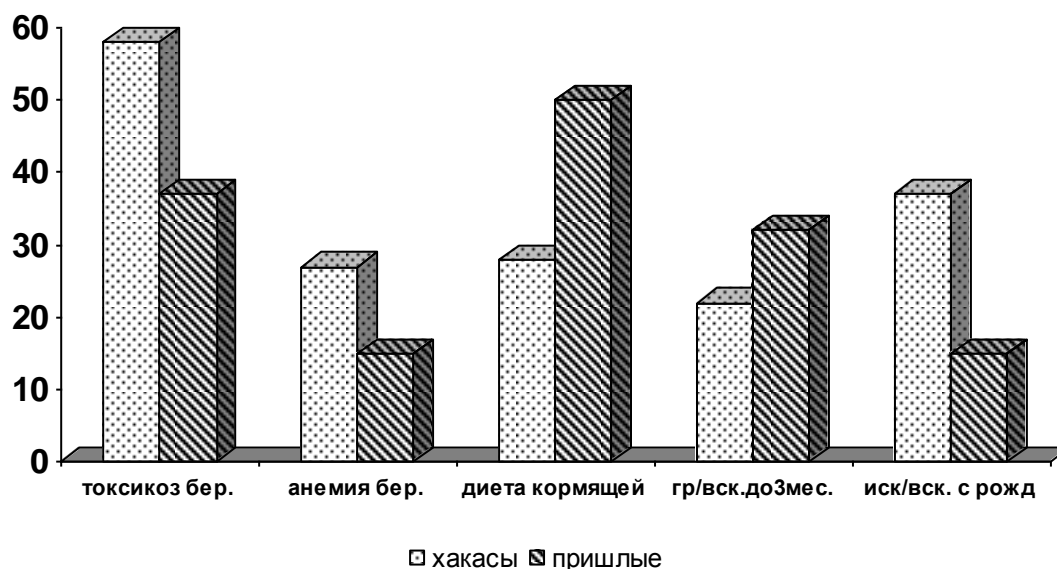


Рис. 6. Факторы риска развития пищевой аллергии в зависимости от этнической принадлежности (%)

Среди постнатальных факторов риска ведущая роль в развитии пищевой аллергии у хакасов принадлежит несоблюдению кормящей матерью диеты (76,5%), что способствует сенсibilизации ребенка аллергенами из пищевого рациона матери.

Возникновению пищевой аллергии, особенно к белкам коровьего молока, способствует ранний перевод ребенка на смешанное или искусственное вскармливание с использованием различных молочных смесей: у детей I гр. – 36,7%, у детей II гр. – 17,3% случаев. Тем не менее, у хакасов продолжительность грудного вскармливания до года встречается в 2 раза чаще, чем у детей европеоидов. Кроме того, у хакасов не было зарегистрировано случаев отсутствия грудного вскармливания. Вероятно, этим можно объяснить более позднее начало клинических проявлений пищевой аллергии у детей коренной национальности. Анализируя сроки появления первых симптомов аллергии, выявили, что среди европеоидов начальные симптомы чаще регистрируются в раннем возрасте (до 1 года) – 54%, среди хакасов – чаще после года (58%).

Этиологическая структура пищевой аллергии не имеет выраженных различий в группах коренного (хакасы) и пришлого (европеоиды) детского населения. Тем не менее, среди хакасов чаще регистрировалась аллергия к белкам животного происхождения (коровье молоко, куриное яйцо, говядина) и реже – к пищевым злакам, особенно к рису и гречке. Аллергия к другим белкам растительного происхождения (цитрусовые, овощи, фрукты, орехи), а также к рыбе встречается практически с одинаковой частотой в обеих группах. В ходе исследования выявили влияние экологических факторов на формирование аллергии. Характерным для

детей обеих групп является присутствие в подавляющем большинстве случаев сопутствующей сенсibilизации к аллергенам других групп (пыльцевых, бытовых и др.). При этом сенсibilизация встречается в обеих группах с одинаковой частотой только к бытовым аллергенам, а к другим видам аллергенов частота сенсibilизации имеет различия. Так, у хакасов чаще регистрируется повышенная чувствительность к грибковым и эпидермальным, и реже – к пыльцевым аллергенам, особенно к луговым травам ($p < 0,01$) и сорнякам ($p < 0,05$), что, по-видимому, и определяет у них более низкий процент перекрестной пищевой аллергии к злакам.

Кроме того, мы выявили, что генотип популяции оказывает влияние также на клинические проявления пищевой аллергии. У больных I гр. чаще регистрируются нетипичные проявления пищевой аллергии (артралгии, цефалгии, носовые кровотечения, гастриты) – в 48%, реже респираторные – в 35% и кожные проявления – в 17% случаев. У больных II гр. клинические проявления пищевой аллергии регистрируются практически с одинаковой частотой (30%, 32%, 38%, соответственно).

В механизмах формирования пищевой аллергии у детей значительная роль принадлежит IgE-зависимым реакциям. При исследовании концентрации общего IgE в сыворотке крови выявили повышенный его уровень в I гр. – 53%, во II гр. – 41% случаев. Повышение титра специфических IgE к белкам коровьего молока, куриного яйца, пшеницы имело достоверные различия в обследованных группах. Так, специфические IgE в I гр. чаще определялись к глиадину ($p < 0,05$), белкам коровьего молока ($p > 0,05$) и реже к овальбумину ($p < 0,01$).

Таким образом, выявленные различия в зависимости от этнической принадлежности детей с пищевой аллергией подтверждает мнение о том, что генетические факторы оказывают свое влияние на особенности формирования и течения пищевой аллергии у детей.

II.3.2. Сочетание пищевой аллергии с другими видами сенсibilизации

В патогенезе аллергических болезней, обусловленных пищевой аллергией, участвуют в той или иной степени аллергены других групп. На фоне возникшей пищевой аллергии либо в результате нарушения барьерной функции кожи и слизистых оболочек, либо за счет перекрестно реагирующих, общих антигенных детерминант, у ребенка повышается чувствительность к действию аллергенов других групп (пыль, пыльца, лекарственные препараты и т.д.). Особое значение имеет сенсibilизация к домашней пыли и к пыльце растений в связи с повсеместным распространением данных видов аллергенов, как во внешней среде, так и внутри помещений. Сочетание пищевой аллергии с сенсibilизацией к другим видам аллергенов было выявлено у 79% обследованных детей. В

спектре сопутствующей сенсibilизации преобладали пылевые, несколько реже – бытовые и грибковые аллергены. С увеличением возраста ребенка выявлена тесная связь формирования сенсibilизации к другим видам аллергенов. Если у детей раннего возраста в подавляющем большинстве случаев отмечалась только пищевая сенсibilизация, то у детей от 1 года до 3-х лет в 54% случаев, а у детей старше 7 лет – в 79% случаев определялась сенсibilизация к другим группам аллергенов (пылевым, бытовым) (рис. 7).

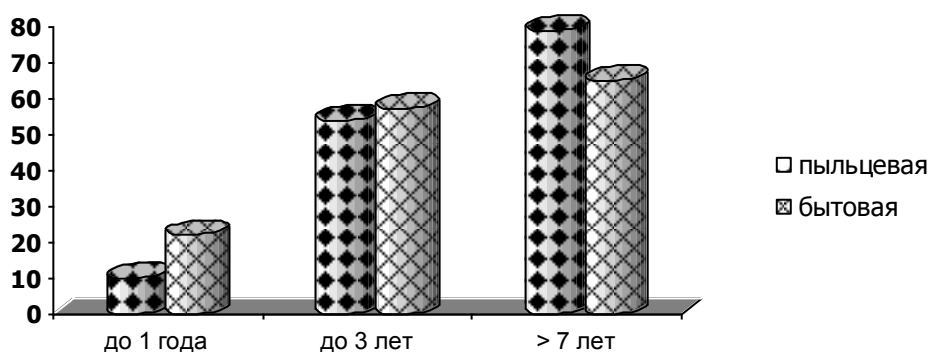


Рис. 7 Сочетание пищевой аллергии с другими видами сенсibilизации в зависимости от возраста (%)

Расширение спектра сенсibilизации к другим группам аллергенов способствует более тяжелому течению пищевой аллергии с развития системных проявлений в результате вовлечения в патологический процесс других органов и систем. Это может стать серьезным препятствием в достижении ремиссии болезни.

Глава III. ПЕРЕКРЕСТНЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ

III.1. Современные представления о перекрестных аллергических реакциях

Существует мнение о том, что рост пищевой аллергии не связан с генетическими изменениями, т.к. за такое короткое время генофонд человека заметно не изменится. Считается, что более важными причинами являются негативные воздействия факторов внешней среды. Одной из них является генетическое изменение растений, вызванное широким применением химических удобрений и стимуляторов роста, что наглядно подтверждается увеличением роста размеров пыльцы растений за последние несколько лет. Это является одним из основных факторов роста частоты поллиноза и других респираторных заболеваний [108].

Анализ белков с использованием молекулярной биологии позволил обнаружить общие аллергенные детерминанты белковых молекул, происхождение которых не всегда ограничивается пределами только одного семейства. Части таких белковых молекул могут вызвать перекрестные аллергические реакции и быть причиной клинических проявлений, которые с трудом поддаются терапии. У больных с тяжелым течением атопии именно перекрестно реагирующие аллергены мешают достичь полной клинико-иммунологической ремиссии.

Исследования, направленные на изучение самих пыльцевых аллергенов и клинических проявлений аллергических реакций на эти аллергены обнаружили связь между аллергическими реакциями на пыльцу березы и яблоки. Тщательный опрос этих пациентов позволил обнаружить так называемый оральный аллергический синдром, сопровождающийся ощущением зуда на губах и небе при употреблении в пищу яблок в сезон цветения березы. Последующие работы показали, что эти же ощущения пациенты могут испытывать при употреблении и других фруктов семейства розоцветных (персиков, абрикосов, слив, земляники и т.п.), хотя не всегда эти симптомы связываются с пищевой аллергией, чаще всего ошибочно виновными в таких случаях считают пестициды [93].

В настоящее время, благодаря современным возможностям молекулярной биологии, доказана причина этих явлений, связанная с общими антигенными эпитопами, находящимися в различных протеинах. В связи с этим предлагается даже новая классификация IgE-опосредованной пищевой аллергии. По мнению W. Pichlera, она должна основываться на: пути сенсибилизации, течении, развитии оральной толерантности, зависимости пищевой аллергии от возраста, молекулярной характеристики важных антигенов и перекрестно-реагирующих пищевых аллергенов [143] (глава I). Таким образом, расширение классификации пищевой аллергии с выделением перекрестных аллергических реакций показывает важность изучения этой проблемы. Перекрестные аллергические реакции могут быть обусловлены тремя механизмами:

1. Полной идентичностью ингаляционных и пищевых аллергенов. Запах чеснока может вызывать приступ астмы и употребление в пищу этого продукта может сопровождаться теми же проявлениями. Приступ астмы может давать запах ракообразных при приготовлении из них пищи, а употребление этих блюд может быть причиной анафилактической реакции.

2. Антигенная идентичность виновного белка может быть скрыта в пище. Например, пыльца подсолнуха может быть причиной поллиноза, а употребление меда собранного с цветов подсолнечника может вызвать крапивницу.

3. Общие эпитопы белковых молекул, как в пыльцевых, так и в пищевых продуктах. Например, употребление яблок во время цветения березы может стать причиной развития периорального дерматита.

Спектр аллергенов, участвующих в перекрестных реакциях зависит от возраста пациентов. Сенсибилизация в раннем детском возрасте на пищевые продукты, такие белки как коровье молоко, яйца, рыба и арахис, появляется при попадании их в желудочно-кишечный тракт. С седьмого года жизни начинается новый подъем пищевой аллергии, но с совершенно другим спектром аллергенов: у подростков и людей молодого возраста это, как правило, не молочные или яичные протеины. Чаще всего в этом

возрасте, когда уже функционирует оральная толерантность, отмечается тенденция к увеличению аллергических реакций связанных с сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам. Респираторные аллергены, благодаря сходству антигенных детерминант между пыльцевыми и пищевыми аллергенами, могут быть причиной развития перекрестных аллергических реакций на пищевые продукты растительного происхождения (приложение № 3) [143]

III.2. Внутривидовые перекрестные аллергические реакции

Нами выявлена частота перекрестных аллергических реакций между отдельными пищевыми продуктами.

Коровье молоко – козье молоко

У детей до 3 лет, имеющих явную сенсibilизацию к коровьему молоку и не получавших до момента исследования продукты, содержащие белки козьего молока, была выявлена сенсibilизация к козьему молоку у 4 из 7 обследованных. Причем, у 1 ребенка кожные пробы слабо положительные (1+), а у 2 детей – резко положительные (3+ и 4+). У 1 ребенка при отрицательном результате кожных проб после проведения провокационной пробы с козьим молоком отмечалось обострение кожного процесса, что подтверждает наличие у него перекрестной сенсibilизации. У детей от 3-7 лет сенсibilизация к козьему молоку была выявлена у 4 из 8 обследованных.

Коровье молоко - говядина

У пациентов с сенсibilизацией на коровье молоко отмечались аллергия и на говядину. Так, у детей от 6 мес. до 3 лет положительные реакции (по кожным пробам) на говядину были у 14 из 19, а клиническая картина обострения основного заболевания наблюдалась только у 9 человек. В возрастной группе от 3 до 7 лет сенсibilизация была выявлена у 16 из 21 обследованного ребенка, а провокационные пробы оказались положительными только у 10 из них. В старшей возрастной группе (от 7 до 15 лет) сенсibilизация была выявлена у 13 (61,9%), но клинические проявления после употребления говядины отмечались лишь у 4 (30,8%) детей.

Возможность развития перекрестных реакций у детей с сенсibilизацией на коровье молоко необходимо учитывать при назначении лекарственных препаратов, полученных от животных (биопрепараты или сывороточные препараты). Например, при аллергии к конине возможны аллергические реакции на введение противодифтерийной сыворотки; при аллергии к молоку – на биопрепараты.

Куриное яйцо – мясо птиц

В группе детей от 6 месяцев до 3 лет с сенсibilизацией к куриному яйцу повышенная чувствительность к курице отмечалась у 50% пациентов, причем у всех провокационные пробы были положительными. В средней возрастной группе (3-7 лет) сенсibilизация к курице отмечалась у 81,1%, а провокационные пробы были положительными только у 69,9% детей. Сенсibilизация к курице у детей старше 7 лет, по данным кожных проб, была у 42,3%, а доказанная аллергия лишь у 36,3%. Как правило, аллергия на мясо курицы сочеталась с сенсibilизацией к яйцу в 89,3% случаев, а аллергия к куриному яйцу не всегда сочеталась с повышенной чувствительностью к мясу курицы (60,9%). В группе детей, имеющих пищевую аллергию на мясо курицы и не получавших ранее мясо утки, была выявлена повышенная чувствительность к утке у 42,3%. Причем, данная сенсibilизация сочеталась с аллергией на куриные яйца, только у 25,1% детей. При пищевой аллергии к куриному яйцу не всегда отмечается аллергия ко всем компонентам куриного яйца. У детей с доказанной аллергией к цельному куриному яйцу положительные провокационные пробы на желток куриного яйца мы отмечали только у 55% детей.

Пищевые злаки

При сенсibilизации к пшеничной муке определялась повышенная чувствительность (по результатам кожного тестирования) к овсяной муке у 72,7%, к ячменной – у 63,6% и к ржаной муке – у 45,5% обследованных детей. При этом провокационные пробы на овсяную муку были положительными у 50%, на ржаную муку – у 53% и на ячменную муку – у 28,6% больных. Можно предположить, что ложноположительные результаты кожного тестирования обусловлены наличием общих антигенных детерминант в каждом из пищевых злаков. Сходство белковых молекул является причиной развития перекрестных аллергических реакций. В литературе встречаются сообщения о развитии перекрестных аллергических реакций между рисом и гречкой [199]. Согласно нашим наблюдениям, из 19 детей, имеющих сенсibilизацию к рису, у 14 определялась повышенная кожная чувствительность к гречке. В тоже время лишь у 2 из них при употреблении гречневой крупы возникали клинические проявления.

III.3. Межвидовые перекрестные аллергические реакции

Пищевые продукты - эпидермальные аллергены

В литературе встречаются сообщения о наличии общих антигенных детерминант между эпидермальными антигенами и пищевыми продуктами, например, между антигеном шерсти кошки и аллергеном мяса

свиньи [98]. По нашим данным у детей, страдающих пищевой аллергией сенсibilизация к эпидермальным антигенам встречалась в 10,1% случаев, причем преобладает аллергия к шерсти кошки и шерсти собаки. По данным кожного тестирования сенсibilизация к свинине имелась лишь у 2 детей, но при проведении провокационных проб у 5 детей употребление свинины в пищу сопровождалось обострением кожного процесса. У 3 детей с выраженными клиническими проявлениями аллергии на шерсть кошки была выявлена положительная реакция при употреблении в пищу баранины и кролика (хотя дети до момента исследования никогда не получали этих продуктов). При этом у 2 больных при употреблении данного мяса отмечалось обострение кожного процесса, у 1 больного – приступ удушья.

Иллюстрируя вышесказанное, приводим клинический пример.

Даша Х., 4 года, наблюдается у аллерголога с диагнозом: Пищевая аллергия. Бронхиальная астма, персистирующее течение. Аллергический ринит, персистирующее течение. Эпидермальная и бытовая сенсibilизация.

Девочка от I беременности, протекающей без патологии. Роды в срок, вес при рождении 3200, рост 53 см, к груди приложили на 1 сутки. Выписана из роддома на 6 сутки. Период новорожденности протекал без особенностей. Грудное вскармливание до года. С 5-месячного возраста отмечались проявления эксудативного диатеза в легкой форме. Причина не была установлена. Кожные проявления аллергии купировались к году. С 3 лет девочка стала посещать детский сад и с этого же времени отмечает появление частых респираторных инфекций. Спустя 2 месяца от начала болезни появился первый приступ удушья при контакте с кошкой. С этого времени приступы удушья стали частыми, почти ежедневными. Спустя 4 месяца от первого приступа одышки ребенок был осмотрен аллергологом. После проведенного аллергологического обследования была выявлена поливалентная сенсibilизация: пищевая бытовая и эпидермальна. Больной была назначена строгая элиминационная диета, на фоне которой состояние ребенка нормализовалось – приступы удушья купировались. При расширении диеты было отмечено резкое ухудшение состояния после употребления мяса кролика. Спустя 10 часов у девочки появилось чихание, заложенность носа, покраснение конъюнктивы и склер, а спустя еще час появились кашель и одышка. Прием эуфиллина и сальбутамола облегчил состояние незначительно. Данные осмотра: общее состояние девочки средней тяжести, самочувствие страдает – девочка вялая, капризничает. Кожные покровы чистые, бледные. ЧД 28в1'. Пульс 76 ударов в минуту. Конъюнктивка век умеренно гиперемирована. Носовое дыхание затруднено, отделяемое скудное. Грудная клетка обычной формы, незначительное втяжение яремной ямки при дыхании.

Аускультативно: дыхание в легких ослабленное, по всем полям на выдохе сухие свистящие хрипы. Перкуторный звук с коробочным оттенком. Сердечные тоны громкие, ритмичные.

В общем анализе крови: Нв – 115 г/л, L – $7,0 \times 10^9$ /л, Э-5%, С-44%, Л/ц – 50%, М – 1%, СОЭ – 7 мм/час.

Копрология: нейтральный жир +, бактерии ++

3х кратный анализ кала на я/г отрицательный.

Скарификационные кожные пробы: коровье молоко +++++, цельное яйцо +++++, белок куриных яиц +++++, желток куриных яиц +++++, мясо курицы +++++, мясо утки +++++, говядина +++++, дом. Домашняя пыль ++, клещ домашней пыли. ++. Шерсть кошки +++++,

В сыворотке крови обнаружено повышение специфических IgE-антител к: β -лактоглобулину, α -лактальбулину, бычьему сывороточному альбумину, казеину, овальбумину, глиадину.

Пищевые продукты – пыльцевые аллергены

В настоящее время доказано, что у детей старшего возраста доминирующее значение приобретают ингаляционные аллергены, главным образом, пыльцевые. В связи с этим, регистрируется новый подъем пищевой аллергии с совершенно другим спектром причинно-значимых аллергенов. Нами выявлено у 74% обследованных детей сочетание пищевой аллергии с повышенной чувствительностью к пыльцевым аллергенам.

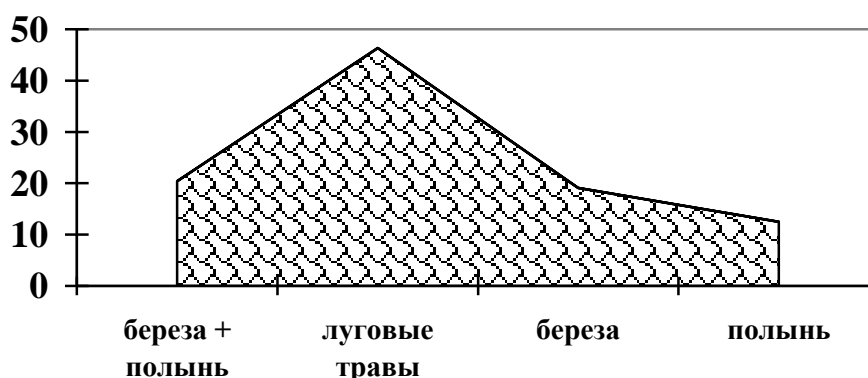


Рис.8. Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам по данным кожных и провокационных проб (%)

Доминирующая роль в спектре пыльцевой сенсibilизации принадлежит пыльце луговых трав (рис.8). Реже встречается

изолированная повышенная чувствительность к березе и к полыни, чаще встречается совместная полынно-березовая сенсibilизация.

При этом в зависимости от вида пыльцы частота перекрестных аллергических реакции на пищевые аллергены имеет некоторые различия (рис.9).

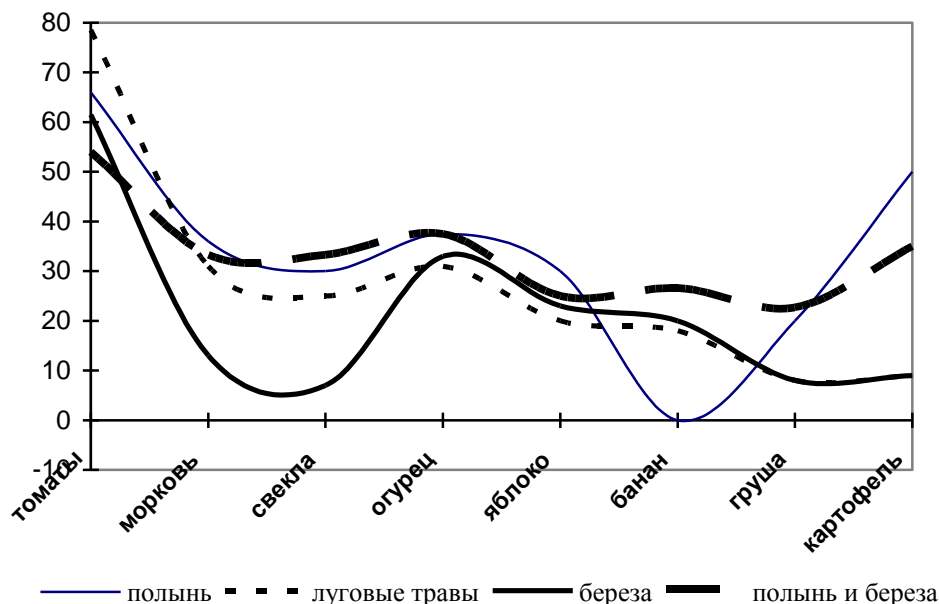


Рис. 9. Частота перекрестных аллергических реакций на пищевые продукты при пыльцевой сенсibilизации (%)

Сенсibilизация к пыльце полыни сопровождалась в 44,5% случаев аллергией к овощам (чаще всего к томатам и огурцам) и в 16% случаев – к фруктам (яблоки, груши). Сенсibilизация к пыльце березы сопровождалась в 25% случаев аллергией к овощам (томаты, огурец, морковь, свекла) и в 17% – к фруктам (чаще к яблокам и бананам). При полынно-березовой сенсibilизации выявлена высокая частота перекрестных аллергических реакций почти на все исследуемые продукты. При сенсibilизации к луговым травам процент перекрестных аллергических реакций на продукты был значительно ниже, за исключением помидоров (78%).

Особый интерес представляют перекрестные аллергические реакции к злакам (рис.10). Вследствие региональных особенностей местности (Хакасия расположена в зоне степей) доминирующая роль в спектре пыльцевой сенсibilизации принадлежит пыльце злаковых трав. В группе детей, имеющих сенсibilизацию к луговым травам, при проведении провокационных проб у 63,6% больных отмечались перекрестные аллергические реакции на пшеничную муку. Причем из данной группы

детей у 68% отмечались изолированные перекрестные аллергические реакции на пшеницу, у 55% на ржаную муку. Имели перекрестные аллергические реакции и на пшеничную, и на ржаную муку 82% детей.

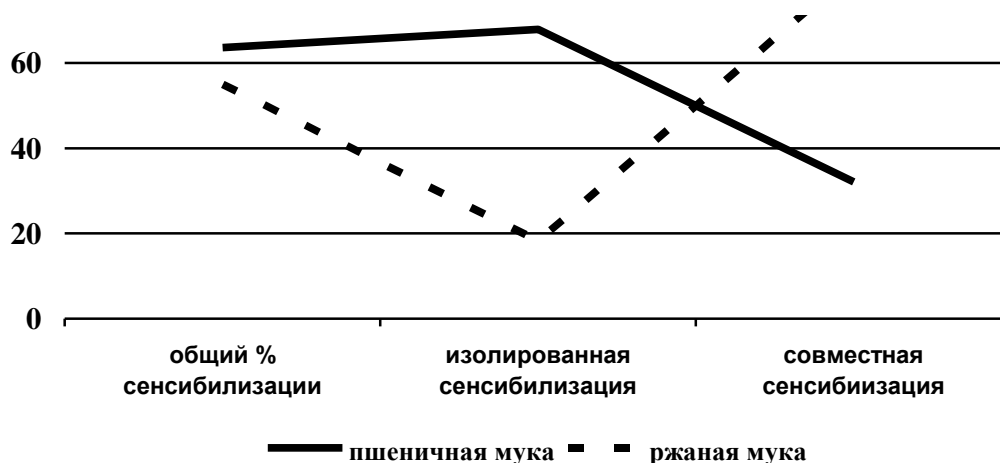


Рис. 10. Частота перекрестных аллергических реакций на пищевые злаки при сенсibilизации к луговым травам (%)

Таким образом, можно предположить, что пыльцевая сенсibilизация к луговым травам оказывает влияние на увеличение частоты пищевой аллергии к злакам у детей старшего возраста т.к. до появления пыльцевой сенсibilизации обследованные дети не имели каких либо жалоб или клинических проявлений при употреблении в пищу продуктов, содержащих белки злаковых культур.

Итак, перекрестные аллергические реакции на пищевые продукты были обнаружены нами у 80% обследованных детей. При этом было установлено, что частота перекрестных аллергических реакций в зависимости от клинических проявлений пищевой аллергии различна (рис.11). Так, перекрестные аллергические реакции между пищевыми продуктами чаще всего регистрируются при интестинальной и кожной формах пищевой аллергии. Перекрестные аллергические реакции между пыльцевыми и пищевыми аллергенами чаще встречаются при респираторных и сочетанных (дермореспираторном синдроме) формах аллергии. Значительно реже мы обнаружили перекрестные аллергические реакции между эпидермальными и пищевыми аллергенами.

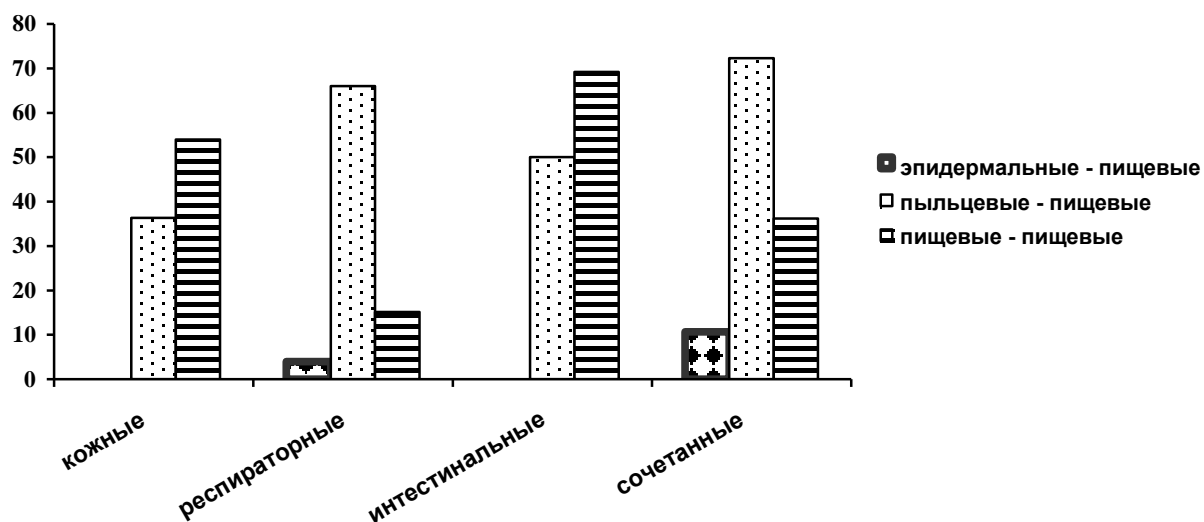


Рис. 11. Частота перекрестных аллергических реакций между пищевыми и другими аллергенами в зависимости от клинических проявлений (%)

Обобщая выше изложенное, можно сделать вывод, что кроме хорошо известных причин, проявления пищевой аллергии довольно часто могут быть связаны с развитием перекрестных аллергических реакций между пищевыми, пыльцевыми и (или) эпидермальными антигенами, а так же со схожими антигенными детерминантами находящимися в самих пищевых продуктах, не обязательно связанных общим происхождением.

Глава IV. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Уже давно известно, что составные части пищевых продуктов могут вызывать реакции повышенной чувствительности. При этом пищевые продукты участвуют в формировании заболевания посредством включения разных иммунологических механизмов. Для объяснения повреждающего действия составных частей пищевых продуктов принимаются во внимание 3 механизма

Ошибка! Источник ссылки не найден.:

1. Составные части пищи или продукты распада могут действовать на организм непосредственно токсично (например, при целиакии).

2. Пищевые продукты могут действовать как антигены и индуцировать соответствующий иммунный ответ. Возникновение, отложение или устранение иммунных комплексов может быть причиной различных болезней (дерматиты, артриты и др.).

3. Составные части продуктов могут выступать как аллергены, индуцируя образование специфических IgE-антител. При повторной экспозиции развивается IgE-зависимое воспаление.

Аллергические воспалительные реакции происходят на «барьерных» органах, прежде всего, на коже и слизистых оболочках респираторного и гастроинтестинального трактах. Слизистые оболочки имеют клинически особое значение, т.к. представляют не только эффекторный орган, но, даже больше чем кожа служат для проникновения аллергенов. Для выполнения своей основной задачи (резорбции газов, жидкостей или питательных веществ), они должны быть хорошо проницаемы, что в свою очередь делает их одновременно восприимчивыми к инвазии патогенов и аллергенов. Чтобы защитить организм от подобных опасностей, слизистые оболочки оснащены расширенной иммунной системой. Однако, сенсibilизация к пищевым аллергенам встречается значительно реже, чем сенсibilизация к ингаляционным. Основная причина этого заключается в том, что слизистая оболочка гастроинтестинального тракта представлена расширенной иммунной системой, т.к. здесь располагается около 2/3 всех

лимфоцитов организма. В обеспечении местного иммунитета кишечника участвуют специфические кишечные эпителиальные клетки, дендритные клетки, Т-лимфоциты [69, 36]. Эпителиальные клетки захватывают антиген из просвета и презентуют его на Т-клетки с использованием комплекса гистосовместимости II класса. Дендритные клетки (ДК), находящиеся в пределах собственной пластины и вокруг Пейеровых бляшек активируют дифференцировку Т-лимфоцитов и секрецию IgA, обеспечивающих местную защиту, благодаря способности неспецифически связываться с антигеном и стимулировать иммунные и неиммунные системы защиты [69, **Ошибка! Источник ссылки не найден.** 129]. Кроме того, кишечная стенка покрыта вязкой слизью, содержащей различные защитные субстанции (секреторный IgA), а клетки эпителия расположены плотно друг к другу. Данные защитные барьеры препятствуют прохождению пищевых аллергенов, а также внедрению опасных микроорганизмов через кишечную стенку. Все это способствует формированию оральной толерантности, возникающей после первого контакта антигена с кишечником. Предполагается, что в развитии оральной толерантности принимают участие CD4⁺- и CD8⁺-клетки. Особенно важна роль субпопуляции CD4⁺-клеток (Т-хелперы 3 типа), которые располагаются внутри Пейеровых бляшек, секретировав основной цитокин оральной толерантности – TGF-бета. Он переключает В-клетки с синтеза IgM на синтез IgA [20]. Один и тот же антиген, в зависимости от формы, может вызвать толерантность (растворимые белки) или гиперчувствительность (нерастворимые белки). Ухудшение барьерных свойств слизистой оболочки ведет к нарушению оральной толерантности, что рассматривается как патофизиологическая основа для развития пищевой аллергии, а также других хронических воспалительных заболеваний кишечника (целиакия, болезнь Крона). Исследования E. Untersmaug et al. (2005) показали, что понижение кислотности в желудке увеличивает вероятность сенсибилизации. Незрелость других барьерных компонентов (например, в ферментной системе) желудочно-кишечного тракта также способствуют развитию пищевой аллергии у детей [172].

У новорожденных детей система местного иммунитета развита слабо. Кроме того, существует возрастной дефицит ферментов, повышение проницаемости кишечно-печеночного фильтра. Поэтому, формирование оральной толерантности у детей младенческого возраста затруднено. Это способствует большей частоте развития пищевой аллергии у детей раннего возраста. Нейтрализация, опсонизация и маркирование антигена осуществляется за счет IgG [153]. Этот класс иммуноглобулинов легко проходит через плацентарный барьер, выделяется в молоко за счет диффузии, обеспечивая гуморальный иммунитет новорожденного в течение первых 3-4 месяцев [87]. В связи с этим, особенно актуально для ребенка сохранение грудного вскармливания первые 4 месяца жизни.

Считается, что с возрастом у ребенка происходит созревание ферментных систем и барьерных свойств слизистых оболочек. Это способствует формированию оральной толерантности к пищевым аллергенам и в большинстве случаев спонтанному излечению от пищевой аллергии. Считается, что развитие оральной толерантности зависит от вида аллергена: часто развивается на молоко и яйцо, реже – на рыбу и орехи.

При нарушении иммунных механизмов сенсибилизация может возникнуть в любом возрасте. Первой предпосылкой для оральной сенсибилизации на пищевые продукты является прохождение иммуногенных макромолекул через слизистую кишечника. В результате происходит образование антигенспецифических антител (IgE) и активация Th-2 лимфоцитов. Связанные с тучными клетками и базофильными гранулоцитами IgE и рецепторы Th-2 лимфоцитов служат как распознающие антиген молекулы, которые активируют соответствующие клетки и вызывают аллергическую воспалительную реакцию. Кроме того, изучена роль дендритных клеток в развитии аллергии. Считается, что они являются потенциально самыми антигенпрезентирующими клетками, поэтому играют ключевую роль в возникновении таких заболеваний как атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический конъюнктивит. Стимуляция (*in vitro*) аллергеном незрелых, генерированных из моноцитов ДК от аллергических доноров, ведет к ранней активации STAT6 (signal transducer and activator of transcription) с одновременной продукцией интерлейкина -13 (IL-13). IL-13 повышает фосфорилирование STAT6 в аутологических Т-клетках, а также продукцию Th2-клетками цитокинов IL-4 и IL-5. После активации Т-клетки индуцированная костимулирующая молекула ISOS (inducible costimulatory molecule) играет последующую важную роль при регуляции Th2-эффекторных клеток [54].

Изучение молекулярных механизмов аллергии привело к созданию Джеллом и Кумбсом (Gell P. & Coombs R., 1968) классификации, согласно которой различают 4 типа аллергических реакций: реактивный (I тип), цитотоксический (II тип), иммунокомплексный (III тип) и замедленный (IV тип).

Основным иммунологическим механизмом пищевой аллергии считается реактивный тип повреждения тканей. Аллергическая реакция I типа связана с биологическими эффектами IgE и реже – IgG₄, которые обладают сродством к тучным клеткам и базофилам. Эти клетки несут на поверхности высокоаффинный рецептор FcR, связывающий IgE и IgG₄, и использующий их как ко-рецепторный фактор специфического взаимодействия с эпитопом аллергена [29]. Связывание аллергена с рецепторным комплексом вызывает дегрануляцию базофила и тучной клетки. Выброс биологически активных соединений (гистамин, гепарин и др.) вызывает ряд патофизиологических реакций, связанных с

сокращением гладкой мускулатуры и активацией секреторных, эндотелиальных и других клеток. В результате развивается бронхоспазм, отек и прочие симптомы, характерные для аллергических реакций. Вырабатываемые цитокины стимулируют клеточное звено иммунитета: образование Т-хелперов и эозинофилогенез [31].

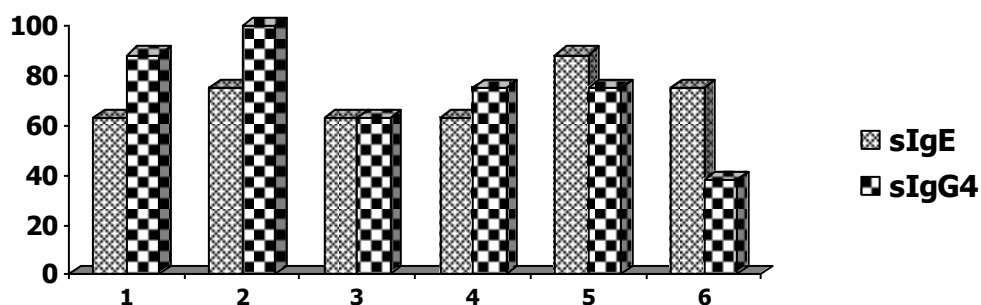
При аллергической реакции II типа (цитотоксическая) повреждение клеток-мишеней обусловлено взаимодействием антител (IgG, главным образом подклассы G₁ и G₃, IgM), связанных с антигеном клеточной поверхности, с комплементом и различными эффекторными клетками. [44]. Комплекс антиген-антитело активирует как эффекторные клетки (макрофаги, нейтрофилы, киллерные клетки, эозинофилы), так и систему комплемента. В результате активации эффекторных клеток происходит фагоцитоз, выброс кислородных радикалов и цитокинов. Из активированных компонентов системы комплемента происходит сборка лизирующего мембрану комплекса. Аллергические реакции этого типа опасны потому, что индуцированные антитела направлены не только против аллергена, но также и против антигенной поверхностной структуры клеток. В результате это может представлять аутоиммунную ситуацию, хотя возможная элиминация аллергена может не повлиять на развитие болезни [36].

Аллергическая реакция III типа (иммунокомплексная) связана с образованием комплексов антиген-антитело после попадания в организм большого количества аллергенов. Антитела относятся к разным классам иммуноглобулинов (чаще к IgG и IgM, реже к IgA). В норме это физиологический процесс, который способствует элиминации всех антигенов. При аллергической реакции данные комплексы приобретают определенные свойства, которые позволяют им откладываться в маленьких сосудах, активируя систему комплемента [149]. В результате запускается каскад реакций, приводящий, с одной стороны, к разрушению сосуда и тем самым к выходу иммунных комплексов в кровоток. С другой стороны, продукты расщепления комплемента привлекают фагоцитирующие клетки (нейтрофильные гранулоциты и мононуклеарные фагоциты), которые выделяют ряд медиаторов воспаления. К медиаторам воспаления относятся, прежде всего, простагландины, лейкотриены, энзимы и факторы роста (IL-1). В результате развития воспалительной реакции меняется проницаемость сосудов, выходит жидкость в межтканевое пространство. Ткани разрушаются, и начинается пролиферация соединительной ткани, которая замещает хорошо функционирующую ткань. В связи с кумулятивным эффектом клиническая симптоматика аллергической реакции III типа имеет отсроченную манифестацию [10].

При реакции IV типа (замедленной) не происходит синтеза специфичных антител. Иммунный ответ осуществляется с помощью образования иммунореактивных (сенсibilизированных) лимфоцитов. Т-

лимфоциты, специфически сенсibilизированные антигеном при предыдущем контакте, выделяют информационные молекулы (лимфокины), которые «призывают» другие гомологические вещества, вызывая активацию их функций. Важнейшей эффекторной клеткой при этом является мононуклеарный фагоцит, который после стимуляции лимфокинами выделяет те же самые медиаторы воспаления, как при III типе реакций. В результате изменяется кровоснабжение ткани, происходит ее разрушение и пролиферация хорошо функционирующей соединительной ткани. Считается, что данный тип реакций играет важную роль в случаях, когда пищевая аллергия является причиной хронических состояний [20].

В зависимости от типа развития иммунопатологической реакции наблюдаются различия во времени появления, а также характере клинических симптомов (табл.5). При аллергической реакции I типа ведущими клиническими нозологиями являются: крапивница, отек Квинке, анафилактический шок, бронхиальная астма. При аллергической реакции II типа – некоторые аутоиммунные (аутоаллергические) заболевания; при реакциях III типа – системные заболевания с поражением суставов, экзогенно-аллергические альвеолиты, геморрагическая пурпура Шенлейн-Геноха; при реакциях IV типа – контактный дерматит, целиакия, герпетиформный дерматит Дюринга.



1-α-лактоальбумин; 2- β – лактоглобулин; 3- казеин; 4- бычий сывороточный альбумин; 5 – овальбумин; 6- глиадин

Рис. 12. Частота выявления sIgE/IgG₄ антител к пищевым аллергенам в сыворотке крови (%)

Изучение роли различных иммунологических механизмов в развитии клинических проявлений пищевой аллергии показало, что ведущим механизмом в развитии типичных проявлений пищевой аллергии

отмечается I тип и значительно реже – другие типы (III и IV) аллергических реакций. В структуре атопических механизмов формирования пищевой аллергии у обследованных нами детей в большинстве случаев преобладает смешанный реактивный тип, опосредованный как IgE так и IgG₄-антителами (рис.12). Изолированные IgE- и IgG₄-опосредованные механизмы наблюдались значительно реже. В развитии нетипичных проявлений пищевой аллергии чаще наблюдаются смешанные механизмы запуска иммунопатологических реакций (рис.23).

Сенсибилизация к аллергену может проходить как через желудочно-кишечный тракт при прорыве защитного барьера, так и через респираторный тракт при вдыхании аллергена. При этом ингаляционные аллергены (главным образом, пыльцевые) вызывают образование IgE, которые перекрестно реагируют с похожими протеинами в пищевых продуктах. Это является причиной развития перекрестных аллергических реакций. Причем, клиническая симптоматика определяется стабильностью перекрестно-реагирующих пищевых аллергенов.

Глава V. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ

Пищевая аллергия – одна из самых ранних и частых причин формирования аллергических заболеваний, вовлекающая в патологический процесс прямо или косвенно практически все органы и системы организма. Локализация и число «шоковых органов», вовлеченных в патологический процесс определяет клиническую картину болезни, что и обуславливает многообразие клинических проявлений пищевой аллергии. Клиника пищевой аллергии зависит от свойств аллергена, реактивности организма и функционального состояния органов, в которых развивается аллергическая реакция. В типичных случаях клинические симптомы пищевой аллергии появляются через 5–10 мин до 3–4 часов после приема пищи. При «маскированных» формах заболевания симптоматика может проявиться и в более поздние сроки – через сутки и до 10–12 дней. Продолжительность аллергической реакции колеблется от 2–3 часов до 7–10 дней. При редких эпизодических приемах аллергенного продукта развивается яркая клиническая симптоматика, которая проходит через 1–2 дня. Ежедневное употребление аллергена ведет к стертой форме заболевания (хроническая нутритивная аллергия).

Считается общепризнанным, что чаще всего пищевая аллергия поражает гастроинтестинальный тракт, кожу и респираторный тракт. Эти проявления принято относить к явным (типичным) признакам пищевой аллергии. Нередко другие органы и системы становятся «шоковыми» для развития аллергического воспаления: сердечно-сосудистая, нервная, кроветворная, мочевыделительная, суставная и другие. О.А. Маталыгина, и И.М. Воронцов, предлагают нетипичные проявления пищевой аллергии: нарушения потоотделения, отек слизистой оболочки носа, температурная неустойчивость, изменения нервной системы, изменения в крови, увеличение лимфатических желез, склонность к возникновению

респираторно-вирусных заболеваний и т.д., рассматривать как «малые» клинические симптомы и синдромы [11]. Таким образом, существуют большие сложности терминологического плана, так как в аллергологии отсутствуют общепринятые термины для обозначения полиорганного характера поражения. В связи с отсутствием единых специфических симптомов пищевой аллергии, наличием сочетанных форм, отсутствием единственного достоверного диагностического теста, все клинические проявления болезни до сих пор определить точно не представляется возможным. Вероятно поэтому, в литературе до настоящего времени не существует данных о проводимых рандомизированных исследованиях, позволяющих составить полное представление обо всех клинических проявлениях пищевой аллергии.

Клинические проявления пищевой аллергии в первую очередь зависят от иммунопатологической основы запуска аллергических реакций.

Типы аллергических реакций (P.Cell & R.Coombs, 1968) подтверждаются результатами специфического аллергологического обследования (прежде всего, данные аллергологического анамнеза):

I тип – положительные результаты кожных проб в течение 20 минут, ранние (в течение первых 2 часов) или отсроченные (от 2 до 6 часов) положительные реакции при проведении провокационных проб, наличие в крови повышенного уровня общего IgE и/или специфических IgE/IgG-антител.

III тип – отсроченные (от 6 до 12 часов) положительные результаты кожных и провокационных проб, наличие повышенного уровня ЦИК и иммуноглобулинов M и G в сыворотке крови.

IV тип – положительные результаты кожных проб через 24, 48, 72 часа, замедленные (через 24, 48, 72 и более часов) положительные результаты провокационных проб, повышенный уровень иммуноглобулинов M и G в сыворотке крови.

Полиморфизм симптомов пищевой аллергии зависит от участия того или иного иммунопатологического механизма (табл.4). При немедленном типе реакций симптомы проявляются анафилаксией, крапивницей, сосудистым отеком, дерматитом, ринитом, астмой и появляются, как правило, от нескольких минут до 3–4 часов после приема пищи. При развитии пищевой аллергии по замедленному типу чаще регистрируются «нетипичные» клинические проявления. Так наблюдаются нарушения со стороны следующих органов и систем: нервной (депрессии), мышечной («боли роста»), суставной (артриты), сосудистой (головные боли, различные формы васкулитов, сосудистые спазмы), мочевыделительной (дизурия, поллакиурия, энурез), глаз (аномалия зрачков, расплывчатое зрение). Симптомы появляются постепенно, через 10–24 часа или несколько суток после контакта, поэтому связи с приемом продукта установить, как правило, не удается.

Таблица 4

Клинические проявления пищевой аллергии в зависимости от типа аллергических реакций (Reiman H., 1981г.)

Типы аллергических реакций	Клинические проявления пищевой аллергии
I тип реагиновый	Крапивница, отек Квинке, анафилактический шок, ринит, бронхиальная астма, почесуха
II тип цитотоксический	Повреждение интестинальных ворсинок
III тип иммунокомплексный	Артриты, температура, крапивница, увеличение лимфатических узлов, геморрагическая пурпура Шенлейн-Геноха, экзогенно-аллергические альвеолиты
IV тип замедленный	Экзема, контактный дерматит, целиакия, герпетиформный дерматит Дюринга
Сочетанный тип (IgE- и не- IgE-опосредованный)	Мигрень, атопический дерматит, эпилепсия

При немедленном типе аллергического ответа кожные пробы и RAST–тесты положительные, с высоким содержанием IgE в сыворотке крови; при замедленном – чаще всего отрицательные [146].

Сложность установления иммунопатологических основ запуска аллергических реакций при пищевой аллергии состоит в том, нередко отмечаются сочетанные механизмы повреждения тканей. В связи с этим, симптомы, обусловленные другими типами аллергического ответа, кроме реагинового, в клинической практике, как правило, не относят к проявлениям пищевой аллергии [187]. Поэтому в практической медицине процент ошибок при диагностике пищевой аллергии до сих пор остается высоким.

V.1. Типичные проявления пищевой аллергии

Не существует единого мнения о частоте вовлечения того или иного органа в патологический процесс. Считается, что в детском возрасте чаще всего «шоковыми» органами при пищевой аллергии являются желудочно-кишечный тракт, кожа и органы дыхания. Причем, по мнению одних авторов в структуре клинических проявлений пищевой аллергии преобладают кожные проявления, по мнению других – поражение органов пищеварения [15, 77]. Могут быть как изолированные кожные и респираторные проявления пищевой аллергии, так и сочетанные поражения органов и систем (дермореспираторный, дермоинтестинальный, респираторноинтестинальный и другие синдромы).

S.H. Sicherer (2004) отмечает, что симптомами пищевой аллергии чаще являются такие остро возникающие проявления как крапивница, и значительно реже, такие хронические заболевания как бронхиальная астма. По данным Т. Schafera [161], прием продуктов у взрослых чаще всего вызывает жалобы со стороны органов пищеварения – 55,9% (причем, в 42,9% – это орально-аллергический синдром), реже со стороны кожи – 28,7% и дыхательной системы – 3,1%. Сочетанные проявления пищевой аллергии отмечались у 12,2% пациентов. Было показано, пищевые аллергены с различной частотой поражают тот или иной орган. Так, причиной развития орально-аллергического синдрома были: орехи (72,3%), фрукты (68,3%), овощи (43,6%), соя (28,6%). Причиной жалоб со стороны гастроинтестинальной системы были: яйцо (66,7%), мука (53,8%), молоко (39,5%), мясо (44,4%). Этиологическими факторами кожных проявлений пищевой аллергии были: цитрусовые и мясо (55,6%), фрукты (45,5%) овощи (44,8%), орехи (39,4%), рыба (31,8%). Сочетанные проявления пищевой аллергии отмечались на: овощи (20,5%), яблоки (17,3%), рыбу (18,2%), сою (14,3%) и орехи (11,5%). М. Raithel [144], а позднее В. Wutrich [191] указывают, что чаще встречаются симптомы со стороны кожи (73,6%) и дыхательной системы (67,8%), реже со стороны пищеварительной (45,4%) и сердечно-сосудистой (26,4%) систем. Поражение кожи чаще наблюдалось при употреблении: молока, приправ, мяса, яйца; поражение дыхательной системы – при употреблении молока, злаков, яйца, приправ и овощей; поражение пищеварительной системы – злаков, мяса и молока; поражение сердечно-сосудистой – при употреблении фруктов, овощей. N. Eriksson [84] отмечает самые частые симптомы и синдромы, возникающие при употреблении продуктов: орально-аллергический (67%), кожные (47%) и гастроинтестинальные (38%). Пищевые продукты, вызывающие ОАС: киви, морковь, орехи, приправы. Кожные симптомы вызывали цитрусовые, панцирные, рыба, шоколад, томаты. Молоко, бобовые, яйцо, мясо птиц и приправы чаще вызывали гастроинтестинальные симптомы. Противоположные результаты приводит W. Jorde [111]: при аллергии к основным продуктам питания (молоко и яйцо) в 78% случаев поражаются дыхательные пути (у 51% больных отмечается аллергический ринит, у 27% – бронхиальная астма, у 23% больных регистрировалась мигрень и приблизительно с одинаковой частотой (17,9% -18,2%) – жалобы со стороны кожи и желудочно-кишечного тракта.

Нами установлено, что у детей прием пищевых продуктов чаще всего вызывает жалобы со стороны кожи и респираторной системы, реже – со стороны органов пищеварения. Отмечены следующие наиболее часто встречающиеся клинические проявления пищевой аллергии со стороны различных органов и систем:

- со стороны кожи – папулезные высыпания, зуд, гиперемия и сухость кожных покровов;
- со стороны респираторной системы – одышка, затруднение дыхания, кашель, ринорея, чихание, заложенность носа;
- со стороны желудочно-кишечного тракта – боль в животе, нарушение стула, рвота и першение в зеве.

На основании собственных данных были выявлены особенности этиологической структуры пищевой сенсibilизации в зависимости от «шокового» органа развития аллергической реакции. Наиболее частыми причинами возникновения типичных проявлений пищевой аллергии являются:

- при орально-аллергическом синдроме – сырые овощи, фрукты, орехи, специи;
- со стороны гастроинтестинальной системы – злаки, молоко, рыба, мясо;
- со стороны кожи – томаты, молоко, цитрусовые, шоколад;
- со стороны респираторной системы – молоко, овощи и фрукты, пшеница.

Исключение составляют белки куриного яйца, которые практически с одинаковой частотой были причиной развития симптомов при всех клинических проявлениях пищевой аллергии.

V.1.1. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии

Аллергическое воспаление желудочно-кишечного тракта в клинической практике является часто недооцененным заболеванием. Дифференциальная диагностика должна учитывать с одной стороны, непереносимость пищевых продуктов, протекающих без участия иммунологических механизмов (таких как мальабсорбция), с другой стороны, другие гастроэнтерологические болезни (болезнь Крона, идиопатический эозинофильный гастроэнтерит). Аллергическое поражение пищеварительного тракта может возникать как при непосредственном контакте пищевых протеинов со слизистой оболочкой, так и через перекрестно-реагирующие IgE-антитела при сенсibilизации к ингаляционным аллергенам [172]. При пищевой сенсibilизации возможны поражения желудочно-кишечного тракта на любом уровне, поэтому, клинические варианты поражений отличаются значительным разнообразием: от самых легких до самых тяжелых форм [11]. Аллергические реакции в пищеварительной системе у детей протекают тяжелее, чем у взрослых [52]. Это обусловлено недостаточной зрелостью функциональных механизмов, регулирующих деятельность желудочно-кишечного тракта.

У детей раннего возраста проявлением пищевой непереносимости является кишечная колика, метеоризм, срыгивания, рвота, синдром мальабсорбции [4]. Симптомами аллергического энтероколита могут быть тошнота, снижение аппетита, резкие боли в животе, метеоризм, скрытая кровь в кале, жидкий стул с отхождением стекловидной слизи, в которой содержится большое количество эозинофилов, и диарея, с развитием тяжелого, шокоподобного состояния [86, 42]. Патологический процесс может охватывать весь кишечник (энтероколит) или изолированно толстый кишечник (колит). Н. Goldman & R. Proujansky (1986) рассматривают в качестве самых частых причин развития аллергических колитов и энтероколитов аллергены коровьего молока и сои, сенсibilизация к которым происходит через молочные смеси. Поэтому, большинство больных с энтероколитом, индуцированным пищевыми белками – это дети первых месяцев жизни [52]. Симптомы энтероколита, индуцированного пищевыми белками, начинаются спустя 1–10 часов после употребления соответствующего продукта и обычно начинаются с рвоты, за которой следует диарея. Симптомы исчезают в течение 72 часов после элиминации аллергена, однако могут продолжаться и более длительное время, в связи с развитием вторичной дисахаридазной недостаточности. Клинические проявления аллергического колита менее выражены: отсутствует диарея, дегидратация. В стуле часто определяется наличие цельной или скрытой крови. В развитии аллергического энтероколита, колита предполагается клеточно-опосредованный механизм развития пищевой аллергии. Поэтому, по мнению С.С. Salinas [164], диагноз аллергический энтероколит может быть поставлен только после исключения других причин специфического колита и проведения эндоскопического исследования с забором биопсии. При гистологическом исследовании выявляются геморрагические изменения, выраженная тканевая эозинофилия, местный отек и гиперсекреция слизи [196].

У детей старшего возраста описывают случаи аллергических гастритов, гастродуоденитов, в развитии которых предполагают участие как IgE, так и не IgE–опосредованных реакций. При аллергическом эозинофильном эзофагите формируется гастроэзофагальный рефлюкс с характерной клинической картиной: интермиттирующая рвота, дисфагия, отсутствие аппетита, боли в животе, раздражительность. При аллергическом гастроэнтерите больные часто предъявляют жалобы на абдоминальные боли, чувство быстрого насыщения, тошноту, нарушение стула. В исследовании L. Sprava (2002) было показано наличие корреляции между сенсibilизацией к пищевым аллергенам и развитием гастродуоденальных язв. Аналогичные данные были получены и другими исследователями [173]. По сведениям Х.М. Аль повышение уровня общего IgE наблюдается у 57% больных с гастродуоденальной язвой, при этом включение в состав терапии противоаллергических препаратов

существенно не влияет на сроки заживления язвы, но улучшает общее состояние больного [2]. В качестве возможного механизма развития язв G. Corrado называет повышение риска инфицирования *Helicobacter Pylori* у детей с пищевой аллергией [71]. Но существует мнение, что основной причиной развития язв является противоязвенная терапия, которая способствует сенсibilизации вследствие снижения барьерных свойств желудка [172]. В этом случае для клинической картины характерен сильный болевой синдром на фоне адекватной противоязвенной терапии.

У детей старшего возраста в качестве самых частых причин поражений желудочно-кишечного тракта называют орехи, яблоки, цитрусовые, киви и томаты [195].

Многие авторы указывают на возможность аллергического поражения поджелудочной железы и гепатобилиарной системы [39, 45]. Дискутируется роль пищевой непереносимости в развитии острой и хронической гастроэнтеропатии, экссудативной энтеропатии, кишечной непроходимости [48]. Хотя механизм развития глютенной энтеропатии (целиакии) до конца неясен, считается, что клеточно-опосредованная гиперчувствительность к глютену является результатом повреждения стенки кишечника, что позволяет глютену непосредственно контактировать с клетками иммунной системы и формировать антителозависимый эффект [20]. Клинические проявления заболевания протекают с различной степенью тяжести. Тяжелые проявления целиакии диагностируются, как правило, уже в раннем возрасте, поскольку имеют характерную клиническую картину: диарея, стеаторея, метеоризм, отставание в росте, дефицит веса, слабо развитая мускулатура. Клинические проявления легких форм целиакии имеют стертую картину: плохая прибавка в весе, жирный стул.

Аллергическое поражение пищеварительного тракта может быть как изолированным, так и протекать с поражением других органов и систем. Патология органов пищеварения может выступать в роли сопутствующей, либо являться следствием развития единого процесса – формирования системного аллергического заболевания: дерматогastroинтестинального, респираторноинтестинального синдромов, атопической болезни. M. Raithel и E.Nahn с помощью специфической алергологической диагностики выявили, что пищевая аллергия протекает в виде изолированных гастроинтестинальных проявлений в 35% случаев, но чаще всего, в 40% случаев, при одновременном поражении другого органа или системы [144]. В 20% случаев отмечаются сочетанные полиорганные проявления (гастроинтестинальные + поражения двух и более органов) и лишь в 5% случаев – клинические проявления аллергии вне органов пищеварения. Нами выявлено, что изолированный характер поражения желудочно-кишечного тракта встречается редко, в большинстве случаев (92%) гастроинтестинальные проявления сочетаются с поражением других

органов и систем. Наиболее часто отмечается сочетание с респираторными проявлениями (ринит, трахеит, бронхиальная астма), реже с кожными проявлениями болезни.

Дополнительные методы исследования (инструментальные и функциональные) у 92% больных выявили ту или иную патологию желудочно-кишечного тракта в чистом виде, либо в сочетании с патологией гепатобилиарной системы. В структуре интестинальной патологии чаще всего встречается: хронический гастрит, дискинезия желчевыводящих путей по гипертоническому и гипотоническому типу, реже: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастродуоденит, дуоденогастральный рефлюкс, запоры. У 14% детей отмечались эхографические изменения в паренхиме печени, у 8% – желчевыводящих путей. Дисбиоз кишечника был выявлен у 83%, сопутствующий лямблиоз – у 11% детей. При изучении копрограммы в 95% случаев было констатировано нарушение переваривающей способности кишечника. Все это, по нашему мнению, нарушает пищеварительный барьер желудочно-кишечного тракта, повышая проницаемость и всасываемость по отношению к пищевым аллергенам.

Изолированная форма гастроинтестинальной пищевой аллергии была обнаружена лишь у 10% детей, которая проявлялась жалобами на боль в животе и отрыжку. Особенностью изолированной формы гастроинтестинальной пищевой аллергии является то, что заболевание начинается после употребления каких-либо продуктов чаще всего через 4 – 8 часов, а иногда и позже, что затрудняет выявление связи с приемом пищевых продуктов. Сочетание гастроинтестинальной пищевой аллергии с другими аллергическими заболеваниями намного облегчает выявление причины заболевания. У большинства обследуемых по поводу явных аллергических реакций выявляли иногда совсем неожиданную для пациента сенсibilизацию к пищевым продуктам, непереносимость к которым обуславливала хроническое течение заболеваний со стороны пищеварительного тракта. Основными жалобами, предъявляемые пациентами были: боли в животе – 55%, отрыжка после приема пищи – 14%, снижение аппетита – 14%, рвота – 5%, изжога – 5%, запоры – 27%, диарея – 17% случаев.

Было установлено, что частота встречаемости и характер клинических симптомов гастроинтестинальной пищевой аллергии зависит от возраста ребенка. У детей раннего возраста симптомы поражения желудочно-кишечного тракта представлены чаще острыми реакциями на аллерген. Наиболее характерными клиническими проявлениями пищевой непереносимости для данной группы детей являются: срыгивания после кормления (40%), запоры (31%), диарея (15%), метеоризм и кишечные колики (13%). Нами было выявлено, что синдром мальабсорбции, проявляющийся стеатореей, снижением аппетита, гипотрофией также

является следствием аллергии, чаще всего к белкам коровьего молока и злаков.

У детей старшего возраста клинические проявления носят более стертый характер. Среди симптомов поражения желудочно-кишечного тракта на первый план выступают боли в животе (33%), а диспептический синдром отмечается реже. Рвота встречается редко, но иногда может принимать упорный характер, имитируя ацетонемическую. Отмечено, что с увеличением продолжительности контакта с аллергенным продуктом, происходит потеря связи появления жалоб с его употреблением. Так, у детей старшего возраста болевой синдром в большинстве случаев (54%) уже не связан с приемом пищи, что может свидетельствовать о том, что пищевая аллергия способствует формированию хронической патологии органов пищеварения. Также у больных детей старшей возрастной группы нередко (48%) отмечается орально-аллергический синдром, обусловленный развитием перекрестных аллергических реакций на пищевые продукты. Самыми частыми симптомами орально-аллергического синдрома являются: зуд губ и неба, жжение языка, першение в зеве, сухость во рту, покраснение и припухлость слизистой оболочки рта, образование афт. Более ярко данные жалобы регистрируются у больных поллинозом при употреблении сырых фруктов и овощей. Перекрестные аллергические реакции на пищевые продукты могут встречаться не только в полости рта, но и на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, сопровождаясь симптомами желудочно-кишечных расстройств, при контакте аллергена со слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта.

Запоры являются наиболее распространенным проявлением патологии желудочно-кишечного тракта у детей. У 25% детей запоры проявляются в раннем возрасте, однако период наиболее частого их манифестирования приходится на возраст старше 7 лет. Условно запоры подразделяются на первичные и вторичные. Причиной первичных запоров являются врожденные аномалии развития толстой кишки или приобретенные структурные нарушения. Вторичные запоры чаще всего формируются на фоне алиментарных, неврогенных, обменных, психогенных и других причин. Вторичные запоры в последнее годы принято относить в группу «функциональных» запоров. Таким образом, запор не является болезнью, а представляет собой лишь симптом болезни. Известно, что при пищевой аллергии поражение пищеварительного тракта возможно на любом уровне. Если патологический процесс охватывает толстый кишечник, тогда пищевая аллергия может быть одной из причин возникновения запоров. В клиническом плане у всех обследованных больных, страдающих запорами, отмечались диспепсические расстройства. Наиболее частыми были жалобы на: отрыжку (56%), снижение аппетита (14%), тошноту (11%). Ведущую роль в возникновении запоров у больных

пищевой аллергией, по данным элиминационных и провокационных проб, играют: белки куриного яйца, пшеницы и злаковых круп, а также коровьего молока. Элиминация причинно-значимого аллергена из рациона приводит у 97% больных к полной редукции симптомов в течение 72 часов.

Таким образом, гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии характеризуются неспецифическими симптомами, в связи с этим, процент диагностических ошибок среди этой группы больных до сих пор остается высоким [76].

V.1.2. Кожные проявления пищевой аллергии

По мнению большинства исследователей, частота кожных проявлений пищевой аллергии в детском возрасте занимает лидирующую позицию [37, 46]. Кожные формы пищевой этиологии чаще всего проявляются в виде атопического дерматита, крапивницы, отека Квинке, строфулюса. О связи между пищевой аллергией и дерматитом Дюринга, васкулитами кожи в литературе встречаются единичные сообщения [12]. Нами установлено, что кожный синдром при пищевой аллергии наиболее часто регистрируется в виде атопического дерматита, крайне редко в виде крапивницы и отека Квинке.

Атопический дерматит – хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся рецидивирующим течением, кожным зудом, поражением глубоких слоев кожи, возрастными особенностями локализации. Считается, что атопический дерматит чаще начинается в раннем возрасте. По нашим данным первые проявления пищевой аллергии в виде атопического дерматита регистрировались в раннем возрасте у 70% детей, причем у половины детей заболевание развилось в первые 3 месяца жизни. Повторяющееся воздействие пищевых аллергенов ведет в дальнейшем к хроническому воспалению, зуду, вызывающему расчесы с последующим формированием лихенифицирующего повреждения кожи [161].

Результаты клинического наблюдения показали, что у большинства больных атопическим дерматитом первой жалобой являются кожные высыпания, как правило, папулезного характера. Кожный зуд – один из главных клинических проявлений атопического дерматита, мы отмечали лишь у трети больных. С такой же частотой отмечали присутствие у пациентов сухости кожи. При атопическом дерматите у детей часто отмечается увеличение периферических лимфоузлов, выраженность которого зависит от распространенности воспалительного процесса на коже.

Клинические проявления атопического дерматита зависят от возраста пациента и стадии болезни. Выделяют 3 возрастных периода: I

(младенческий) – от рождения до 2 лет, II (детский) – от 2 до 12 лет и III (подростковый, взрослый) – от 12 лет и старше. Среди детей раннего возраста преобладали распространенные формы атопического дерматита. Локализованная форма встречалась в основном среди детей старше 2 лет, изолированная пролиферативная форма атопического дерматита регистрировалась в основном, среди детей старше 7 лет.

В I-м возрастном периоде клинические проявления атопического дерматита чаще начинаются с возникновения упорной гиперемии кожи в виде эритемы, появления отека кожи, которые усиливаются в вечернее время. Эритема кожи носила обычно ограниченный характер, на поверхности которой появлялись микровезикулы на гиперемизированной поверхности, которые сопровождалась сильным зудом, особенно усиливающимся ночью и в вечернее время. Микровезикулы быстро лопались, а отделяемое из них образовывало множество корочек. У четверти больных заболевание начиналось с появления эритемы, сухости кожи, зуда и пластинчатого шелушения с образованием расчесов. Данные симптомы характерны для экссудативной формы атопического дерматита, при которой наблюдается преимущественное поражение кожи щек, реже – туловища и конечностей. У детей старше 1 года на фоне экссудативных проявлений наблюдается появление лихеноидных папул в виде плотных узелков, бледной окраски, местами покрытых чешуйками, которые, сливаясь, образуют бляшки и сопровождаются сильным зудом. Поражение такого характера отмечается, в основном, на поверхности шеи, плечевого пояса, локтевых сгибов, предплечий, лучезапястных суставов кистей, подколенных сгибов. Вне очагов поражения кожа была обычно сухой.

Во II-м возрастном периоде у больных менее выражен экссудативный компонент воспаления и более выражены инфильтративные изменения и зуд кожи, который является причиной расчесов, образования новых папул, лихенификации кожи в виде усиления ее рисунка, утолщения, сухости и пигментации. В аллергический воспалительный процесс у этих больных чаще вовлекаются кожа локтевых и коленных сгибов, лучезапястных и голеностопных суставов, шеи.

В III-м возрастном периоде аллергический воспалительный процесс на коже чаще всего локализован на лице и в верхней части туловища и реже – в области локтевых, коленных, лучезапястных и голеностопных суставов. У больных преобладает лихенификация кожи, при этом отмечаются более выраженные сухость и шелушение кожных покровов.

Мастоцитоз – заболевание, характеризующееся патологической инфильтрацией тканей и внутренних органов тучными клетками. Хотя этиология мастоцитоза до сих пор неизвестна, есть мнение, что пищевая аллергия при данном заболевании может носить вторичный характер [41]. Поэтому, в комплекс лечения мастоцитоза включается элиминационная диетотерапия с исключением непереносимых и глютенсодержащих

продуктов. Под нашим наблюдением находилось 2 ребенка с кожной формой мастоцитоза. При проведении специфического аллергологического обследования выявлена сенсibilизация к белкам коровьего молока и яиц. При назначении элиминационной диеты с исключением причинно-значимых аллергенов у одного ребенка полностью купировались симптомы заболевания, у второго – отмечено значительное их уменьшение.

V.1.3. Респираторные проявления пищевой аллергии

Органы дыхания нередко становятся «шоковыми» для развития аллергического воспаления. Но в настоящее время вопрос о частоте респираторных симптомов при пищевой аллергии остается открытым, так как данные исследований приводятся разноречивые. Так, по мнению одних авторов, у детей с респираторными заболеваниями пищевая сенсibilизация составляет от 6% до 25% [110, 156, 157], по мнению других – около 80% случаев [111, 7].

Респираторные проявления пищевой аллергии могут наблюдаться со стороны верхних и нижних дыхательных путей. Нами выявлено, что в зависимости от локализации «шокового органа» респираторные проявления пищевой аллергии могут маскироваться под различные нозологические формы: ринит, аденоидит, синусит, трахеит, бронхит. С этой целью были обследованы 2 группы больных: I группа – с заболеваниями верхних и средних дыхательных путей (риниты, аденоидиты, трахеиты); II группа – с заболеваниями нижних дыхательных путей (бронхиальная астма). Считается, что изолированные назальные и бронхиальные реакции на пищевые продукты встречаются достаточно редко [167]. В I группе больных у каждого третьего ребенка отмечалась только изолированная пищевая сенсibilизация. Во II группе больных в подавляющем большинстве случаев (92%) имела место сочетанная сенсibilизация: к пищевым и ингаляционным аллергенам (чаще к пылевым и бытовым). Причем в группе детей с тяжелой формой бронхиальной астмы в 89% случаев тяжесть болезни была обусловлена высокой степенью чувствительности к пищевым аллергенам.

В ходе исследования было выявлено в большинстве случаев наличие сопутствующей патологии со стороны других органов и систем. Определены наиболее частые жалобы, предъявляемые больными или их родителями, но достоверных различий между группами выявлено не было (рис.13).

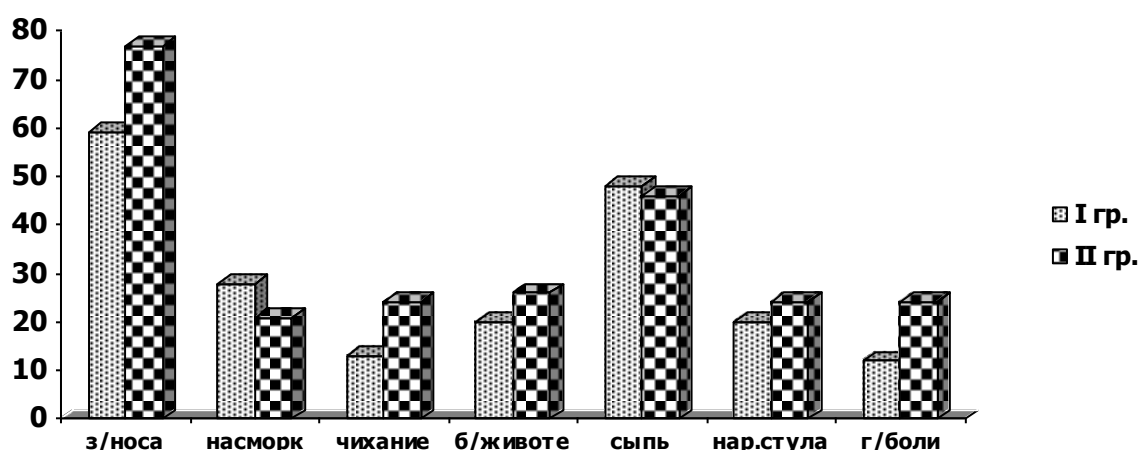


Рис. 13. Частота сопутствующих симптомов при респираторных формах пищевой аллергии (%)

Анализируя сроки появления первых симптомов поражения дыхательных путей, обнаружили некоторые различия между исследуемыми группами (рис.14).

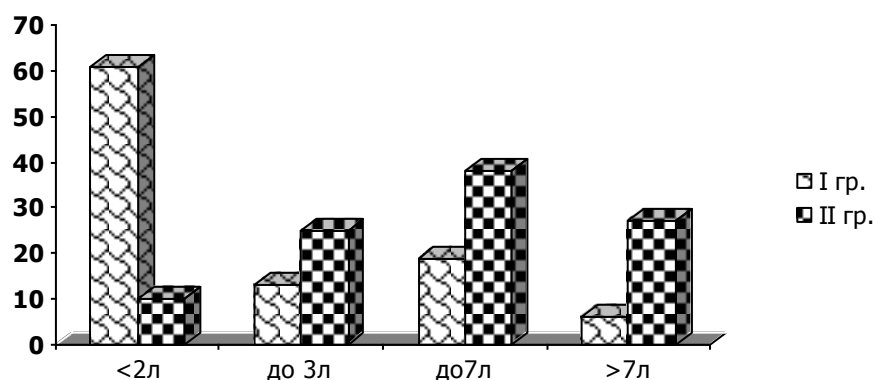


Рис. 14. Сроки манифестации респираторных симптомов (%)

Так, у больных I группы дебют поражения верхних дыхательных путей чаще регистрируется до 1 года, и с возрастом происходит постепенное снижение. У больных II группы, наоборот, процент повреждения нижних дыхательных путей с возрастом увеличивается, причем, пик заболеваемости пищевой бронхиальной астмой приходится на период от 3 до 7 лет.

Клинической особенностью респираторных проявлений пищевой аллергии, независимо от уровня поражения дыхательных путей, является преобладания круглогодичного течения болезни, в большинстве случаев круглосуточное течение кашлевого синдрома и сохранение его непродуктивного характера на протяжении всего периода болезни (рис.15).

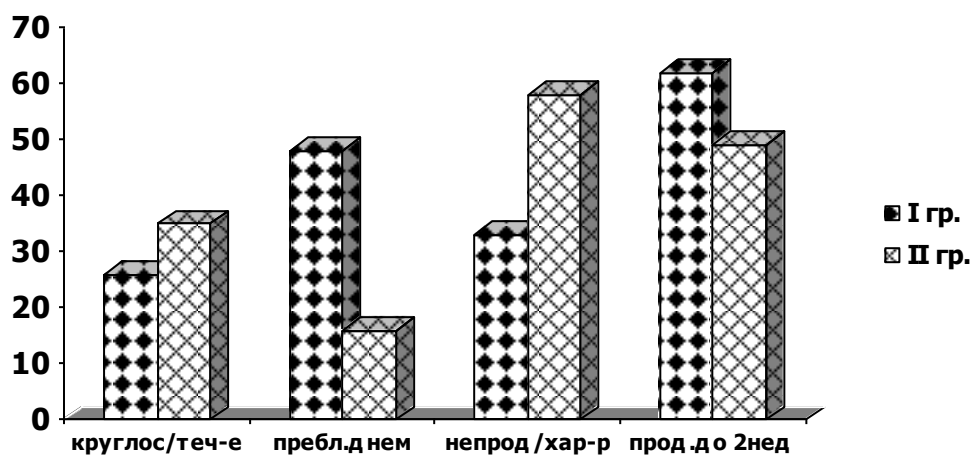


Рис. 15. Характеристика кашлевого синдрома (%)

В настоящее время риниты относятся к самым ранним формам респираторной аллергии и являются предвестниками развития бронхиальной астмы. В клиническом плане аллергический ринит при пищевой аллергии характеризуется чаще всего стойкой заложенностью носа и затруднением носового дыхания. Наблюдения за больными бронхиальной астмой позволили выявить особенности клинического течения в зависимости от сочетания причинно-значимых аллергенов. Клиническая картина приступов изолированной пищевой бронхиальной астмы характеризуется присутствием у всех детей предприступного периода, причем его длительность при аллергии к рыбе, орехам и цитрусовым корочке, чем при аллергии к молоку, яйцам, злакам, овощам и фруктам. Приступы удушья не имеют отличительных особенностей от клинической картины бронхиальной астмы непищевой генеза и характеризуются: затрудненным и удлиненным выдохом, сухими, высокого тембра хрипами над всей поверхностью грудной клетки, слышными на расстоянии. При сочетании пищевой и бытовой сенсibilизации заболевание утрачивает характерную связь с приемом каких-либо пищевых продуктов, отмечается торпидность течения болезни. У больных с сопутствующей пылевой сенсibilизацией отмечается сезонность обострения болезни и сезонность формирования клинических

симптомов пищевой аллергии в ответ на употребление каких-либо причинно-значимых продуктов.

Пищевая аллергия и «часто болеющие дети»

Термин «часто болеющие дети» появился в начале 80-х годов и характеризует данную группу более высоким, чем у сверстников, уровнем заболеваемости респираторными заболеваниями. Наблюдаемые с этим «диагнозом» дети, в зависимости от возраста, составляют от 8% до 81% детской популяции, причем, наибольшее число «часто болеющих детей» выявляется в раннем и дошкольном возрасте, составляя от 50 до 75% случаев. В настоящее время в нашей стране основным критерием включения ребенка в группу «часто болеющих детей» является инфекционный индекс или индекс резистентности (более 0,33), определяющийся по количеству перенесенных ребенком респираторных заболеваний к числу месяцев наблюдения. Однако с позиции доказательной медицины до сих пор не существует четких диагностических критериев, позволяющих выделить данную патологию в виде самостоятельной нозологической формы. В литературе также нет статистически достоверных исследований, свидетельствующих о наличии каких-либо отклонений у детей, перенесших более 4 острых респираторных заболеваний (ОРЗ) в год. Кроме того, по данным Всемирной Организации Здравоохранения, частота острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) до 8 раз в год у детей, посещающих детские дошкольные учреждения, является нормальным показателем. В связи с этим, «часто болеющие дети» действительно требуют пристального внимания и дальнейшего изучения, поскольку объединяемая данным «диагнозом» группа больных, весьма неоднородна.

Считается, что одна из самых распространенных причин патологии органов дыхания принадлежит респираторным инфекциям, которые нередко у «часто болеющих детей» ассоциируются с развитием хронических очагов инфекции в ЛОР-органах. Кроме того, причинами рецидивирующих патологических процессов со стороны респираторной системы, могут являться хронические воспалительные заболевания, транзиторные возрастные особенности иммунной системы, а так же другие патологические процессы приобретенного или врожденного генеза. При дифференциальной диагностике в первую очередь, необходимо помнить, что респираторные проявления пищевой аллергии с поражением верхних и средних дыхательных путей у детей чаще всего протекают под маской ОРЗ, что зачастую в клинической практике является нераспознанной причиной заболеваний. Проведенное нами исследование детей с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей, наблюдающихся у педиатра с диагнозом «часто болеющие дети» (ЧБД)

выявило в 74% случаев пищевую аллергию. Алгоритм диагностики пищевой аллергии в группе «ЧБД» представлен на рисунке 16.

Дифференцировать респираторные проявления пищевой аллергии с другими заболеваниями респираторного тракта по клинической картине весьма затруднительно. Так, у всех обследованных детей отмечались рецидивирующие респираторные проявления, которые сопровождались ринореей, заложенностью носа, болями и першением в горле, кашлем и/или температурой. Тем не менее, изучение клинической картины заболевания позволило выявить особенности, характерные для респираторной формы пищевой аллергии, протекающей под «маской» ОРЗ. Считается, что группа «ЧБД» чаще регистрируется среди детей дошкольного возраста, посещающих детские учреждения, когда увеличивается контакт с респираторными инфекциями. Действительно, в обследованной нами группе значительный удельный вес составляют дети среднего и старшего дошкольного возраста (4-7 лет) – 41%, а дети младшего возраста (1-3 года) и школьного возраста (старше 8 лет) болеют реже – 25% и 16%, соответственно. Однако на связь возникновения заболевания с посещением ребенком дошкольных учреждений указывали только 54% родителей. Изучив сроки появления первых симптомов поражения верхних дыхательных путей у детей больных респираторной формой пищевой аллергии, мы обнаружили, что у половины обследованных дебют болезни регистрируется уже в раннем возрасте или до 2 лет, в то время, как у «истинно» часто болеющих детей – после 2 лет.

При пищевой сенсibilизации аллергическое поражение респираторного тракта может быть изолированным, либо протекать с поражением других органов и систем. В таких случаях речь идет о формировании системного аллергического заболевания с поражением нескольких органов и систем (дерматогастроинтестинальный, дерматореспираторный, респираторноинтестинальный, тяжелый атопический синдромы, атопическая болезнь). Для респираторной формы пищевой аллергии характерно вовлечение в патологический процесс, кроме респираторного тракта, других органов и систем. Так, наличие моносиндрома (респираторного) пищевой аллергии отмечено лишь у 27% обследованных детей, в то время как у «истинно» ЧБД – у 59%. У большинства больных пищевой аллергией отмечалось сочетание 2 (43%) синдромов, и значительно реже – 3 (18%), 4 (7%) и 5 (5%) синдромов. Чаще всего у данной группы больных выявлено сочетание дерматореспираторного (43%), и респираторноинтестинального (36%) синдромов. Поэтому, у большинства детей наблюдаются сопутствующие жалобы со стороны других органов и систем. Наиболее частыми являются жалобы на: высыпания на коже, боли в животе после еды, нарушение стула и плохой аппетит (рис.13). Клинической особенностью респираторной аллергии пищевого генеза является присутствие круглогодичного течения

воспалительного процесса (в 68% случаев), включая весенне–летний период, когда отсутствует пик заболеваний острыми респираторными инфекциями. Острое начало заболевания отмечено в 60% случаев, симптомы общей интоксикации (лихорадка, недомогание, слабость) – у половины больных. Для больных респираторными формами пищевой аллергии характерна высокая частота патологии со стороны верхних дыхательных путей со склонностью к затяжному и/или непрерывно-рецидивирующему течению. Так, ринорея сменялась заложенностью носа в течение первых суток болезни у 59% больных, которая сохранялась длительное время у каждого третьего больного. Для детей младшего возраста (до 3 лет), имеющих пищевую сенсibilизацию, характерно наличие аденоидных вегетаций, гипертрофии миндалин, реакции региональных лимфоузлов. Санация носоглотки консервативными и хирургическими методами дает временное улучшение, поскольку после операции зачастую вновь отмечается рецидив заболевания. Для детей старшего возраста характерно вялотекущее течение ринита (более 10-14 дней). Особенностью кашлевого синдрома у «часто болеющих детей», имеющих пищевую сенсibilизацию, является преобладание его круглосуточного течения. На протяжении всего периода болезни у каждого третьего больного регистрируется непродуктивный характер кашля, с продолжительностью более трех недель.

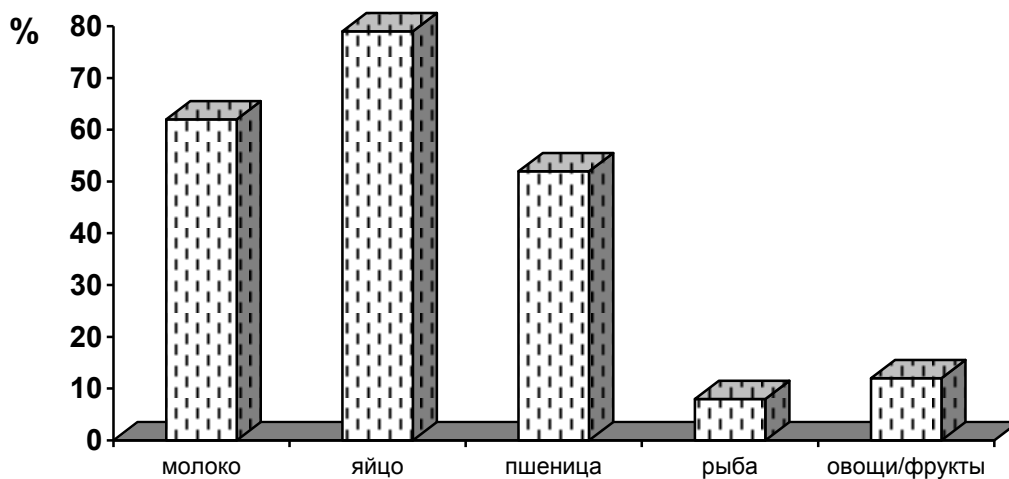


Рис. 17. Структура этиологических факторов пищевой аллергии у «часто болеющих детей»

Характерной особенностью при каждом тестировании у данной группы больных было наличие в подавляющем большинстве случаев слабopоложительной степени сенсibilизации. Это, по-видимому, и является одной из причин отсутствия четкой взаимосвязи между приемом продукта и появлением жалоб.

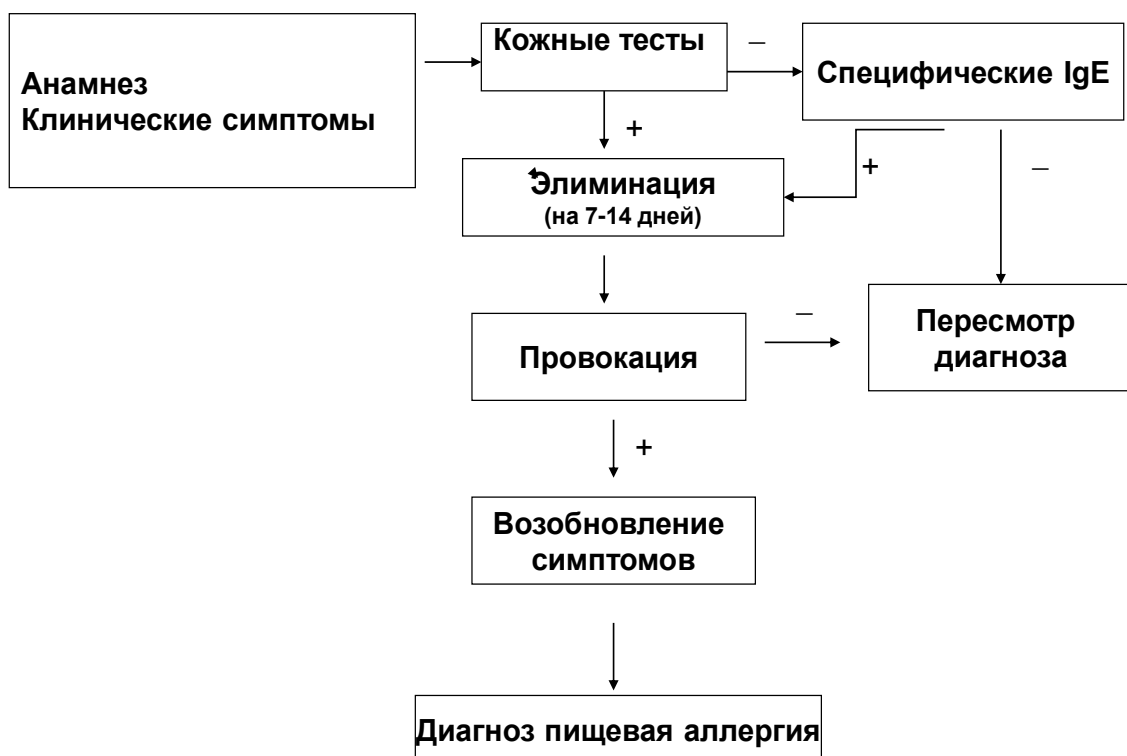


Рис. 16. Алгоритм диагностики респираторных форм пищевой аллергии.

Обострение респираторных симптомов у детей чаще всего вызывало употребление куриного яйца, коровьего молока, пшеничной муки и реже – овощей, фруктов и рыбы (рис.17). Данной группе детей была назначена этиотропная терапия (индивидуальные элиминационные диеты). Положительная динамика клинических проявлений в ходе диетотерапии отмечена у всех наблюдаемых детей, причем у 60% больных достигнута полная ремиссия болезни (отсутствие обострений в течение года). У 40% больных отмечалось уменьшение числа обострений до 2 – 3 раз в год.

Полученные результаты позволили разработать основные дифференциально-диагностические критерии респираторных проявлений пищевой аллергии у «часто болеющих детей» (табл. 5). Они основаны на проведении специфической аллергологической диагностики, которая включает: целенаправленный сбор аллергологического анамнеза; оценку клинической картины заболевания; кожное тестирование; проведение элиминационных и провокационных проб; иммунологические тесты (определение общих и специфических IgE, IgG, а также других показателей).

Таблица 5

Дифференциально-диагностические признаки респираторных проявлений пищевой аллергии у «часто болеющих детей»*

Признаки	Частота и характер признака	
	Респираторные проявления ПА	«ЧБД» без аллергии
Начало болезни	до 2 лет	после 2 лет
Течение болезни	круглогодичное	холодное время года
Наличие патологии со стороны других органов	Часто (62%)	Редко (32%)
Клиника патологии со стороны верхних дыхательных путей	Часто (65%)	Реже (48%)
Пищевая непереносимость (в анамнезе)	часто молоко, яйцо, конфеты	часто цитрусовые, конфеты
Связь обострений с посещением д/сада	не часто (54%)	часто (88%)
Отягощенная наследственность по атопии	Часто (78%)	Реже (47%)
Патология беременности	часто токсикозы	часто угроза выкидыша, гипоксия
Первое прикладывание к груди после рождения:		
-раннее (до 24 часов)	4%	29%
- позднее (более 24 часов)	24%	43%
Кожные пробы с аллергенами	положительные	отрицательные
Уровень общего IgE	нередко повышен (у 23%)	нормальный
Специф. IgE/G ₄ -антитела к пищевым аллергенам	присутствуют	отсутствуют
Средние значения иммуноглобулинов в крови:		
- IgA, г/л	1,42	0,91
- IgM, г/л	1,17	2,64
- IgG, г/л	10,6	8,81
Средние значения подклассов IgG в крови:		
-IgG1, г/л	3,8	5,5
-IgG2, г/л	2,48	2,9
-IgG3, г/л	0,7	1,18
-IgG4, г/л	0,47	0,42
Эффект традиционных методов лечения ОРЗ	положительный (28%)	положительный (62%)
Эффект антибиотиков	положительный (20%)	положительный (71%)
Эффект элиминации	положительный	отрицательный

Примечание:* - результаты собственных исследований

Таким образом, дифференциальная диагностика «часто болеющих детей» с целью выявления респираторных проявлений пищевой аллергии чрезвычайно важна. Поскольку, проведение комплекса медицинских мероприятий, направленных на выявление пищевой аллергии, проведение этиологически и патогенетически обоснованной терапии, позволят добиться стабилизации аллергического воспаления, уменьшения частоты рецидивов и предупреждения прогрессирования заболевания.

V.1.4. Системные проявления пищевой аллергии

Самым серьезным проявлением пищевой аллергии является системная анафилаксия. Большинство пациентов, развивших анафилактическую реакцию на пищевые продукты, в анамнезе отмечали моносистемные аллергические реакции (рвота, диспепсия, крапивница и другие) на эти продукты, или вещества, имеющие общие с ними антигенные детерминанты. По данным литературы чаще всего шок развивается у детей первых месяцев жизни. Считается, что наиболее частыми причинами пищевой анафилаксии являются орехи (арахис, лесной орех). Однако, рыба, ракообразные, яичный белок и белки коровьего молока также могут быть причиной развития анафилактического шока.

Симптомы системного поражения обычно появляются через несколько секунд или минут после контакта с аллергеном, при этом количество поступившего аллергена не играет роли – иногда бывает достаточно несколько его капель или грамм. Ребенок бледнеет, перестает реагировать на раздражители, развиваются в течение нескольких минут выраженный бронхоспазм и отек гортани, которые проявляются охрипелостью, свистящим дыханием, выраженной одышкой и цианозом, иногда – остановкой дыхания. Возможно непроизвольное мочеиспускание, появление судорог, снижение артериального давления. Из наблюдаемых нами детей у 1 ребенка в возрасте 6 месяцев отмечался тяжелый анафилактический шок после употребления кефира. Для наглядности приводим клинический пример:

Саша М., 6 мес., поступил в реанимационное отделение с диагнозом: Анафилактический шок, тяжелое течение, молниеносная форма, гемодинамический вариант. Пищевая аллергия. Атопический дерматит, распространенная форма. Бронхиальная астма атопическая, приступный период, Дн III ст.

Мальчик от третьей беременности, протекавшей без особенностей. Роды II, срочные. Грудное вскармливание до 3-х месяцев. После введения молочных смесей у ребенка на щеках появились очаги гиперемии с мокнутием. Со временем сыпь стала распространяться на туловище, плечи, ноги, беспокоил зуд кожи. С 5 месяцев ребенка перевели

на соевые смеси – высыпания с этого времени не прогрессировали, но обратному процессу не подвергались. После приема 5 мл. кефира у ребенка отмечено резкое ухудшение состояния. Спустя 1 минуту появилось поперхивание, срыгивание, беспокойство, бледность, кожи; через 5 минут появилась резкая слабость, затрудненное свистящее дыхание, цианоз кожных покровов, отек лица. Мальчик был доставлен в реанимационное отделение спустя 10 минут от начала клинических проявлений.

Общее состояние при поступлении крайне тяжелое, тяжесть обусловлена дыхательной недостаточностью и отсутствием сознания. Кожные покровы синюшного цвета. Частота дыхания 32 в минуту, пульс нитевидный. Лицо отечное, в углах рта пенистые выделения. Грудная клетка бочкообразной формы, нижний край приподнят. Перкуторно коробочный звук. В легких дыхание резко ослаблено по всем полям легких. Сердечные тоны глухие, ритмичные. Артериальное давление 50/30 мм. рт. ст.

В общем анализе крови: эозинофилов – 4%, СОЭ – 4 мм/час. Биохимический анализ крови: белок 65 г/л, альбумины – 48,1%, α_1 – 13%, α_2 – 13%, β - 9,3%, γ - 16,6%; сахар – 3,8 ммоль/л, АЛТ – 0,25 ед., билирубин – 12,3 ммоль/л.

Рентгенография легких: эмфизематозное вздутие легких.

Кожные скарификационные пробы (через 2 мес. после госпитализации): коровье молоко ++++ (волдырь с псевдоподиями – 7мм, гиперемия – 31 мм), говядина +++, козье молоко ++++ (волдырь с псевдоподиями – 5мм) желток яйца +++, домашняя пыль +.

Этот случай интересен и тем, что у данного ребенка, который никогда не получал козьего молока, по результатам кожного тестирования реакция на козье молоко по интенсивности была идентична реакции на коровье молоко, что обусловлено наличием общих антигенных детерминант в обоих видах молока. Данному ребенку было рекомендовано исключить из питания, кроме продуктов к которым выявлена сенсibilизация, все продукты, содержащие грибки (сыры, йогурты и т.д.).

V.2 Нетипичные проявления пищевой аллергии

В зависимости от локализации «шокового» органа, пищевая аллергия может протекать под «маской» любого заболевания. Поэтому клинические проявления пищевой аллергии характеризуются разнообразными неспецифическими симптомами. Однако, связь хронических соматических заболеваний с пищевыми аллергенами в литературе до сих пор дискутируется. В связи с этим, процент диагностических ошибок среди этой группы больных до сих пор остается высоким [162, 75]. Мы исследовали частоту встречаемости пищевой аллергии среди больных, страдающих фармакорезистентными, непрерывно-рецидивирующими

различными хроническими заболеваниями. Согласно основным клиническим проявлениям болезней было выделено 5 групп: больные артралгиями, цефалгиями, носовыми кровотечениями, гастритами и/или гастродуоденитами и энурезом. Частота обострений заболеваний от еженедельных до ежедневных регистрировалась у 59% больных и чаще всего в группе больных, страдающих цефалгиями и энурезом. У 22% больных обострения возникали от 1 до 3 раз в месяц, у 24% обострения были нерегулярными (связаны с переутомлением, переохлаждением, метеоусловиями и другими факторами).

Считается, что манифестация пищевой аллергии чаще всего начинается в раннем возрасте. При изучении данных аллергологического анамнеза мы выявили, что у 61% обследованных больных первые симптомы пищевой аллергии в виде кожных проявлений регистрировались уже грудном возрасте.

Кроме наследственной отягощенности для развития пищевой аллергии необходима сенсibilизация организма. В связи с этим, существенный интерес представляют результаты кожного тестирования, которые выявили у обследованных детей в 84% случаев повышенную чувствительность к пищевым аллергенам. Характерной особенностью при кожном тестировании является наличие в подавляющем большинстве случаев слабоположительной степени сенсibilизации. Мы считаем это одной из причин отсутствия четкой взаимосвязи между приемом пищевого продукта и появлением жалоб. Структура этиологических факторов пищевой сенсibilизации представлена на рис.18.

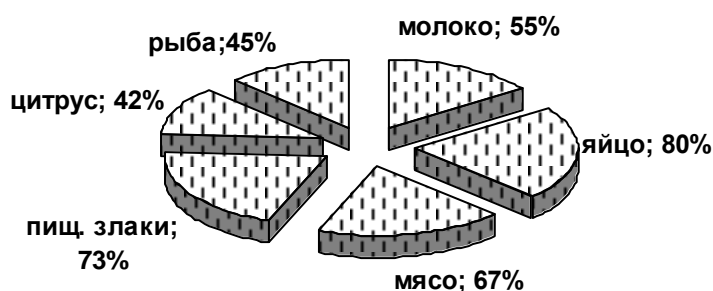


Рис. 18. Структура этиологических факторов нетипичных проявлений пищевой аллергии по результатам кожных проб

Анализируя структуру этиологических факторов пищевой сенсibilизации, выявили, что при всех формах заболевания практически с одинаковой частотой определялась сенсibilизация к яйцу (от 78% до

86%). Сенсibilизация к другим пищевым аллергенам, в зависимости от нозологической формы болезни, встречалась с различной частотой.

Так, чаще всего пищевая сенсibilизация определялась у детей больных:

- цефалгиями: злаки, молоко, мясо;
- артралгиями: злаки, рыба и мясо, молоко;
- носовыми кровотечениями: мясо, citrusовые, рыба, злаки;
- энурезом: мясо, молоко и злаки;
- гастритами: злаки, мясо.

Учитывая то, что большинство представленных продуктов относится к продуктам ежедневного употребления, установить четкую связь обострений с их приемом (по данным аллергологического анамнеза) в большинстве случаев не представляется возможным. В связи с этим, в каждом конкретном случае пищевая аллергия подтверждалась элиминационными и провокационными пробами с подозреваемыми продуктами. По результатам данных тестов у 65% обследованных детей диагностировали пищевую аллергию. Причем, в зависимости от клинических проявлений, пищевая аллергия регистрировалась с различной частотой (рис.19).

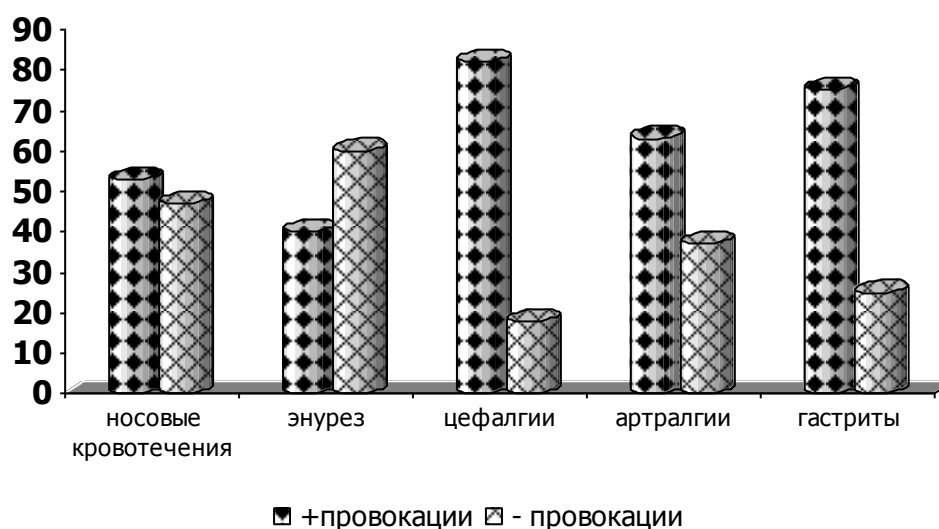


Рис. 19. Частота пищевой аллергии в зависимости от клинических проявлений по данным провокационных тестов (%)

Самыми частыми продуктами, вызывающими развитие пищевой аллергии у обследованных детей были: яйцо, пищевые злаки, молоко и пищевые добавки (консерванты, красители и др). Мясо, рыба, citrusовые и орехи в редких случаях являлись причиной появления жалоб (рис.20).

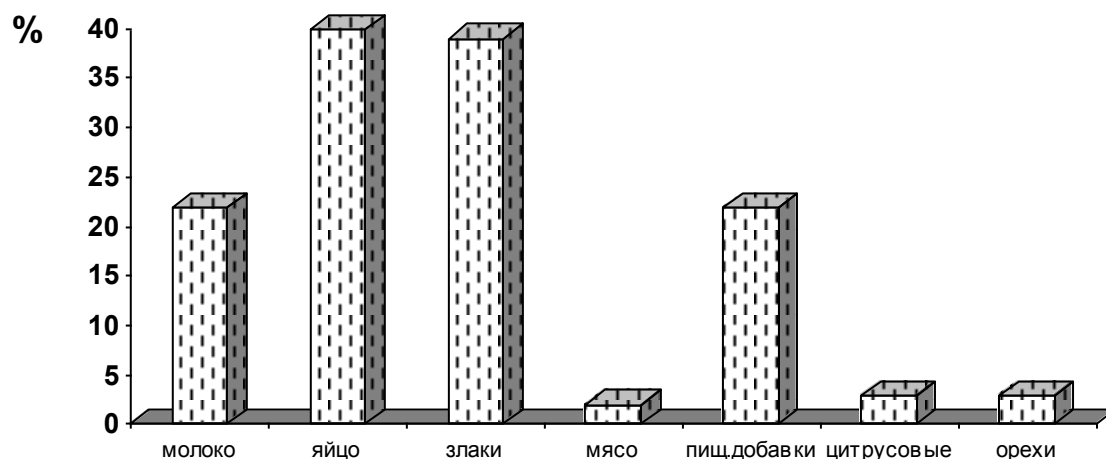


Рис. 20. Структура этиологических факторов нетипичных проявлений пищевой аллергии (по результатам провокационных тестов)

Причем, в зависимости от клинических проявлений болезни, этиологическая структура пищевых аллергенов, вызывающих аллергическую реакцию, различна (рис.21).

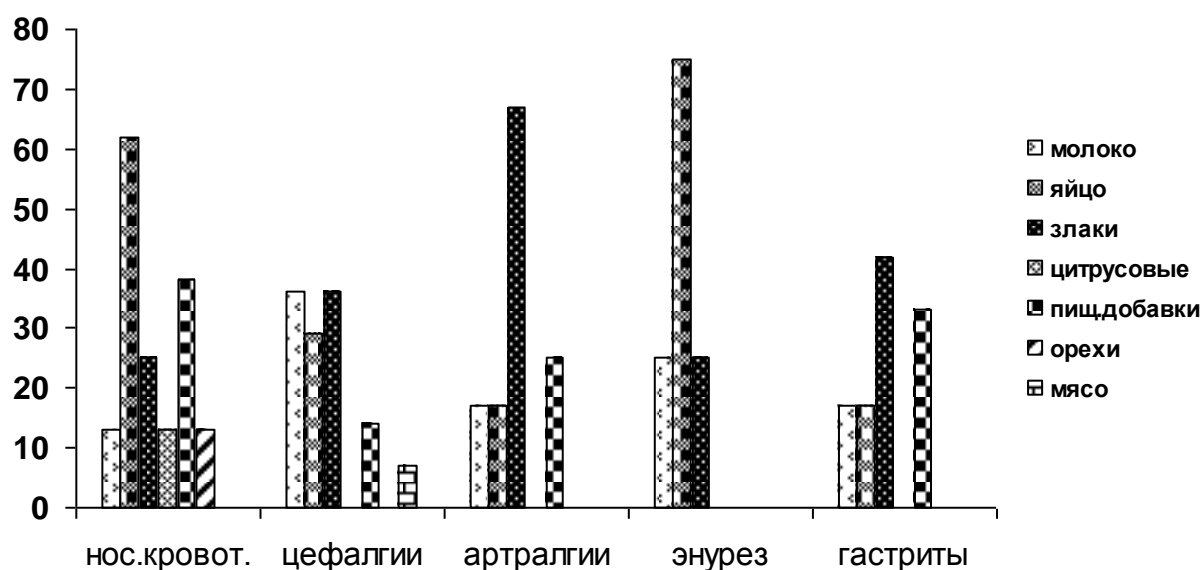


Рис. 21. Этиологическая структура пищевой аллергии в зависимости от клинических проявлений (%)

Так, наиболее частыми причинно-значимыми аллергенами у детей больных цефалгиями являются молоко и злаки; артралгиями – злаки; энурезом – яйцо; носовыми кровотечениями – яйцо и пищевые добавки; гастритами – злаки и пищевые добавки.

Таким образом, один и тот же продукт может вызвать аллергическую реакцию в любом «шоковом» органе. Исследование показало, что

употребление яйца чаще всего являлось причиной появления носовых кровотечений и энуреза; пищевых злаков – артралгий, гастритов/гастродуоденитов, головных болей; молока – головных болей; пищевых добавок – носовых кровотечений, а также гастритов. Интересно отметить, что в большинстве случаев определялась пищевая аллергия к одному продукту и реже – к 2 и более продуктам.

Улучшение клинического течения болезни после назначения элиминационной диеты рассматривается как одно из доказательств аллергического генеза заболевания [138]. Положительная динамика клинических проявлений в ходе диетотерапии отмечена у всех наблюдаемых детей, причем у 81% больных получены отличные результаты (полное отсутствие симптомов болезни) и у 19% – хорошие (значительное уменьшение симптомов). Была изучена эффективность диетотерапии с учетом «шокового» органа развития аллергической реакции. Так, у больных, страдающих носовыми кровотечениями, артралгиями и цефалгиями процент отличных результатов регистрировался чаще, чем у больных гастритами и энурезом (рис.22).

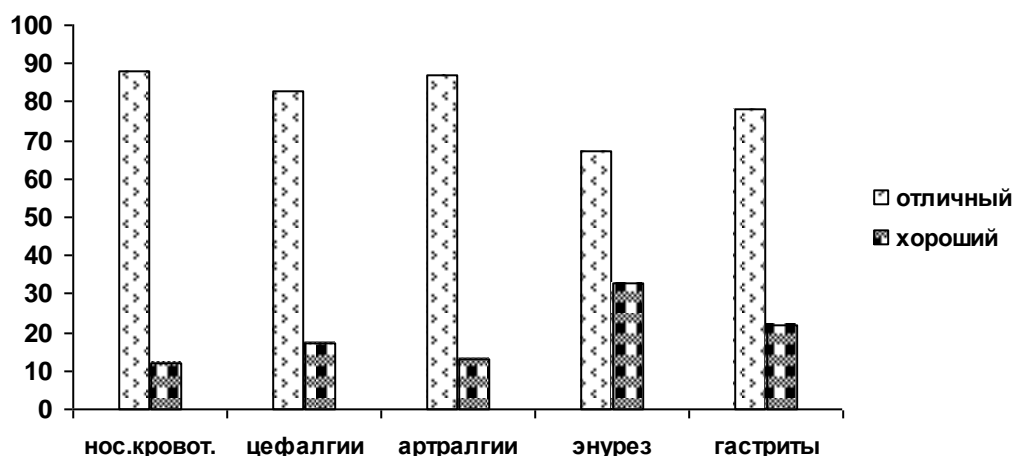


Рис. 22. Эффективность элиминационной диетотерапии в зависимости от клинических проявлений (%)

Анализ клинико-иммунологического обследования больных выявил, что в основе развития аллергических реакций на пищевые продукты при нетипичных проявлениях пищевой аллергии в большинстве случаев лежат сочетанные патогенетические механизмы (рис.23).

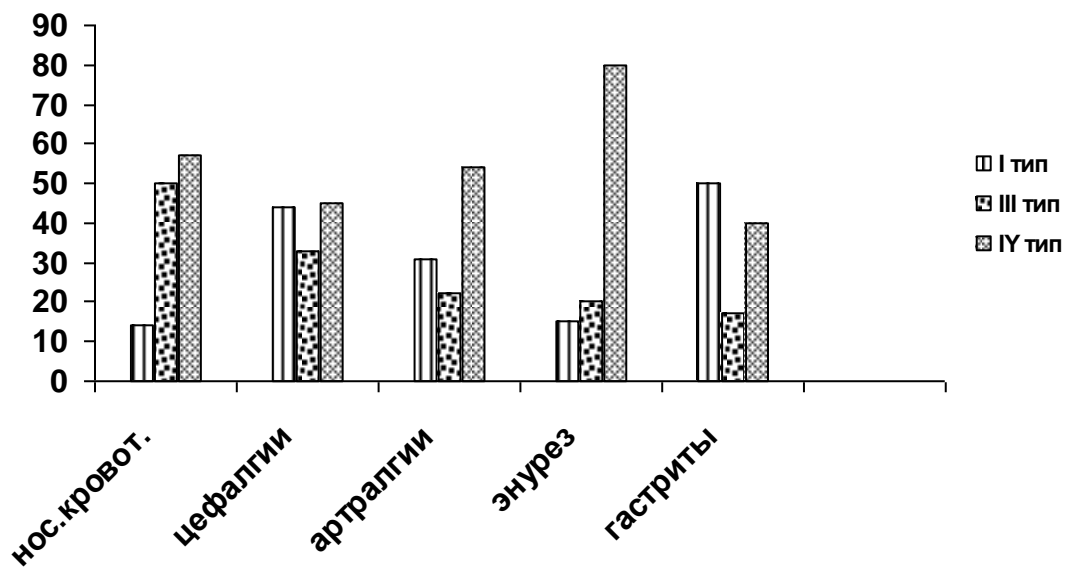


Рис. 23. Типы аллергических реакций при нетипичных проявлениях пищевой аллергии (%)

При этом установлено, что для большинства больных нетипичными проявлениями пищевой аллергии после употребления виновного продукта характерен замедленный тип аллергической реакции.

V.2.1. Поражения суставов

О возможностях аллергического поражения суставов встречаются сообщения еще в начале 20 века **Ошибка! Источник ссылки не найден.** Уже тогда говорили о «рецидивирующем ревматизме» у пациентов с постоянно исчезающими и вновь появляющимися болями в суставах. Но ученые еще не могли установить непосредственную связь артралгий с употреблением пищевых продуктов. Ревматологи не рассматривают пищевую аллергию как возможную причину артритов, так как клинические признаки (припухлость и болезненность суставов) не являются специфическими только для аллергических артритов и появляются при поражении суставов как аллергического, так и неаллергического генеза [130]. Но, по наблюдениям W. Kriegela, при аллергическом поражении суставов речь идет о моно-, или олигоартритах (реже поражаются мелкие суставы), с умеренными болями и воспалением [122]. Синовиит при этом, как правило, не выражен, но выпот в суставе может появляться. Высокий уровень общего и наличие специфических IgE определяются не всегда, лабораторные признаки воспаления чаще повышены незначительно. В настоящее время в литературе описаны

клинические случаи, когда появление симптомов обострения артрита было связано с попаданием в организм пищевых аллергенов [27, 89, 94, 74]. Причем, входными воротами для аллергенов могут быть гастроинтестинальный тракт, дыхательная система и парентеральное введение [122]. Так, M. Felder [89], обследовав 159 больных с клиникой артритов, у 52 обнаружил сенсibilизацию к пищевым аллергенам. Проведены исследования по выявлению специфических антител к молоку, рыбе, яйцу, цитрусовым, орехам, меду, грибам, куриному мясу, пшенице, овощам и фруктам, шоколаду. D.N. Golding [94], обследовав 9 больных артралгиями, обнаружил у них повышение в крови уровней эозинофилов, IgE и IgG, положительные кожные пробы к некоторым из пищевых аллергенов: молоку, яйцам, цитрусовым. У некоторых больных выявлена полисенсibilизация. Несмотря на то, что специфических IgE в крови обнаружено не было, D.N. Golding предположил у пациентов I тип аллергических реакций. В свою очередь, D. Wraith [187] доказал у 47 больных, страдающих артритом разной степени тяжести, в 100% случаев наличие пищевой сенсibilизации. Причем, у наблюдаемых пациентов симптомы артрита ассоциировались либо с ингаляционной аллергией, либо с отягощенным аллергологическим анамнезом. Причиной суставного синдрома были: молоко, сыр, дрожжи, сахар и искусственные красители. Многие исследователи отмечают, что наиболее выраженное провоцирующее действие на суставной синдром оказывают молоко и злаки. Так, L. Darlington (1993г.) среди продуктов, вызывающих обострение ревматоидного артрита, указывает на: зерновые (кукуруза – 57%, пшеница – 54%, рожь – 34%, овсяная крупа – 37%), цитрусовые и свинину – по 39%, а также молочные продукты – 37%. M. Laar доказал с помощью двойного слепого метода у 17% больных ревматоидным артритом непереносимость коровьего молока. C.J. Welsh (1980г.) описывает клинические примеры, где у пациентов с развитием симптоматики артрита были обнаружены как специфические антитела, так и повышенная чувствительность Т-клеток к аллергенам молока [182].

В структуре артралгий у наблюдаемых нами больных определяются: артралгии неуточненной этиологии – 58%, артралгии при реактивных артритах – 42%. Симптомы аллергического артрита были связаны в большинстве случаев с употреблением пищевых злаков, консервантов и пищевых красителей. При аллергическом воспалении пищевого генеза преимущественно отмечается двустороннее поражение суставов (чаще коленных) без отеков и ограничения движения, с умеренным болевым синдромом, который усиливается при физической нагрузке. Боли в основном носят ноющий характер с длительностью от 2 до 5 часов и у большинства больных купируются только обезболивающими препаратами или прогревающими процедурами. Лабораторные признаки воспаления практически у всех больных отсутствовали. У больных артралгиями

изолированный IgE-опосредованный механизм отмечался редко, чаще было выявлено сочетание I и IV типов аллергических реакций.

V.2.2. Поражения нервной системы

Симптомы поражения нервной системы при пищевой аллергии многообразны: общая астенизация, головные боли, головокружения, раздражительность, бессонница, невралгии. Кроме того, в литературе описаны случаи гиперкинезов, эпилепсии, синдрома Миньера, мигрени [17].

Впервые Pagniez (1919 г.) описал мигрень как синдром анафилаксии [19]. Проведенные позднее серии исследований подтвердили роль пищевой аллергии в развитии мигрени. Так, Lubbers (1921 г.) описывает случай мигрени при употреблении бобов; P. Vallery-Radot (1921 г.) – ржаной муки; Balyeat и Rinkel (1931 г.) – молока, яйца, орех, рыбы и бобов [19]. Vaughan (1933 г.), наблюдая за 63 больными мигренью в течении 11 лет, установил в 68% случаев пищевую сенсibilизацию. При устранении виновных продуктов у 40% больных приступы мигрени совершенно прекратились. Аналогичные результаты после элиминации причинно-значимых аллергенов получили Mullerom и Raulston: из 25 больных у 9 (36%) приступы вообще отсутствовали, у 12 (48%) больных отмечалось значительное улучшение. Считают, что в основе мигрени лежит внутричерепной отек, образующийся благодаря развитию аллергической реакции [131]. В пользу аллергии также свидетельствует частое появление при мигрени эозинофилии в периферической крови [131], наличие отягощенной наследственности по аллергии у 82% больных. Мигренеподобные головные боли длятся от нескольких минут до 2–3 суток. При повторном контакте с аллергическим продуктом мигрень становится почти постоянной. Хотя мигрень происходит от слова *hemikrania*, которое обозначает головную боль, охватывающую половину головы, Н. Kammerer (1936 г.) считает, что не все случаи мигрени ограничиваются только половиной головы. Предположение, что головная боль может быть спровоцирована пищевыми продуктами, было подтверждено и более поздними исследованиями. E.C. Grant (1979 г.) выявил основные аллергены, провоцирующие развитие головной боли: пшеница (78%), апельсины (65%), яйца (45%), чай (40%), кофе (40%), молоко (37%), шоколад (37%), мясо (35%), кукуруза (33%), тростниковый сахар (33%), дрожжи (33%). Было показано, что элиминация в среднем 10 аллергенов из диеты приводит к полной ремиссии симптомов у 85% пациентов. V. Carter (1982 г.) изучил некоторые пищевые продукты в качестве причины приступов мигрени (молоко, куриное мясо, яйца, пшеница, шоколад, цитрусовые, смородина, клубника, картофель, дыня) у 43 пациентов с симптомами рецидивирующей мигрени [67]. Проводились

кожные пробы и провокационные тесты двойным слепым методом исследования, измерения гистамина в плазме и элиминационные диеты. У 13 (30,2%) пациентов были выявлены положительные кожные пробы, причем, у всех из этой группы наблюдалось значительное улучшение клиники после назначения элиминационной диеты. Из 27 пациентов с отрицательными результатами кожных проб ($P < 0.005$) у двух при проведении провокационных проб, по крайней мере, один продукт питания провоцировал мигрень. У 3 пациентов во время контрольных испытаний в крови возрастал уровень гистамина в плазме. По данным J. Monro (1982 г.) у 2/3 больных мигренью приступы вызывались пищевыми продуктами [132]. J. Egger (1991 г.), исследовав эволюцию симптоматики мигрени у 88 детей при проведении элиминационной диеты, получил похожие результаты. У 93% детей с серьезной частотой мигрени улучшилась симптоматика при элиминации из пищи молока, цитрусовых, яиц, ржи, сои, рыбы, кофе, орехов, меда в разных комбинациях. При проведении провокационных проб с помощью двойного слепого метода причинные пищевые продукты, вызывающие мигрень были выявлены у 40 детей. В связи с этим автор сделал вывод об аллергическом, а не метаболическом патогенезе мигрени [80].

По данным нашего исследования при пищевой аллергии наиболее частым симптомом поражения нервной системы у детей являются головные боли. В структуре цефалгий чаще определяются: головная боль хроническая, головная боль при церебральной ангиодистонии, вегетососудистой дистонии, мигрени и реже при резидуально-органическом поражении центральной нервной системы (ЦНС). У большинства больных цефалгии локализуются в височной части, практически с одинаковой частотой отмечается как односторонняя, так и двусторонняя их локализация. Головные боли чаще всего появляются в дневное время, носят ноющий или давящий характер с длительностью от 2 до 6 часов, крайне редко сопровождаются головокружением, тошнотой и/или рвотой. У большинства больных боли купируются самостоятельно. Кроме того, как проявления пищевой аллергии мы отмечали у детей повышенную утомляемость или возбудимость, слабость, нарушения сна. Причинами возникновения симптомов со стороны нервной системы является употребление коровьего молока, пищевых злаков, куриного яйца. Анализ данных клинико-иммунологического обследования выявил, что у больных цефалгиями нет достоверных различий в преобладании того или иного типов иммунного ответа, так как у них практически с одинаковой частотой встречаются I, III и IV типы аллергических реакций.

Существует гипотеза, что определенные пищевые продукты могут вызвать судороги [140, 33]. Еще в начале 20 века исследователи предполагали аллергически-анафилактический генез эпилепсии на основании ее связи с мигренью,

пароксизмального характера клинических проявлений и схожестью с симптомами анафилактического шока [19]. Wallis с соавторами выявили из 122 больных эпилепсией у 46 (38%) положительные кожные пробы на мясо, рыбу, яйца, молоко и пшеницу. Kennedy сообщает о случае эпилепсии, когда при исключении из питания молока в течении полутора лет приступов болезни не наблюдалось. К. Hansen (1998 г.) описывает аллергическое поражение мозга с возможными клиническими проявлениями в виде риноконъюнктивита и эпилепсии. М. Werner (1996 г.) предполагает возможность лечения эпилепсии не только с помощью гиппоаллергенной диеты, но и блокаторами гистаминовых рецепторов первого поколения, проникающими через гематоэнцефалический барьер [185]. В литературе описываются клинические примеры криптогенной формы эпилепсии, проявляющейся на электроэнцефалограмме и в поведенческих расстройствах (гиперактивность, нарушения сна и аграфия). Лечение противосудорожными препаратами оказалось неэффективным. При проведении провокационных проб с основным набором аллергенов (белки молока, яйца, орехов) пациенты отвечали на введение хотя бы одного из аллергенов, но реакция у таких пациентов была отсрочена во времени. Но ни в одном из этих исследований нет четких доказательств связи между аллергией и эпилепсией. В связи с этим возможная роль пищевой аллергии в возникновении эпилепсии до настоящего времени в основном отрицается. Но учитывая, данные К. Мухина [26] о том, что в 10-20% случаев наблюдаются фармакорезистентные формы эпилепсии, у нас есть все основания утверждать, что исследования в этом направлении требуют своего дальнейшего продолжения. Мы исследовали группу больных детей, страдающих эпилепсией. По данным кожного тестирования у данной группы больных процент пищевой сенсибилизации к основным продуктам питания в большинстве случаев был невысоким, за исключением сенсибилизации к куриному яйцу (78%) и рыбе (58%). Нами выявлено, что у больных эпилепсией чаще отмечается IgE-опосредованный механизм (33%).

V.2.3. Поражения сердечно-сосудистой системы

Еще в 1926 г. С. Funk предположил, что в основе гипертонии и атеросклероза лежит аллергенный фактор [92]. Позднее Kerppola установил, что при астме и мигрени отмечается повышение давления, а после купирования приступов давление приходит в норму. R. Finn & H.N.Cohen (1978 г.) описали 8 клинических случаев, в которых пациентам не помогала классическая гипотензивная терапия. Гипертония была купирована только после того, как из рациона был исключен ряд пищевых продуктов [19]. В зависимости от этиологии были элиминированы:

молоко, кофе, какао, цитрусовые, дыня, мясо, яйца, арахис, соя, рожь, малина, гранаты, перец. В свою очередь, Американской Академией Педиатрии (2003), получены результаты, которые доказывают, что пищевая аллергия является одним из факторов риска развития артериальной гипертензии и связанных с ней осложнений. В литературе также встречается описание случаев гипотонии, связанной с приемом пищи. Существует точка зрения, что понижение давления, равно как и его повышение, связано с нарушением тонуса сосудов, причиной которого являются изменения в стенке сосудов аллергического генеза [170]. В 1925 году Lichtwitz впервые описал больного стенокардией, у которого приступы болезни появлялись после употребления мяса [19]. Основываясь на своих опытах, Werley впервые высказывает предположение, что причиной приступов стенокардии, обусловленных пищевой сенсibilизацией, является спазм венечных артерий. Наиболее показательны данные, изложенные Eiselsbergom [82]. Он обнаружил, что при стенокардии на электрокардиограмме регистрируются такие же изменения, как и у животных во время экспериментального анафилактического шока. Кроме того, он описал 2 случая стенокардии, причиной которых в первом случае были морковь и томаты, во втором – молоко, сыр, яйца, шпинат и чай. Попытка изучения взаимосвязи аллергии, нарушений проводимости и ритма сердечной деятельности была осуществлена Melli в 1930 году [19]. У больного с аллергией на перо, при нахождении в кровати, появлялись приступы нарушения сердечной деятельности с ритмом галопа, раздвоением 2-го тона на легочной артерии и явлениями атрио-вентрикулярной блокады. Случай пароксизмальной тахикардии описывают Wilensky & Luria (1936 г.) при употреблении меда и винограда. Позднее Finn R. указывает на случаи пароксизмальной тахикардии и экстрасистолии при непереносимости пищевых продуктов [91]. Описаны эпизоды профузного потоотделения, особенно в ночные часы, при аллергии на молоко. Но до сих пор вопрос о роли пищевой сенсibilизации как основы формирования дегенеративных изменений сосудистой стенки в настоящее время остается открытым.

По результатам собственных наблюдений в качестве сосудистых проявлений пищевой аллергии у детей чаще всего отмечали: артериальную гипотензию, гипертензию, повышенную потливость. Причинно-значимыми аллергенами выступали пищевые злаки и куриное яйцо. Назначение данным больным элиминационной диеты приводило к нормализации показателей давления и уменьшению потоотделения в течение 5–7 дней.

Аллергические васкулиты

Аллергическое поражение сосудистой стенки является причиной развития васкулита. Характерным для клинической картины являются поражения кожи, слизистых оболочек, суставов, желудочно-кишечного

тракта и почек. По данным наших наблюдений самой распространенной формой аллергического васкулита пищевой этиологии является васкулит кожи. Клинически характеризуется появлением геморрагической сыпи (петехий, экхимозов) на коже и слизистых оболочках через 6–24 часа после употребления виновных продуктов. В литературе описано достаточно много клинических случаев, в которых у больных с васкулитом была диагностирована сенсibilизация к одному из пищевых аллергенов [12]. Чаще всего обнаруживается сенсibilизация к белку молока. Кроме того, у некоторых пациентов была обнаружена сенсibilизация к мясу, сое, морепродуктам, цитрусовым, ананасам, ежевике, томатам, орехам, грибам, меду. У таких пациентов часто при проведении кожных проб наблюдаются не только немедленное покраснение кожи в месте постановки пробы, но и через 2–24 часа развивается картина васкулита, подтверждающаяся иммунологически и гистологически [83]. При назначении элиминационной диеты с исключением причинно-значимых аллергенов наблюдалось заметное клиническое улучшение. Другим системным проявлением пищевой аллергии является вовлечение сосудов внутренних органов, что приводит к появлению абдоминального синдрома.

В качестве примера приводим следующее клиническое наблюдение:

Аня Б., 12 лет поступила в детское соматическое отделение с диагнозом: Пищевая аллергия. Аллергический васкулит, кожная форма, реактивный артрит. Поллиноз. Аденоиды III степени.

Поступила с жалобами на петехиальную сыпь на теле, боли в коленных и голеностопных суставах при нагрузке. Девочка от I беременности, протекавшей с гестозом I половины. Роды в срок, масса тела при рождении 3450, длина 53 см, закричала сразу, к груди приложили на 2 сутки, сосала активно. Из роддома выписана на 5 сутки. Период новорожденности протекал без особенностей. На грудном вскармливании до 6 мес., затем переведена на молочные смеси, реакций на которые не отмечалось. Наследственность отягощена: у бабушки (по материнской линии) – поллиноз. У матери в детстве себорейный дерматит. С 2-х лет девочка стала посещать детский сад и с этого времени отмечались частые ОРВИ, и постоянная заложенность носа. В 3 года произведена аденотомия, но клинического улучшения не отмечено – у девочки сохранялась постоянная заложенность носа и ежемесячные ОРВИ, протекающие с высокой температурой тела. К 5 годам частота ОРВИ снизилась, но носовое дыхание было затруднено. В 7 лет, спустя месяц после санаторно-курортного лечения, в Киргизии и употребления большого количества фруктов (абрикосов, персиков и винограда), заметили появление петехиальной сыпи в виде «дорожки» по ходу крупных сосудов на левом предплечии и левой голени. Зуд не беспокоил. Сыпь не распространялась, но сохранялась в течение года. Одновременно с этим

отмечают появление болей в коленных и голеностопных суставах при физической нагрузке. После употребления сметаны обратили внимание на усиление петехиальных высыпаний в области локтевых и плечевых суставов. Для уточнения диагноза, девочка была госпитализирована.

При поступлении самочувствие не нарушено, общее состояние ближе к средней тяжести. Кожа обычного цвета, в области локтевых и плечевых суставах, петехиальная сыпь расположена симметрично. На левом предплечье и левой голени по ходу сосуда петехиальная сыпь в виде очага неправильной формы. Зуда нет. Движения в суставах не ограничены, безболезненные, форма суставов не изменена. Дыхание через нос затруднено, отделяемого нет. Зев рыхлый, на задней стенке слизь серозного характера. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны громкие, ритмичные. Живот пальпации доступен, печень +1-0,5-0, безболезненная, селезенка не увеличена.

В общем анализе крови: Нв – 134г/л, Эр. – $4,5 \times 10^{12}$, Тр. – 220×10^9 , Л – $5,9 \times 10^9$, Э – 3%, П – 1%, С – 32%, Л/ц – 56%, СОЭ – 6 мм/час.

Биохимический анализ крови: общий белок – 72 г/л, альбумин – 56,6%, α_1 -глобулин – 5,9%, α_2 -глобулин – 6,6%, β -глобулин – 11,2%, γ -глобулин – 19,7%, холестерин – 2,7 мм/л. Билирубин: общий – 13,6 мкм/л., непрямой – 3,4 мкм/л., прямой – 0 мкм/л.; АлТ – 0,4 ед, АСТ – 0,4 ед. Сахар – 3,6 ммоль/л. Серомукоид, сиаловые кислоты, СРБ – отриц., ЦИК – отриц.

Скарификационные кожные пробы: говядина +, молоко \pm , желток куриного яйца +, библиотечная пыль +, тимофеевка +, овсяница +, томаты ++, груша +. Данные ИФА: повышены уровни специфических IgE-антител к казеину, глиадину и овальбумину.

Провокационные пробы с белком коровьего молока, яйца и томатами положительные. Элиминация коровьего молока, яиц и томатов из рациона питания ребенка дала положительный эффект. В течение двух лет наблюдения жалобы на заложенность носа, петехиальные высыпания и артралгии не предъявляли.

V.2.4. Носовые кровотечения

В литературе встречается лишь единичные случаи описания носовых кровотечений, этиологически связанных с пищевой аллергией. Отмечено, что в клиническом плане они часто сопровождаются появлением петехий и экхимозов на коже, гемorragическими высыпаниями. Нами установлено, что носовые кровотечения как симптом пищевой аллергии у детей – не редкость. При этом больные чаще жалуются на непрерывно-рецидивирующие обострения (до нескольких обострений в неделю), не связанные с травмой. Причинами носовых кровотечений в большинстве случаев являются употребление куриного яйца и пищевых красителей. В клиническом плане кровотечения

возникают в любое время (днем и ночью), чаще являются кратковременными, необильными. Было определено, что у больных носовыми кровотечениями практически с одинаковой частотой встречаются I, III и IV типы иммунного ответа.

V.2.5. Поражения мочевыделительной системы

Симптомы пищевой аллергии со стороны мочевыделительной системы могут проявляться в виде: затрудненного мочеиспускания, цистита, энуреза, симптомами поражения почек с гематурией и альбуминурией. Еще в 1932 году Bray указывал на возможность излечения в некоторых случаях ночного недержания мочи при исключении из питания определенных продуктов. Позднее аналогичные результаты получены и в других исследованиях. Adelsberger описывает случай почечной колики, вызванной аллергией к пшеничной муке и молоку [19]. Н.И. Акхмина (1992 г.) показала возможную связь между аллергическими реакциями и различными вариантами нефропатий, клинически характеризующимися кристаллурией, эритроцитурией и лейкоцитурией. Т.И. Лоранская с соавторами считает, что в основе нефротического синдрома и ортостатической протеинурии лежит сенсibilизация к белкам молока. По данным L.K. Salzmana (1978 г.) назначение гипоаллергенной диеты эффективно в 93% случаев у детей с поведенческими нарушениями, включающими ночной энурез. В этих исследованиях у разных пациентов использовалась элиминация одного или нескольких аллергенов: молока, мяса, арахиса, куриных яиц, морепродуктов, цитрусовых, хурмы, граната, малины. D. Wraith также отмечает, что причиной энуреза у детей, и поллакиурии у взрослых могут быть пищевые продукты. Причем, у детей чаще всего это были молоко и пищевые красители, у взрослых – пшеница [187]. N. Mungan et al., проведя ряд аллергологических исследований (анализ общего количества IgE, наличия специфических антител, уровня эозинофилов) у двух групп детей – с ночным энурезом и без него, показали возможность связи между ночным энурезом и сенсibilизацией детей к аллергенам сои и лесного ореха [133].

Нами установлено, что причиной жалоб у больных энурезом в 40% случаев является пищевая аллергия. Симптомы заболевания возникали чаще всего после употребления куриного яйца, чуть реже – коровьего молока. I тип аллергических реакций регистрируется у больных энурезом пищевого генеза достоверно чаще, в сравнении с больными других групп. Тем не менее, выявлено сочетание I и IV типов аллергических реакций у большинства больных. При элиминации виновных продуктов у 70% детей полностью купировались симптомы заболевания, у остальных детей – значительно сократилось количество обострений. Кроме того, мы наблюдали у 2 детей обострения цистита после употребления пшеницы.

V.2.6. Субфебрилитет

Активация иммунной системы организма после столкновения с аллергеном, выброс в кровь большого количества медиаторов воспаления у больных пищевой аллергией нередко приводит к повышению температуры до субфебрильных значений [68]. Мы наблюдали у детей затяжные эпизоды субфебрильной температуры без клинических признаков воспаления. При элиминации причинно-значимого аллергена происходила нормализация температурной реакции в течение 3-5 дней.

V.2.7. Гранулоцитопения

Симптомы аллергической гранулоцитопении были отмечены у детей при употреблении молочных продуктов. В клиническом плане у больного в течение 4–8 часов после приема аллергена появляются боли в горле, озноб, температура. Спустя 24 часа присоединяется ангина, поражение слизистой полости рта и губ, увеличение лимфатических узлов.

V.2.8. Тромбоцитопения

Причиной развития аллергической тромбоцитопении может служить сенсibilизация к молоку, яйцам, рыбе и рыбным продуктам, морским панцирным животным [166]. Соколова и соавт. (2003) наблюдали развитие аллергической тромбоцитопении у детей после употребления в пищу морковного сока и творога. У взрослых причиной развития аллергической тромбоцитопении может служить сенсibilизация к пищевым злакам, молоку, рыбе. Howard (2002) сообщает о хинине, как причине развития аллергической тромбоцитопении. Диагноз аллергической тромбоцитопении практически никогда не устанавливается сразу в связи с отсутствием специфических симптомов. Заболевание начинается с развития лихорадки, геморрагических высыпаний на коже, болей в животе, артралгии. При анализе мочи отмечается наличие белка, лейкоцитов, единичных эритроцитов. Изменения в составе периферической крови бывают неоднозначными [166]. В одних случаях наблюдается резкое снижение тромбоцитов, в других – показатели содержания тромбоцитов остаются в норме, но на коже появляются геморрагические высыпания, а в анализах мочи отмечаются патологические изменения (белок, лейкоциты, эритроциты).

В литературе есть данные о клинических случаях, в которых у больных с тромбоцитопенией и наличием сенсibilизации к пищевым аллергенам наблюдалось улучшение формулы крови после назначения гипоаллергенной диеты. S. Simila придерживается точки зрения, что тромбоцитопения при пищевой аллергии связана с гиперкоагуляцией,

вызванной потерей через кишечник белков противосвертывающей системы [165]. С другой стороны, не существует единого мнения о наличии корреляции между тромбоцитопенией и пищевой аллергией.

Среди наблюдаемых нами детей симптомы аллергической тромбоцитопении развивались при употреблении коровьего молока, пшеницы, дрожжевого грибка. При этом у двух больных на фоне снижения количества тромбоцитов в периферической крови отмечались геморрагические высыпания на коже.

V.2.9. Другие нетипичные проявления пищевой аллергии

Анемия - является одной из наиболее частых патологий у детей раннего возраста. Все анемии являются вторичными и обычно представляют собой проявление основного заболевания. По данным Zapolska, около 3,8% анемий у детей имеют аллергическую природу [198]. Причиной анемии у ребенка, длительно страдающего пищевой аллергией, может стать скрытое кровотечение [169]. При этом у 44,2% таких больных анемия имеет железодефицитную форму. Исследования показали, что у детей с пищевой аллергией и анемией показатели обмена железа остаются нормальными в 14,2% случаев [148]. R. Patane с соавторами описывают ряд клинических случаев, в которых у детей заметно улучшались показания крови после перевода их на питание смесями на основе белковых гидролизатов [139].

Психосоматические расстройства. В литературе встречаются публикации об отклонениях в психическом статусе при пищевой аллергии как у детей, так и у взрослых [187]. Данные отклонения проявляются утомляемостью, нарушением сна, раздражительностью, плохим настроением, депрессией, забывчивостью, кошмарными сновидениями и другими. Пищевыми продуктами, вызывающими психосоматические расстройства, чаще всего являются: молоко, красители, яйца, пшеница, рыба. В работах R. Finna высказывается предположение, что у детей, кроме гиперактивности, бессонницы, беспокойства и невнимательности, пищевые продукты могут способствовать нарушению поведения [91].

Таким образом, многообразие клинических проявлений пищевой аллергии свидетельствует о том, что любой орган или система организма могут быть «шоковыми» при развитии аллергического воспаления на пищевые аллергены. Поэтому, раннее выявление пищевой аллергии, в том числе у больных, страдающих фармакорезистентными, непрерывно-рецидивирующими различными хроническими заболеваниями, позволит в короткие сроки добиться стабилизации аллергического воспаления и предупредить формирование тяжелых форм болезни.

V.3. Особенности течения пищевой аллергии в зависимости от клинических проявлений

Результаты многолетних исследований позволили нам определить особенности течения пищевой аллергии в зависимости от её клинических проявлений:

1). Изолированные формы пищевой аллергии чаще встречаются у больных нетипичными проявлениями болезни, тогда как сочетание пищевой с другими видами сенсибилизации (пыльцевой, бытовой, грибковой, эпидермальной) чаще отмечается у больных типичными проявлениями болезни.

2). Типичные проявления пищевая аллергия практически с одинаковой частотой встречаются во всех возрастных группах больных, тогда как нетипичные проявления – в большинстве случаев у детей старше 7 лет.

3). Перекрестные аллергические реакции между пыльцевыми и пищевыми продуктами характерны для типичных проявлений пищевой аллергии.

4). В этиологической структуре пищевой аллергии установлены особенности сенсибилизации в зависимости от клинических проявлений пищевой аллергии. Так, для типичных проявлений болезни чаще всего этиологическими факторами являются – куриное яйцо, коровье молоко, овощи и фрукты, цитрусовые, мед, специи. Для нетипичных проявлений – куриное яйцо, пищевые злаки, мясо, рыба и коровье молоко.

Определены особенности клинических симптомов пищевой аллергии в зависимости от времени их возникновения после употребления продукта. При немедленном ответе чаще развиваются: отек Квинке, крапивница, эритема, анафилактические реакции, орально-аллергический синдром, боли в животе, чихание, ринорея, одышка. При замедленном ответе – трахеиты и бронхиты, отек слизистой носа, зуд тела, артралгии, головные боли, энурез, носовые кровотечения, неврологические симптомы (депрессия, синдром гиперактивности, повышенная возбудимость, нарушения сна), плохой аппетит, запоры, васкулиты и другие.

Глава VI. ДИАГНОСТИКА ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

VI.1.Современные проблемы диагностики пищевой аллергии

Разнообразие клинических проявлений пищевой аллергии, наличие сочетанных иммунологических механизмов, высокая частота поливалентной сенсibilизации и наличие перекрестных аллергических реакций создают определенные трудности в диагностике болезни. Своевременная специфическая диагностика пищевой аллергии обуславливает проведение успешной терапии. Несмотря на наличие широкого перечня диагностических процедур, при диагностике пищевой аллергии нет единственного достоверного диагностического теста. В связи с этим, в ряде европейских стран разработаны специальные документы, регламентирующие перечень проведения диагностических мероприятий при пищевой аллергии. Важно подчеркнуть, что при диагностике пищевой аллергии необходимо определение не только состояния сенсibilизации, но и подтверждение ее клинической значимости. Это особенно актуально в детской практике, т.к. необоснованно ограниченная элиминационная диета ведет к снижению питательной ценности рациона ребенка. В связи с этим, постановка клинического диагноза требует определенной творческой работы врача и скрупулезности выявления причинно-значимого аллергена. Это позволяет значительно повысить не только успех терапии, но и качество жизни больного пищевой аллергией. Таким образом, выявление причинно-значимых пищевых аллергенов диктует необходимость использования всего комплекса методов специфической аллергологической диагностики.

VI.2. Клинические тесты

Аллергологический анамнез – является первой и важнейшей частью диагностики пищевой аллергии. Уже на этом этапе можно попытаться выявить связь между клиническими симптомами и употреблением пищевых продуктов, а также определить механизм развития пищевой аллергии (иммунологический или неиммунологический). Достоверность полученных сведений при опросе пациента или его родителей зависит от многих факторов: возраста больного, адекватной оценки родителей, состояния и жалоб ребенка, компетентности специалиста. При сборе аллергологического анамнеза необходимо придерживаться основных принципов.

1. Выявление жалоб ребенка или его родителей; возраст ребенка, когда впервые появились реакции на пищевые продукты; связь возникновения симптомов с употреблением определенных пищевых продуктов; сезонность проявлений болезни; оценка физического развития ребенка во все периоды жизни. Для выявления аллергенов, вызывающих перекрестные аллергические реакции необходимо выяснять симптомы заболевания в период цветения растений, при контакте с животными, птицами, а также связанных с характером принимаемой пищи. С целью определения трансформации одного аллергического синдрома в другой наибольшее значение имеет тщательное наблюдение за последовательностью развития клинических симптомов на протяжении жизни ребенка. Большую помощь в постановке диагноза может дать анализ результатов ранее проводимых исследований (намеренная или случайная элиминация различных продуктов из рациона ребенка, эффекты элиминации, результаты кожных и/или иммунологических тестов).

2. Установление факторов риска развития пищевой аллергии: наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям (генетически обусловленная способность организма запускать иммунопатологические механизмы развития аллергии); анализ течения беременности, характер питания беременной/кормящей матери, продолжительность грудного вскармливания, сроки введения прикормов. Сопоставляя данные о характере вскармливания ребенка на первом году жизни со сроками появления первых клинических симптомах аллергии, можно вынести предварительное заключение не только о причинах формирования пищевой сенсibilизации, но и предположить набор переносимых пищевых продуктов. Если дети находятся на грудном вскармливании, то считается целесообразным вести пищевой дневник матери. Большое значение в выявлении факторов, предрасполагающих к формированию пищевой аллергии, имеют перенесенные ранее ребенком заболевания желудочно-кишечного тракта, которые ослабляют барьерную функцию слизистых оболочек, а также могут явиться причиной развития

не только пищевой аллергии, но и мальабсорбции или глютеновой энтеропатии [28, 42].

Ведение пищевого дневника – рекомендуется в тех случаях, когда на основании данных анамнеза удастся только лишь заподозрить пищевую аллергию. Дневник ведется, как правило, 2–4 недели, с ежедневной регистрацией диеты. Для облегчения выявления аллергена пациенту назначается элиминационная диета с исключением подозреваемых, по данным анамнеза, пищевых аллергенов. Использовать дневник можно в традиционной форме (А.Д. Адо, 1976), но это трудоемкий процесс. В настоящее время для ускорения процесса используется различные модификации ведения пищевого дневника. Наиболее удобной, на наш взгляд, является следующая форма ведения пищевого дневника (табл. 6).

Таблица 6

Пищевой дневник (ежедневный)

Дата	Время приема пищи	Меню	Симптомы	Лекарства	Примечание

В первой графе отмечается дата, во второй – время приема пищи. В графе «меню» записываются ингредиенты блюда, способ кулинарной обработки. В графе «симптомы» отмечаются все реакции, возникающие после приема пищи, время и последовательность их появления, а также степень их интенсивности (в баллах). В графе «лекарства» отмечаются все препараты, которые больной принимает: доза, время приема. В графе «примечание» отмечаются все сопутствующие ситуации (присоединение инфекционного процесса, стресс и т.д.).

VI.3. Элиминационные тесты

В настоящее время при диагностике пищевой аллергии огромное значение придается применению элиминационных тестов. В многочисленных работах представлены различные виды элиминационных диет. В связи с этим нет единого мнения о тактике проведения элиминации. Одни авторы считают, что подозрительные продукты нужно удалять постепенно друг за другом, пока не наступит улучшения [151] или небольшими определенными группами [187]. Другие предлагают сразу назначать олиго-аллергенную диету или водно-чайную паузу, чтобы избежать скрытых аллергенов, пищевых добавок и консервантов, содержащихся в продуктах питания [183]. В связи с этим, Ассоциацией детских аллергологов-иммунологов России, а также Экспертами Немецкого общества аллергологии и иммунологии разработаны

практические рекомендации по проведению элиминационных тестов. Предполагается применение двух основных типов элиминационных диет: простая и базисная.

Первый тип диет (простая элиминационная диета) применяется тогда, когда связь клинической картины с приемом пищевого продукта очевидна. В данном случае при подозрении на конкретный продукт проводится его полная элиминация из рациона больного ребенка. Для оценки эффективности элиминационного теста необходим определенный временной промежуток, в зависимости от клинической формы и предполагаемого типа пищевой аллергии, в среднем не более 1–2 недель. Положительная динамика клинических симптомов является подтверждением причинной значимости аллергена. В таких случаях необходимости в проведении дальнейшего обследования больного нет.

Второй тип диет (базисная элиминационная диета) применяется при нечетких данных аллергологического анамнеза или несовпадении данных анамнеза с данными исследований (кожные пробы и/или наличие специфических антител в сыворотке крови). Для детей старшего возраста назначается базисная олиго-аллергенная диета, для детей раннего возраста – диета на основе гидролизатов казеина или сывороточных белков коровьего молока. Состав диеты может комбинироваться индивидуально, тем не менее, рекомендуется исключение продуктов, наиболее часто вызывающих пищевую аллергию. Наиболее рациональным, по мнению Rowe (1984), при невозможности выявления специфического аллергена, представляется исключение семи наиболее аллергенных групп продуктов: молоко, соя, яйца, пшеница, рыба, моллюски и орехи. Проведенные нами исследования подтвердили, что именно с учетом этих аллергенов нужно начинать составление элиминационных диет при поливалентной сенсibilизации, т.к. они обладают наибольшей иммуногенностью. В настоящее время Экспертами Немецкого общества аллергологии и иммунологии рекомендован примерный перечень базисной олиго-аллергенной диеты, который состоит из:

- крупы – рис;
- мясо – баранина, индейка;
- овощи – цветная капуста, брокколи, огурец;
- жиры – рафинированное растительное масло, маргарин;
- напитки – минеральная вода, черный чай;
- приправы – соль, сахар.

Важно отметить, что при назначении пациенту элиминационной диеты врач должен составить подробный перечень не запрещенных, а разрешенных продуктов питания. Продолжительность данной диеты составляет от 2 до 4 недель.

Элиминационная диета для детей раннего возраста назначается с использованием смесей на основе гидролизатов казеина или сывороточных

белков коровьего молока. При этом необходимо учитывать, что и на гидролизаты коровьего молока возможны аллергические реакции, вплоть до развития анафилактического шока [183].

Отрицательный эффект элиминации свидетельствует об отсутствии пищевой аллергии и больному снимаются жесткие ограничения в диете. Если удастся достичь уменьшения симптомов болезни, то следующим шагом с целью уточнения причинно-значимого продукта является проведение кожных и провокационных тестов.

VI.4. Кожные тесты

Кожные пробы - являются наиболее простым и безопасным методом диагностики пищевой аллергии, позволяющим выявить не только причинно-значимые аллергены, но и предположить тот или иной тип аллергической реакции, с которым связано обострение болезни. Доступность кожных тестов обусловлена не только простой и недорогой техникой постановки, но и сравнительно небольшим списком противопоказаний для их проведения. Мнение о ценности и безопасности кожных тестов в литературе широко дискутируется. В связи с этим, ассоциация детских аллергологов и иммунологов России опубликовали основные положения о кожных тестах, которыми аллергологи и практические педиатры руководствуются в работе:

1. Проведение кожного тестирования является одной из основных задач врача аллерголога.
2. Кожные тесты проводятся детям любого возраста.
3. Кожные тесты можно проводить практически со всеми аллергенами, выпускаемыми медицинской промышленностью.
4. Кожные тесты не проводятся в период обострения заболевания (неполная ремиссия атопического дерматита не является противопоказанием).
5. За 7 дней до проведения кожного тестирования исключается прием антигистаминных препаратов, за 2 недели – прием глюкокортикоидов местного действия на область кожи, где предполагается проведение тестирования.
6. Противопоказанием для кожного тестирования с определенными аллергенами является наличие в анамнезе анафилактических реакций к данным или перекрестно реагирующим аллергенам.

Особенно часто возникает вопрос, с какого возраста можно проводить кожные пробы? Для проведения кожного тестирования ограничений в возрасте не существует. Однако необходимо учитывать, что реактивность кожи у детей до двух лет снижена, поэтому чувствительность проб у них ниже, чем у взрослых [56].

В зависимости от техники введения аллергена различают прик-тесты, скарификационные, внутрикожные и аппликационные (Patch-Test) кожные тесты. В России для диагностики аллергии до сих пор широко используются скарификационные пробы, хотя эксперты Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии не рекомендуют их использовать ввиду частых ложноположительных реакций и низкой информативности. В настоящее время основной рекомендуемый метод кожного тестирования – прик-тест. Методика прик-тестов стандартизирована, что облегчает сравнение результатов между собой, даже если они были получены в разных клиниках. Этот метод аллергодиагностики имеет ряд преимуществ перед скарификационными кожными пробами:

- менее травматичен;
- при его проведении в организм поступает минимальное количество аллергенов, в силу чего больному проводится большее число проб;
- значительно реже возникают ложноположительные реакции;
- низкая вероятность системных реакций.

По данным наших исследований информативность прик-тестов значительно превышает информативность скарификационных проб (рис.24).

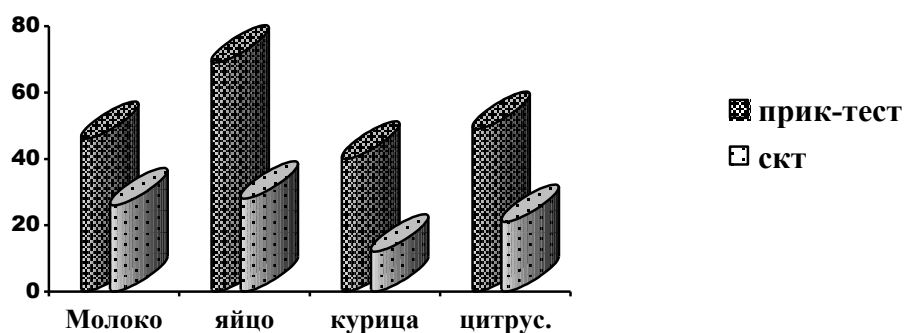


Рис. 24. Сравнительная характеристика положительных результатов прик- и скарификационных тестов (%)

Учитывая то, что в нашей стране кожное тестирование методом прик-теста широко не распространено, остановимся подробнее на данной методике. Прик-тест проводится на внутренней поверхности предплечья или верхней части спины. На предварительно обработанную кожу 70% раствором спирта наносят каплю тест-контрольной жидкости, раствора гистамина (отрицательный и положительный контроль) и экстракты аллергенов на расстоянии 2–2,5 см друг от друга, не менее 5 мм от запястья и 3 см от кубитальной ямки. Отдельными скарификаторами или прик-ланцетами через каплю наносят под углом неглубокие уколы (без

повреждения кровеносных сосудов кожи) на глубину не более 1–1,5мм. Реакция оценивается через 10–15 минут (при адекватной реакции на контроль). Ответ на травматизацию кожи не более 2 мм, поэтому доказательством сенсibilизации является размер папулы более 2 мм и/или гиперемия более 3 мм. Интерпретация результата прик-тест приведена в таблице 7. Установлено, что увеличение площади реакции при прик-тесте имеет явную корреляцию с вероятностью появления клиники пищевой аллергии.

По времени появления реакции можно предположить тот или иной тип иммунопатологической основы запуска аллергической реакции. IgE-опосредуемые реакции проявляются немедленным (через 10–30 минут) кожным ответом, иммунокомплексные реакции проявляются спустя 6–12 часов, замедленные – через 24–48 часов.

Таблица 7

Шкала для оценки prick-теста (Ring J., 1995)

Значение реакций	Условные обозначения	Описание реакций	
		Волдырь (мм)	Эритема (мм)
отрицательная	–	< 2	< 3
слабо положительная	+	2-3	3-5
положительная	++	3	6-10
резко положительная	+++	4-6	11-20
очень резко положительная	++++	>6	>20

В последнее время, все чаще указывается на «новую» методику в исследовании замедленного типа пищевой аллергии – аппликационные тесты с пищевыми продуктами (Atopy-Patch-test). По технике выполняются как аппликационные тесты, но с нативными продуктами, такими как, пшеница, молоко, яйцо, соя. Patch-тест рекомендуется включать в программу обследования детей с атопическим дерматитом, эзофагитом и энтероколитом. В работе E. Isolauri (1995) показано, что patch-тест отрицательный, если аллергическая реакция развивается в течение первых двух часов после провокации, и положительный – при отсроченных реакциях [106]. В исследовании C. Roehra (2001) отмечено, что при положительном patch-тесте и положительных титрах IgE антител корреляция с провокационной пробой близка к 100% [152]. Поэтому метод считается очень перспективным, однако, на данный момент методика данных проб до сих пор не стандартизирована, поэтому исследования в этом направлении требуют своего продолжения.

Внутрикожные тесты применяют, главным образом, для выявления сенсibilизации к аллергенам бактериального и грибкового происхождения. С пищевыми аллергенами их проводят только в том случае, когда кожные тесты отрицательные или сомнительные, а анамнез четко положительный. Однако необходимо учитывать, что при данном тестировании увеличивается риск развития осложнений.

Не существует единого мнения о диагностической значимости кожных проб, особенно в зависимости от пищевого аллергена или клинической формы пищевой аллергии. Обследование больных пищевой аллергией показало, что процент положительных кожных проб к пищевым продуктам наиболее часто определяется у детей в возрасте от 3 до 7 лет, несколько реже – у детей старше 7 лет и у детей до 3-х лет. Среди клинических форм пищевой аллергии процент положительных результатов кожных проб определяется чаще у больных дермореспираторным синдромом, и значительно реже – у больных атопическим дерматитом.

Основные проблемы, возникающие при кожном тестировании:

1. Ложноотрицательные результаты проб, причинами которых являются:
 - отсутствие IgE-опосредованных реакций;
 - псевдоаллергические реакции;
 - малый диапазон исследуемых аллергенов;
 - некачественные аллергены;
 - снижение реактивности кожи (ранний детский возраст).
2. Ложноположительные результаты проб, причинами которых являются:
 - псевдоаллергические реакции (изменение свойств аллергенов, использование различных концентраций одного и того же аллергена);
 - повышенная чувствительность кожи;
 - перекрестно-реагирующие аллергены (особенно характерно для аллергенов, принадлежащих одному виду: молоко - говядина; яйцо-курица).

Анализ результатов собственных исследований показал, что диагностическая значимость скарификационных кожных проб и анамнеза при положительных провокационных пробах для различных аллергенов различна (рис.25). Наиболее высокая информативность кожных тестов характерна для полноценных аллергенов (в основном термостабильных), таких как: коровье молоко, куриное яйцо, рыба, пшеница, орехи. И совсем иную диагностическую значимость кожных проб мы обнаружили для растительных аллергенов (в основном термолабильных), таких как фрукты и овощи. У больных, имеющих положительные результаты кожных проб к данным аллергенам, провокационные пробы чаще всего были отрицательными. Как правило, это наблюдали у пациентов с сопутствующей пылевой сенсibilизацией, что объясняется наличием

общих антигенных детерминант между пыльцевыми аллергенами и пищевыми продуктами с развитием перекрестных аллергических реакций.

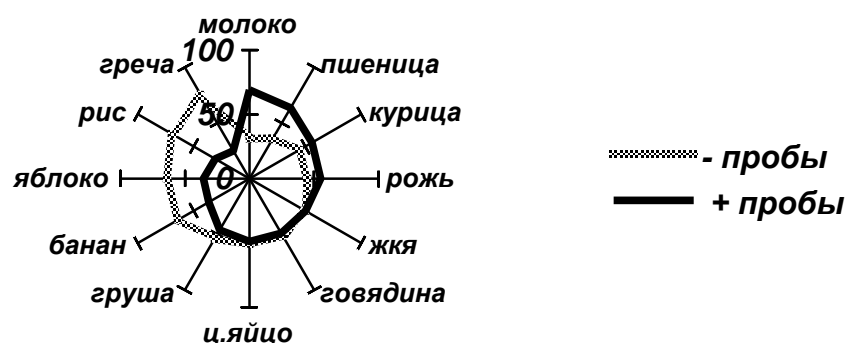


Рис. 25. Частота совпадения положительных результатов провокационных проб с анамнезом и кожными пробами (%)

Таким образом, составление элиминационной диеты на основании только результатов кожных проб ведет к необоснованному исключению из рациона питания ребенка ценных пищевых продуктов. Поэтому, положительные кожные пробы могут быть основанием для постановки диагноза только в сочетании с точными данными аллергологического анамнеза и результатами провокационных тестов.

VI.5. Провокационные тесты

В настоящее время данные тесты являются решающими в постановке диагноза, поскольку направлены на подтверждение клинической значимости пищевой аллергии. Применяют их при расхождении данных аллергологического анамнеза и результатов кожных проб. Сущность проведения провокационных проб заключается в воспроизведении симптомов болезни после употребления подозреваемого продукта.

Показания для проведения провокационных тестов:

- слабopоложительные результаты кожных тестов и выявленные в крови специфические IgE-антитела к пищевым продуктам, что свидетельствуют о наличии пищевой сенсibilизации, но не клинической значимости пищевой аллергии;
- отрицательные результаты кожных тестов и отсутствие специфических IgE-антител в крови, что исключает IgE-опосредованные, но не другие иммунологические механизмы развития аллергической реакции;

- положительные данные анамнеза при отрицательных результатах других исследований.

Противопоказания для проведения провокационных тестов:

- наличие в анамнезе тяжелых системных, анафилактических реакций;
- результат прик-теста более 5 мм;
- обострение любого заболевания;
- прием некоторых лекарственных препаратов (бета-блокаторы, антигистаминные препараты, системные стероиды в суточной дозе >5мг);
- беременность.

Виды провокационных тестов

В зависимости от способа введения аллергена различают открытый, закрытый (слепой) и двойной слепой метод проведения провокационных проб.

Открытый провокационный тест – когда и пациент, и врач знают какой продукт тестируется (продукт дается в неизменном виде).

Одинарный слепой провокационный тест – когда только врач знает, какой продукт тестируется (продукт дается в завуалированном виде).

Двойной слепой плацебо-контролируемый провокационный тест (ДСПКПТ) – когда ни пациент, ни врач не знают, что в данный момент тестируется. Это позволяет считать данный способ единственным объективным методом, поэтому в настоящее время он рассматривается как «золотой стандарт» для диагностики пищевой аллергии.

Экспертами Немецкого общества аллергологии и иммунологии, а в России – Ассоциацией детских аллергологов-иммунологов разработаны документы о стандартизации оральных провокационных тестов [134, 40]. Метод применяется только в специализированных клиниках при достижении полной или частичной клинической ремиссии, поскольку его проведение сопряжено с риском развития анафилаксии. Провокационные пробы проводятся детям любого возраста. Если ребенок находится на грудном вскармливании, то кормящей матери перед провокационным тестом следует назначать диету с элиминацией тестируемого продукта.

Для проведения провокационных проб необходимо соблюдение следующих условий:

- письменное согласие родителей на проведение данного теста;
- элиминационная диета на 7–14 с исключением подозреваемых продуктов;
- отмена антигистаминных препаратов за 7–10 дней до проведения теста, в зависимости от препарата, а также минимизация по возможности других лекарственных препаратов;
- должна быть достигнута стабильная ремиссия заболевания;
- отсутствие острых симптомов болезни в день исследования;
- тест должен проводиться натощак.

- плацебо не должно отличаться от тестируемого продукта.

Методы проведения провокационных тестов

При диагностике пищевой аллергии используют сублингвальные, оральные и/или интрагастральные способы введения пищевых аллергенов. Исследование начинают с дозы, не способной вызвать обострение и постепенно увеличивают (удваивают через 15–30 минут, либо через большой временной интервал при замедленных реакциях) до получения убедительных симптомов болезни или до общей рекомендуемой дозы (8–10 *гг* сухого вещества). При двойном слепом плацебо-контролируемом методе аллергены предпочтительней давать в жидком виде. При этом могут применяться как жидкие натуральные продукты (или которые могут растворяться, как порошок), так и лиофилизированные продукты, помещенные в желатиновую капсулу. Твердые продукты могут подмешиваться в каши. Прием аллергенов в капсулах имеет недостатки и ограничения: в капсулы помещается ограниченное количество продукта; не воспроизводится орально-аллергический синдром; не подходит для грудных и маленьких детей. Подробное описание протоколов проведения провокационных тестов для детей раннего возраста приводится в приложении №1.

Выбор тестируемых продуктов, схемы проведения провокационного теста проводится с учетом клинических проявлений, степени сенсibilизации. Последовательность введения провоцируемых продуктов должна зависеть от: питательно-физиологической ценности продукта; данных результатов аллергологического обследования; индивидуальных привычек питания пациента. Рекомендуемая схема последовательности включения продуктов при проведении провокационных проб [134]:

- коровье молоко;
- куриное яйцо;
- продукты пшеницы;
- овощи (картофель, морковь и т.д.);
- фрукты (бананы, вишня);
- другие сорта мяса;
- приправы, орехи.

Европейской Академией Аллергологии и Клинической иммунологии рекомендовано использование стартовых доз при проведении провокационных проб:

- молоко – 0,1 *мл*;
- яйцо – 1 *мг*;
- пшеница – 100 *мг*;
- арахис – 0,1 *мг*;
- соя – 1 *мг*;
- треска – 5 *мг*.

Обязательным условием при проведении провокационных тестов является ведение протокола исследования, в котором отражается:

- оценка развившихся общих или местных реакций;
- время появления симптомов после исследования;
- количество использованного продукта, вызвавшего обострение симптомов;
- любые критерии оценки для выявления признаков положительной реакции;
- терапевтические вмешательства, используемые в любой период исследования.

Для оценки провокаций рекомендуется использовать следующие критерии:

- субъективные и объективные симптомы;
- контроль пульса и артериального давления (проба Кока) – до провокации и в течение 1,5 часов каждые 30 минут после провокации;
- подсчет лейкоцитов и тромбоцитов в крови – проба Видаля-Вогана;
- пикфлоуметрия, спирометрия у больных обструктивными болезнями;
- риноманометрия у больных ринитом;
- стандартизованные шкалы (SCORAD) – у больных атопическим дерматитом;
- эндоскопический контроль.

В отношении других критериев оценки высказываются более осторожные мнения. Например, предлагается оценивать количество эозинофилов в крови (после клинической реакции их количество падает на 50%) и концентрацию «эозинофильного катионного протеина» (после клинической реакции его концентрация увеличивается на 50%).

Оценка результатов исследования:

1) тест отрицательный, если отсутствуют симптомы обострения заболевания в течение 4–6 часов при немедленных реакциях, либо 3–4 суток при замедленных реакциях;

2) тест положительный, если сопровождается появлением системных или объективных симптомов;

3) тест сомнительный, если сопровождается появлением субъективных симптомов, что диктует необходимость повторного тестирования;

4) отрицательный двойной слепой провокационный тест должен быть подтвержден открытым провокационным тестом.

Нагрузочные тесты проводятся при пищевой аллергии замедленного типа сроком от 10 до 60 дней из расчета 10 г/кг веса ребенка. Условия для проведения нагрузочных тестов соответствуют условиям при проведении провокационных тестов. Обострение

заболевания в течение указанного промежутка времени является подтверждением причинной значимости аллергена. В таком случае больному назначается элиминационная диета.

Интрагастральные провокационные тесты проводятся в специализированных стационарах или эндоскопических центрах. Впервые Reimanom и Ringom (1985 г) было предложено проведение интраеюнальных провокационных проб с целью предотвращения системных реакций во время проведения проб. Оценка теста проводится по развитию местной реакции при аппликации аллергена. Метод является высокочувствительным (91%) и показан при сомнительных случаях аллергии к пищевым продуктам. Но и при данном методе провокаций не исключается возможность возникновения общих реакций (например, бронхоспазм и крапивница). Поэтому для обеспечения безопасности метода обязательно соблюдение общепринятых мер, требуемых при проведении провокационных проб.

Данный метод диагностики пищевой аллергии является достаточно трудоемким для врача и обременительным для пациента. Но, в конечном счете, проведение провокационных проб оправданно, так как они являются надежными, высокоэффективными методами диагностики пищевой аллергии, позволяющими выявить полный спектр причинно-значимых и перекрестно-реагирующих аллергенов. Это, с одной стороны, позволяет полностью исключить поступление всех «виновных» аллергенов, что способствует улучшению течения заболевания или его ремиссии. С другой стороны, избежать необоснованного исключения из рациона питания ребенка переносимых пищевых продуктов, что позволяет значительно повысить качество жизни больного пищевой аллергией.

VI.6. Лабораторные тесты

Лабораторные методы имеют большое значение в диагностике пищевой аллергии. Экспертами Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии разработаны документы, регламентирующие перечень проведения лабораторных методов при диагностике пищевой аллергии. Показаниями для проведения *in vitro* исследований являются:

- наличие выраженного дермографизма;
- системные реакции в анамнезе на определенный продукт;
- наличие распространенного поражения кожи, в связи с чем, невозможно проведение кожного тестирования;
- невозможность отмены лекарственных препаратов (антигистаминных, системных глюкокортикоидов);
- отказ пациента от кожного тестирования;
- отсутствие возможности проведения кожного тестирования.

VI.4.1. Неиммунологические методы

Определенную информацию можно получить при исследовании крови больного. Существует так называемый лейкоцитопенический и тромбоцитопенический тест. Многие авторы используют данные тесты в клинике исключительно для повышения диагностических возможностей других исследований, в первую очередь, таких как элиминационные и провокационные тесты. Прием аллергенного продукта ведет к снижению в крови количества лейкоцитов (на 1000 и более), тромбоцитов (на 20% и более). Кроме того, при активации аллергических реакций возрастает количество эозинофилов в крови и измерение их количества может быть информативно при I типе аллергических реакций [105]. Но диагностическая информативность данных методов исследования относительно невелика, поэтому в настоящее время они используются ограниченно.

В последнее время, все чаще указывается на диагностическую значимость определения медиаторов из эозинофильных гранулоцитов, так как они отражают степень активности эозинофилов, а, следовательно, и степень воспалительной реакции [147]. Исследования основываются на определении «эозинофильного катионного протеина» (ECP). Причем, в работе К. Kosa показано, что при пищевой провокации уровень ECP значительно повышается в кале, по сравнению с уровнем в сыворотке крови. Таким образом, авторы делают вывод, что измерение ECP эффективно не только при диагностике и мониторинге пищевой аллергии, но и для оценки эффективности диетотерапии в качестве объективного параметра [121]. Другого мнения придерживаются эксперты Немецкого общества аллергологии и иммунологии и другие исследователи. Они считают, что повышенные концентрации ECP отражают лишь состояние активности эозинофилов, но не специфическую картину болезни, а, следовательно, использоваться для диагностики пищевой аллергии не могут [147].

VI.4.2. Иммунологические методы

Считается, что наиболее частым механизмом развития пищевой аллергии является реактивный тип аллергических реакций. В клинической практике большое значение в диагностике пищевой аллергии имеют определение общего и специфических IgE-антител. Выявлено, что содержание уровня IgE в сыворотке крови повышается в периоде обострения заболевания ($p < 0,01$). Однако, диагностическая ценность определения уровня общего IgE-антител у больных пищевой аллергией невелика, так как его высокое значение с одной стороны, не доказывает наличия атопии, с другой стороны, его нормальное значение не исключает

атопии. Высокие значения IgE могут встречаться при атопических заболеваниях, паразитарной инвазии, иммунодефицитах, инфекционных, аутоиммунных, злокачественных заболеваниях. Поэтому не рекомендуется использовать определение уровня общего IgE в качестве скрининг-теста при атопии. Также не рекомендуется проведение в качестве скрининг-теста определение уровня общего IgE в пуповинной крови новорожденных, поскольку это не свидетельствует о риске развития атопии [147]. Таким образом, при диагностике пищевой аллергии определение уровня общего IgE служит дополнительным параметром к оценке наличия специфических IgE-антител. Кроме того, диагностические возможности определения общего IgE существенно расширяются при выявлении его в секретах пищеварительного тракта.

Определение специфических IgE-антител к пищевым продуктам в сыворотке крови имеет высокую чувствительность и специфичность. С этой целью используются различные иммунохимические методы. Однако, изучение данных методов, а также различных систем, используемых реактивов, применяемых производителями, показало, что результаты значительно отличаются друг от друга. Наиболее точным считается метод количественного определения антител по системе Pharmacia CAP, MAST и RAST. Наличие sIgE-антител служит доказательством специфической сенсибилизации больного к соответствующим аллергенам. Хотя увеличение в крови количества специфических антител к пищевым аллергенам не является прямым доказательством диагноза пищевая аллергия, в то же время установлено, что у 95% больных при повышении sIgE выше диагностического уровня наблюдается клиника аллергических реакций [142]. Необходимо учитывать, что уровни порогового значения sIgE установлены не для всех пищевых аллергенов (для ряда продуктов их положительная предиктивная значимость составляет менее 40%).

Проведенное нами исследование уровней специфических IgE-антител показало, что наиболее часто повышение sIgE-антител регистрируется при дермореспираторном синдроме и реже – при респираторных формах пищевой аллергии.

Необходимо помнить о получении ложноположительных результатов исследований вследствие неспецифического связывания аллергена, перекрестных аллергических реакций. На основании анализа проведения провокационных проб мы определили диагностическую значимость повышенного уровня специфических IgE-антител к пищевым продуктам. Чаще совпадают положительные результаты провокационных проб с повышенным уровнем специфических IgE-антител для коровьего молока и реже – для куриного яйца и пшеничной муки (рис.26). Поэтому результаты обнаружения повышенного уровня специфических IgE-антител к пищевым продуктам должны интерпретироваться с осторожностью и

клиническая значимость сенсibilизации должна оцениваться при помощи аллергологического анамнеза, клиники и данных провокационных проб.

В отношении определения IgG и его подклассов, особенно IgG₄ в последние годы ведутся активные дискуссии. Есть мнение, что специфические IgG-антитела к пищевым продуктам представляют собой экспозиционный маркер без признаков болезни. Они способны проникать в кровь плода от матери через плаценту, встречаются как у здоровых людей (физиологически), так и у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника как эпифеномены. Специфические IgG₄-антитела могут участвовать при сверхчувствительных реакциях II (цитотоксического) и III (иммунокомплексного) типов, а также могут выступать в роли блокирующих или реагиновых антител [58]. Кроме того, с IgG₄-зависимыми реакциями связывают многие симптомы и нозологические формы заболеваний: метеоризм, боли в животе, поносы и запоры; атопический дерматит, зуд кожи; бронхиальная астма, воспаление придаточных пазух носа; хроническая усталость, мигрень, головные боли, депрессии, нарушение сна; артриты и боли в суставах; артериальная гипертония, избыточный вес, диабет II типа, гипертиреоз [180].

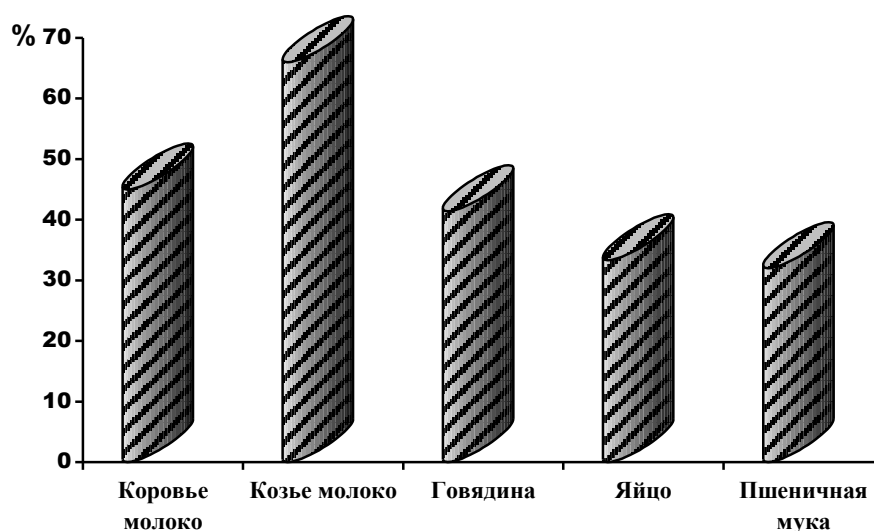


Рис. 26. Частота совпадений положительных результатов провокационных проб с повышенным уровнем специфических IgE-антител

По данным результатов обследования нами обнаружен повышенный уровень специфических IgG₄-антител к причинно-значимым аллергенам у 58% больных пищевой аллергией, в то время как у больных поллинозом – всего у 10%. У больных пищевой аллергией чаще всего зарегистрировано повышение специфических IgG₄-антител к β-лактоглобулину, к

овальбумину и к глиадину. Таким образом, повышение специфических IgG₄-антител так или иначе, связано с повышенной антигенной нагрузкой на местную систему иммунитета, что и является причиной их циркуляции в крови. Но их значимость должна определяться с учетом клинических данных и недопустимо назначение элиминационной диеты только на основании выявления специфических IgG₄.

Считается, что в развитии IgG ответа на пищевые аллергены участвуют, кроме IgG₄, еще и IgG₁-антитела. Наблюдая за детьми в течение первых семи лет жизни K. Duchen et al. показали, что ранней и относительно неустойчивой считается IgG₁ реакция, тогда как IgG₄ реакция – поздней [78]. Причем, у всех детей с рождения регистрировались специфические IgG₄-антитела и лишь у некоторых в дальнейшем появились специфические IgE-антитела к пищевым аллергенам. Это является подтверждением того, что IgG₁ и IgG₄ антитела являются частью естественной иммунной реакции. Нами было выявлено достоверное повышение средней концентрации всех подклассов IgG (G₁, G₂, G₃, G₄) у больных пищевой аллергией по сравнению с контрольной группой (p<0,001). Причем, если уровень IgG₄ превышал показатели контроля в два раза, IgG₁ – в полтора раза, то показатели уровней IgG₂ и IgG₃ – повышены незначительно. Максимальные показатели концентрации подклассов IgG выявлены у детей младшего возраста (от 1 до 4 лет).

Так как в многочисленных исследованиях значение IgG и IgG₄-антител к пищевым продуктам, как анафилактических или блокирующих антител не было научно доказано, в связи с этим, в национальных руководствах ряда европейских стран перечислены показания и противопоказания для определения подклассов IgG и специфических IgG-антител [58]:

- 1) при аллергических реакциях немедленного типа их определение не имеет диагностического значения;
- 2) определение специфических IgG-антител показано при цитотоксических и иммунокомплексных реакциях, особенно при диагностике экзогенно-аллергических альвеолитов.

У больных пищевой аллергией уровень специфических антител в сыворотке крови находится в прямой зависимости от состояния и возможности защиты слизистых оболочек. В качестве метода оценки нарушений местного иммунитета, способствующего развитию аллергических реакций, возможно измерение секреторного IgA. Считается, что при антигенной стимуляции, связанной с употреблением пищевого продукта, происходит физиологическое увеличение секреторного IgA. По данным наших исследований при исключении причинно-значимого аллергена на фоне элиминационной диеты у больных в 75% случаев происходит активация системы местного иммунитета.

Глава VII. ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ

VII.1. Принципы этиотропной терапии пищевой аллергии

Вопросы диагностики и терапии пищевой аллергии являются самой актуальной задачей педиатрии. Особенности сложности при пищевой аллергии касаются вопросов лечения и, в первую очередь, питания, т.к. это является сложной, и вместе с тем недостаточно изученной проблемой. Отсутствие адекватного, патогенетического лечения обуславливает хроническое течение болезни и приводит к формированию тяжелого, непрерывно-рецидивирующего ее течения, вовлечению в патологический процесс других органов и систем, расширению спектра сенсибилизации к аллергенам других групп. Многообразие клинических проявлений пищевой непереносимости, обусловленных различными механизмами (иммунологическими и неиммунологическими) реакций на пищевые продукты, отсутствие единых диагностических критериев зачастую приводит к ошибочному диагнозу и как следствие – к неоправданным ограничениям в диете. В последние годы все чаще в литературе встречаются предостережения о вреде диет, назначенных на основе теоретических соображений, без четких доказательств этиологической значимости пищевого аллергена [81]. В связи с этим, чтобы обосновать диетотерапию недостаточно подтверждения наличия сенсибилизации, решающим является клиническая реализация пищевой аллергии. Поэтому, выявление причинно-значимых пищевых аллергенов складывается из комплексной оценки результатов использования специфических методов аллергологической диагностики: сбора аллергологического анамнеза, анализа пищевого рациона больного, проведение кожных и провокационных тестов, дополнительных лабораторных и

инструментальных методов исследования. Успех диетотерапии при пищевой аллергии определяется не только точным установлением пищевого продукта, вызывающего развитие аллергических реакций, его способности к перекрестному реагированию, но и правильным определением целесообразности и длительности элиминации. Работа аллерголога при проведении элиминационной диетотерапии позволяет значительно повысить как успех терапии, так и качество жизни больного пищевой аллергией.

VII.1.1. Элиминационная диетотерапия

Практически любой продукт, используемый в питании ребенка, может являться причиной аллергического заболевания. Известно, что основным методом этиотропной терапии пищевой аллергии является диетотерапия. Основным принцип диеты при пищевой аллергии – элиминационный. Тактика назначения элиминационных диет зависит от периода обследования, тяжести клинических проявлений, возраста ребенка больного пищевой аллергией. В связи с этим, существует два варианта элиминационных диет.

Первый вариант – неспецифическая гипоаллергенная диета, которая назначается пациенту с целью уменьшения общей пищевой нагрузки на организм на основании клинических симптомов и анамнестических данных о непереносимости тех или иных пищевых продуктов. Этот вариант диеты рекомендуется больным непищевой аллергией в период контакта с причинно-значимым аллергеном, а также больным пищевой аллергией в начале обследования или при невозможности проведения специфического аллергологического обследования. А.Д. Адо разработана классическая гипоаллергенная диета (табл.8).

Нами предлагается разделить основные продукты питания по степени алергизирующей активности на три группы:

1. *Высокая степень* – яйцо, коровье молоко, рыба, куриное мясо, томаты, цитрусовые, бананы, пищевые дрожжи, какао, орехи, мед, клубника, дыня, шоколад, какао, сельдерей, специи.

2. *Средняя степень* – говядина, конина, индейка, свинина, пшеница, рожь, рис, ячмень, овес, морковь, огурец, свекла, соя, горох, бобы, кукуруза, абрикосы, черная смородина, яблоко, виноград, киви, ананасы, картофель, персики, малина.

3. *Слабая степень* – баранина, кролик, гречка, кабачки, патиссоны, капуста, репа, тыква (светлых тонов), чернослив, груша, слива, арбуз, салат, черника, клюква, брусника.

В данном случае гипоаллергенная диета предусматривает исключение из рациона продуктов питания, обладающих высокой

аллергизирующей способностью и ограничение продуктов со средней аллергизирующей способностью. Кроме того, рекомендуется исключение из рациона продуктов, содержащих красители, консерванты и эмульгаторы, а также продукты, богатые гистамином или стимулирующие выброс гистамина тучными клетками.

Таблица 8

Общая неспецифическая гипоаллергенная диета по А.Д. Адо (1978г.)

исключается из рациона	рекомендуется употреблять
<p>Цитрусовые (апельсины, лимоны, грейпфрукты, лайм и т.д.) Орехи (фундук, миндаль, арахис и др.) Рыба и рыбные продукты (рыбные бульоны, консервы из рыбы, икра) Птица (гусь, утка, индейка, курица) Шоколад и шоколадные изделия, кофе Копченые изделия Уксус, горчицу, майонез и прочие специи Хрен, редиску, редьку Томаты, баклажаны, грибы Яйца Молоко пресное Клубника, земляника, дыня, ананас Сдобное тесто Мед Алкогольные напитки</p>	<p>Мясо говяжье отварное Супы крупяные, овощные (на вторичном овощном бульоне, вегетарианские) Масло сливочное, оливковое, подсолнечное Каши: гречневую, геркулесовую, рисовую Молочнокислые продукты – однодневные (творог, кефир, простокваша) Огурцы свежие, петрушку, укроп Яблоки печеные Чай Сахар Компоты из яблок Белый несдобный хлеб</p>

Второй вариант – элиминационная диета, которая строится на основе полной элиминации из рациона питания больного причинно-значимых пищевых аллергенов. В связи с этим, возникает необходимость применения в каждом конкретном случае индивидуальных элиминационных диет в лечении пищевой аллергии.

В целях усовершенствования диетотерапии при пищевой аллергии многими диетологами предлагаются три варианта диет с исключением из рациона больных причинно-значимых аллергенов, таких как коровье молоко, злаков, яиц [35].

- *Безмолочная диета* – назначается при аллергии к коровьему молоку. Из рациона питания исключаются коровье молоко и продукты, содержащие белки молока: сухое обезжиренное молоко, сухое молоко, масло, молочная сыворотка, кефир, йогурты, творог, маргарин, мороженое, сыр, сливки, сгущенное молоко, топленое масло. Необходимо помнить также о том, что определенные молочные белки могут использоваться в производстве продуктов питания: кондитерские изделия, конфеты, кремы, соусы, подливки, некоторые сорта хлебобулочных изделий, готовая мука для блинов, вафель, бисквитов, полуфабрикаты супов, колбасы и сосиски. Молочные белки могут быть компонентом вкусо-ароматических добавок, например, при приготовлении рыбных консервов для улучшения вкусовых качеств. В таких случаях пациенту необходимо тщательно изучать состав продукта питания, указанный на этикетке. Приводим возможный перечень обозначений молочных белков, указываемый на этикетке продуктов: казеин, гидролизат казеина, пахта, соли молочного белка – казеина (казеинат натрия, калия, кальция), лактальбумин и лактоглобулин. Лактоза (молочный сахар) может встречаться как в продуктах питания, так и в лекарственных препаратах. В чистом виде лактоза не является аллергеном, но поскольку вырабатывается из молока, то может содержать примеси молочных белков, поскольку абсолютная очистка недостижима. Поэтому пациентам с высокой степенью сенсибилизации к молоку не рекомендуется употребление продуктов, содержащих примеси молочных белков.

Хотя коровье и козье молоко сходны по антигенному составу, некоторые больные с аллергией к коровьему молоку переносят козье молоко. Так же не все пациенты с аллергией к коровьему молоку реагируют на говядину, но при назначении диеты необходимо учитывать эту возможность перекрестного реагирования, благодаря наличию схожих антигенных детерминант бычьего сывороточного альбумина.

При аллергии к коровьему молоку возникает вопрос о полноценном замещении питательных компонентов молока. У детей грудного возраста используются смеси, приготовленные на основе гидролизатов казеина. У детей старшего возраста молоко компенсируется продуктами, обладающими высокой биологической ценностью: мясо животных и птиц, бобовые. Продукты из сои (молоко, творог) содержат необходимые для организма минеральные вещества, витамины группы В и Е.

Другим важным компонентом молока является кальций. Поэтому, при назначении безмолочных диет остро встает вопрос о возмещении потребности кальция. Суточная потребность в кальции у детей в зависимости от возраста различна:

- 0-6 месяцев – 300-400мг;
- 6-12 месяцев – 600мг;
- 1-7 лет – 800 –1000мг;

➤ старше 7 лет – 1000-1200мг.

Альтернативными продуктами с повышенным содержанием кальция являются: бобовые, рыба, особенно консервированная, некоторые овощи. Кроме продуктов питания недостаток кальция может быть восполнен препаратами кальция и по необходимости витамином Д, который способствует усвоению кальция.

- *Диета при аллергии к злакам* – из питания исключаются блюда из пшеницы, каши, гарниры из соответствующих круп, хлеб, манная крупа, панировочные сухари, отруби, проростки пшеницы, сухие смеси для приготовления соусов и кремов, печенье, макароны, булочки, пудинги, крекеры, кексы. Необходимо указывать пациенту перечень продуктов, содержащих пшеницу: майонез, шоколад, кетчуп, бульонные кубики, соевые соусы, мороженое. Наличие пшеничных белков может быть скрыто в продуктах за такими обозначениями как: растительные белки (в том числе гидролизированные), растительный крахмал (может быть из пшеницы, картофеля, кукурузы, риса, сои), модифицированный пищевой крахмал, солод, ароматизаторы на основе солода, натуральные вкусовые добавки. Некоторые пищевые добавки имеют в своем составе белки злаков. Например, глутамат натрия (усилитель вкуса) производят методом гидролиза белков растений, в частности пшеницы. Ароматизаторы, загустители, эмульгаторы и антиоксиданты также могут быть сделаны из пшеницы, ржи, овса, ячменя или производиться с их добавлением.

Альтернативными видами пшеничной муки является мука других злаковых культур (ячмень, овес, рожь, рис). Также соевая, гречневая, кукурузная мука может быть рекомендована в питании таким пациентам. Необходимо помнить о том, что некоторые злаки изначально могут быть загрязнены примесью пшеницы. Хотя засоренность может быть незначительна, но при высокой чувствительности к пшенице, этот факт является причиной развития симптомов. Кроме того, существует ботаническое родство между белками пшеницы и других злаков, которое часто является причиной развития перекрестных аллергических реакций.

- *Диета при аллергии к яйцам* – исключаются из рациона питания продукты, содержащие яичные белки: омлеты, зефир, хлебобулочные изделия, майонез, соусы, сосиски и колбасы, некоторые готовые продукты, содержащие яйцо в качестве «склеивающего» материала, заправки для салатов, некоторые сорта мороженого и йогуртов, нуга, шербет. Яичные белки часто используются в производстве продуктов питания. На этикетках используют следующие термины для обозначения яичных белков: альбумин, глобулин, лизоцим, лецитин, ливетин, овомуцин, овомукоид, вителлин, овальбумин.

Заменители яйца необходимы чаще всего при приготовлении пищи, требующей связывающего компонента. В этом случае можно рекомендовать: отвар льняного семени (1 ст.л. на 1 стакан воды); соевую

мука, соевый творог; раствор пищевого желатина; картофельный крахмал; муку тапиоки.

Наши клинические наблюдения показали, что при аллергии к яйцам целесообразно из рациона питания исключать также соевые продукты и дрожжевой грибок.

- *Диета при аллергии к сое* – исключаются блюда, содержащие сою. Источником аллергенов сои могут быть растительные белки, лецитин, мука и растительное масло. В последние годы соя широко используется в пищевой промышленности в качестве наполнителя, однако это часто не указывается на упаковке. Пищевые продукты, которые могут содержать соевые белки: мясные фарши, тесто, хлебобулочные изделия, заменители кофе, шоколад, мороженое, маргарины.

- *Диета при аллергии к дрожжам и плесени* – назначается при непереносимости плесневых и/или дрожжевых грибков. Из питания исключаются продукты, содержащие дрожжи или примеси грибков: дрожжевая выпечка, сдобное тесто, уксусы, квашенная капуста, кисломолочные продукты (кефир, ряженка и другие), квас, продукты, обогащенные витаминами из дрожжей, витамины группы В, фруктовые соки, солодовые продукты, ферментированные дрожжами, сыры, приготовленные с использованием плесневых грибков, алкогольные напитки, пиво. Дрожжи могут также присутствовать в таких продуктах, как: кетчупы, соусы, лимонная кислота, кофе, сухофрукты, орехи, чай, приготовленный из несвежих листьев, специи, обогащенная мука (витаминами), прессованный творог. Кроме того, существуют некоторые ферментные препараты из плесневых грибков, применяемые в производстве продуктов питания. Чаще всего их получают из различных видов плесневых грибков рода *Aspergillus* и используют слабо очищенными. Применяются данные препараты для улучшения качества хлеба, пива, размягчения полуфабрикатов из грубых сортов мяса, ускорения созревания соленой сельди. Для пациентов с аллергией к плесени могут представлять опасность обычные съедобные грибы.

При назначении элиминационной диеты необходимо учитывать выявленные нами особенности течения пищевой аллергии у детей:

- 1) наличие у большинства больных сочетанных иммунологических механизмов;

- 2) в большинстве случаев (80%) наличие поливалентной пищевой сенсибилизации (к нескольким продуктам);

- 3) с увеличением возраста ребенка – расширение спектра сенсибилизации к аллергенам других групп и вследствие общности антигенных детерминант развитие перекрестных аллергических реакций.

Следует подчеркнуть основные принципы подбора индивидуальной элиминационной диеты с учетом особенностей течения пищевой аллергии у детей:

➤ точное установление аллергена и перекрестно реагирующих с ним продуктов;

➤ адекватная замена элиминированных продуктов равноценными по питательной ценности и калорийности продуктами с целью сохранения сбалансированности пищевого рациона ребенка.

Собственный опыт и опыт других исследователей позволил выделить этапы в проведении разгрузочно-диетической терапии пищевой аллергии у детей:

I этап – подбор элиминационной диеты;

II этап – строгое соблюдение диеты;

III этап – расширение диеты.

Подбор индивидуальных элиминационных диет является самым сложным этапом. При этом элиминация аллергена является не только этиотропным методом лечения пищевой аллергии, но и средством ее диагностики. Практические рекомендации по проведению элиминационных тестов при подозрении на пищевую аллергию подробно приведены в главе IV. При редком использовании пищевого продукта элиминация не представляет затруднений. Если продукт используется часто или относится к основным продуктам (например, молоко), то диета иногда бывает затруднительной.

Основными трудностями при проведении I этапа, на наш взгляд, являются:

1). Редкое наличие моновалентной сенсibilизации у детей – аллергии к одному пищевому продукту (15–20%), в результате длительность подбора индивидуальной элиминационной диеты находится в прямой зависимости от количества пищевых антигенов, вызывающих аллергические реакции. Чем меньшее число причинно-значимых аллергенов, тем более короткий срок необходим для положительной динамики клинических проявлений (табл.9).

Таблица 9

Длительность подбора диеты в зависимости от спектра сенсibilизации*

спектр сенсibilизации	Длительность диеты (дни)
Сенсibilизация к одному аллергену	3–4 дня
Сенсibilизация к 3–5 аллергенам	7–10 дней
Сенсibilизация к 5–10 аллергенам	14–18 дней

Примечание:* – результаты собственных исследований

2). Частое (75%) наличие бивалентной и поливалентной (особенно пыльцевой) сенсibilизации, вследствие которой, на основе общности антигенных детерминант, между пыльцевыми и пищевыми аллергенами

формируются перекрестные аллергические реакции. В клиническом плане это проявляется непереносимостью многих овощей и фруктов. Хотя считается, что пищевые аллергены, ответственные за развитие перекрестных реакций, в большинстве случаев термолабильные, поэтому часто бывает достаточно употреблять их в вареном виде. Таким образом, с учетом перекрестных аллергических реакций спектр причинно-значимых пищевых продуктов нередко представляет широкий диапазон, особенно у детей с тяжелыми формами аллергии или длительным сроком болезни. При невозможности выявления специфического аллергена, наиболее рациональным, по мнению Rowe, представляется исключение семи самых аллергенных групп продуктов: молоко, соя, яйца, пшеница, рыба, моллюски и орехи. По мнению других авторов при поливалентной сенсibilизации рекомендуется, помимо причинно-значимых аллергенов, удаление продуктов, обладающих гистаминолибераторным эффектом, а также красителей и консервантов. Тем не менее, J. Ring и O. Braun-Falco для терапии пищевой непереносимости предлагают три вида стандартных диет: диету без причинно-значимых аллергенов, диету гипоаллергенную, диету без искусственных добавок (красители, консерванты) и продуктов, содержащих гистаминолибераторы и биоактивные амины [151].

3). Частое присутствие скрытых аллергенов в готовых продуктах питания. С целью избежания случайного употребления скрытых аллергенов необходимо тщательно изучать состав используемого пищевого продукта. В связи с этим, в странах Европейского Союза действуют директивы в отношении производителей продуктов питания, обязывающие их декларировать на этикетках полный перечень используемых продуктов [177]. Существует отдельный список продуктов, которые обязательно должны быть отмечены на этикетке, независимо от их количества:

- яйца;
- рыба;
- ракообразные и моллюски;
- злаки, содержащие глютен;
- молоко, включая лактозу;
- арахис;
- соевые бобы;
- все виды орехов;
- сельдерей;
- горчица;
- кунжут.

Отрицательный эффект от элиминационного теста свидетельствует об отсутствии пищевой аллергии и больному снимаются жесткие ограничения в диете. Если удастся достичь уменьшения симптомов болезни, то следующим шагом с целью уточнения причинно-значимого

продукта является проведение провокационных тестов. Конечно, данный метод диагностики пищевой аллергии является достаточно трудоемким для врача и обременительным для пациента. Но, в конечном счете, проведение элиминационных и провокационных тестов оправданно, поскольку они являются надежными, высокоэффективными методами диагностики пищевой аллергии, позволяющими выявить полный спектр причинно-значимых и перекрестно-реагирующих аллергенов.

Положительная динамика клинических симптомов болезни является критерием для назначения поддерживающей диеты. Основным принципом II этапа разгрузочно-диетической терапии пищевой аллергии является адекватная замена в рационе питания исключенных продуктов на альтернативные (натуральные или специализированные) с целью тщательной коррекции пищи как по энергетической ценности, так и основным нутриентам и микронутриентному составу. С этой целью рабочей группой Немецкого общества аллергологии и иммунологии разработаны подробные диеты при аллергии ко многим продуктам питания. В диетах указывается, с одной стороны, подробный перечень продуктов, содержащих причинно-значимые аллергены, с другой стороны, даются указания их альтернативной замены с целью сохранения сбалансированного питания пациента [184]. Особенно это касается основных продуктов питания, таких как коровье молоко, пшеница, яйцо, рыба. Н.В. Вакер (1997г.) считает необходимым дополнять диету биодобавками, особенно для детей подросткового возраста, поскольку без них невозможно обеспечить нормальное поступление в организм микроэлементов. Кроме того, существуют рекомендации, что диетотерапия должна проводиться опытным врачом, желательно совместно с диетологом, чтобы контролировать меню в отношении сбалансированности питания [81]. Причем, для контроля считается необходимым ведение пищевого дневника.

Изучение эффективности диетотерапии показывает, что ее положительное влияние на течение болезни, в зависимости от клинических проявлений пищевой аллергии, различно. Считается общепризнанным, что наибольшая эффективность отмечается при заболеваниях, обусловленных реактиновым типом аллергических реакций, особенно при гастроинтестинальной аллергии [126]. В отношении эффективности при atopическом дерматите, крапивнице встречаются как положительные, так и отрицательные отзывы [119]. Нами проводилось изучение эффективности элиминационной диетотерапии при типичных проявлениях пищевой аллергии. В исследование были включены 4 группы больных: с изолированными поражениями кожи (атопический дерматит, крапивница); с изолированными поражениями респираторного тракта (бронхиальная астма, ринит); с сочетанными проявлениями (дерматореспираторный синдром-ДРС) и с гастроинтестинальными проявлениями (ГИПА).

Изучение эффективности элиминационной диетотерапии с учетом «шокового» органа развития аллергической реакции показало, что положительный эффект элиминации достигается чаще при гастроинтестинальных и респираторных проявлениях пищевой аллергии, и реже при изолированных кожных проявлениях и дермореспираторном синдроме (рис.27).

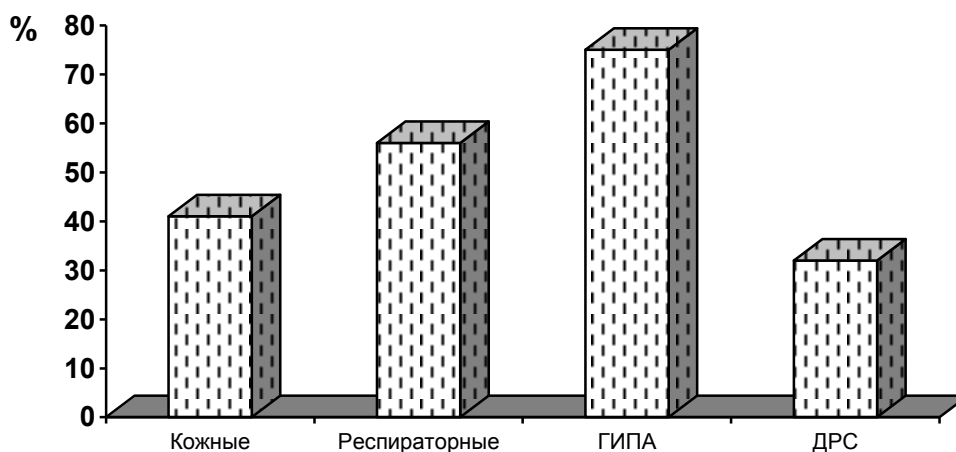


Рис. 27. Эффективность элиминационной диетотерапии типичных проявлений пищевой аллергии

В период проведения II этапа элиминационной диетотерапии в 43% случаев отмечен положительный эффект элиминации – достигнута полная ремиссия заболевания на 5–7 день, а в 11% случаев ремиссия наступала в течение двух недель и в 23% – в течение 1 месяца от начала диетотерапии без применения дополнительного медикаментозного лечения. Стабилизация аллергического процесса в более поздние сроки (в течение 2–6 месяцев) отмечалась у 10 % детей.

Определена зависимость эффективности элиминационной диетотерапии от длительности заболевания. Так, если длительность заболевания не превышала 3 лет, то у половины больных ремиссия была достигнута в короткий срок (5–7 дней), и у трети больных – в течение месяца (рис.28). При длительности болезни более 4 лет ремиссия достигалась дольше, чаще в течение 1 месяца. Следовательно, чем раньше после возникновения болезни начата элиминационная диетотерапия, тем быстрее достигается стабилизация аллергического процесса.

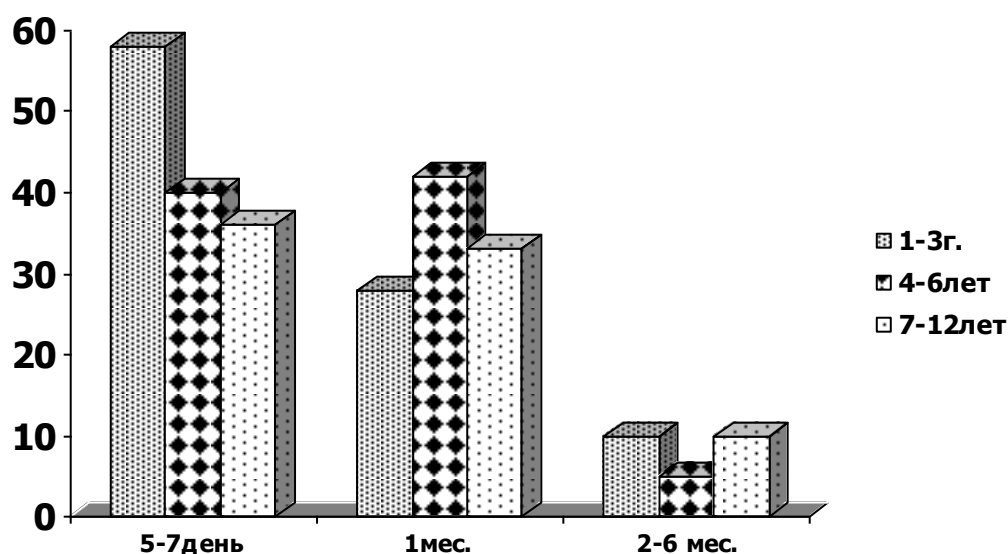


Рис. 28. Эффективность элиминационной диеты в зависимости от длительности заболевания (%)

Эти данные подтверждают высокую значимость влияния расширения спектра сенсibilизации, чаще за счет ингаляционных аллергенов (пыльцевых, бытовых), на течение аллергического воспаления при сочетанных клинических проявлениях пищевой аллергии.

Элиминационная диета имеет важное значение в терапии любых клинических форм пищевой аллергии. Улучшение симптоматики при введении элиминационной диеты при системных проявлениях описывают многие авторы. Так, Н. Kammerer (1936г.) [19], а позднее Т. Frediani (1999г.) [140], после назначения элиминационной диеты при эпилепсии наблюдали заметное улучшение клиники: исчезновение эпилептических приступов и улучшение данных электроэнцефалограммы. Также в литературе встречаются сообщения об эффективности диеты у пациентов, страдающих головными болями [168]. Многие исследователи отмечают эффективность элиминационных диет при лечении болезней суставов. Так, J. Kjeldsen-Kragh, изучив в течение года влияние вегетарианской диеты на 27 больных ревматоидным артритом (РА), установил у всех больных положительную динамику течения заболевания, причем, уже через месяц было отмечено уменьшение количества пораженных суставов, болей, утренней скованности, суставного индекса Ричи. Позднее эти же авторы сообщили об улучшении клинических симптомов у больных РА, находящихся на овощной и молочной диете. О положительном влиянии на суставной синдром и течение ювенильного РА при исключении из питания причинно-значимых аллергенов сообщается и в других исследованиях [187]. В отношении эффективности элиминационной диеты при других

системных проявлениях (болезней сердца и сосудов, бессоннице, расстройстве психики, нарушениях мочеиспускания) есть лишь единичные сообщения. При этом надо отметить, что в большинстве случаев они не были проконтролированы с помощью двойной слепой провокации, поэтому, по мнению многих исследователей, данные работы не представляют научной ценности [192].

Нами была изучена эффективность элиминационной диетотерапии у детей с нетипичными проявлениями пищевой аллергии. Согласно основным клиническим проявлениям болезней было выделено 4 группы больных: артралгиями, цефалгиями, носовыми кровотечениями, энурезом. Детям с установленным диагнозом «пищевая аллергия» была назначена этиотропная терапия (индивидуальные элиминационные диеты), период проведения которой составил 1 месяц. Положительная динамика клинических проявлений в ходе диетотерапии отмечена у всех наблюдаемых детей, причем у 81% больных получены отличные результаты (полное отсутствие симптомов болезни) и у 19% – хорошие (значительное уменьшение симптомов). При этом у больных, страдающих носовыми кровотечениями, артралгиями и цефалгиями процент отличных результатов регистрировался чаще, чем у больных энурезом (рис.29).

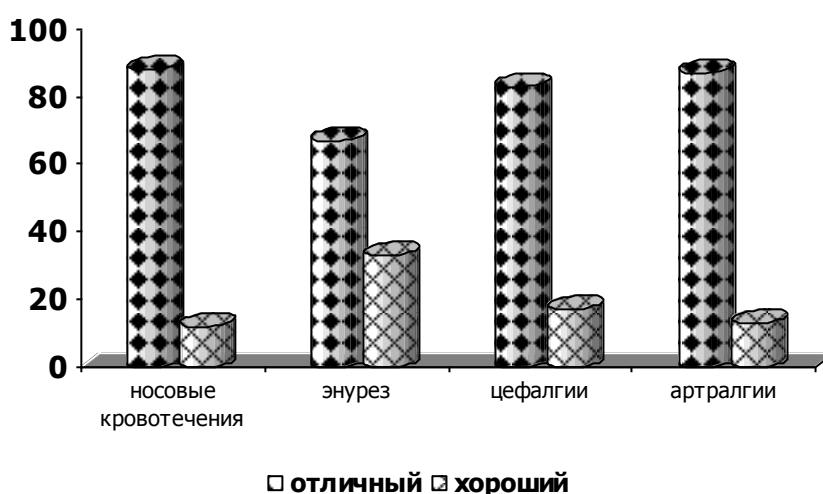


Рис. 29. Эффективность элиминационной диетотерапии нетипичных проявлений пищевой аллергии (%)

Таким образом, отсутствие адекватного (этиотропного) лечения любых проявлений болезни, независимо от количества и степени поражения органов и систем, вовлеченных в патологический процесс, позволяет в короткие сроки добиться стабилизации аллергического воспаления, уменьшения частоты рецидивов, предупреждения

прогрессирования заболевания, улучшения качества жизни ребенка, большого пищевой аллергией.

Критерием для перехода к III этапу диетической коррекции является: полная клиническая ремиссия аллергического процесса, при этом учитывается выраженность степени сенсибилизации к причинному аллергену и улучшение со стороны иммунологических показателей. О сроках элиминации аллергенных продуктов не существует единого мнения. Одни авторы считают, что продукты слабой аллергенности можно вводить через 1–3 месяца после наступления ремиссии аллергических реакций, улучшения иммунологических показателей и снижения спектра сенсибилизации. Другие авторы считают необходимым увеличение сроков элиминации от 12 месяцев до 1–3 лет, при этом сроки элиминации зависят от вида аллергена. Так, при аллергии на молоко, яйцо, пшеницу элиминация должна составлять 12–18 месяцев; при аллергии на сою – 12 месяцев; на орехи, рыбу – 3 года; при аллергии на другие продукты – от 12 до 18 месяцев [126]. Нами установлено, что при невысокой степени сенсибилизации к пищевому аллергену расширение диеты возможно через 3–6 месяцев, причем начиная с продуктов, обладающих свойствами перекрестно реагировать с причинно-значимым аллергеном. При высокой степени сенсибилизации сроки элиминационной диеты удлинялись от 1 года и более. Тактика повторного введения пищевого продукта, исключенного на длительное время, заключается в постепенном введении, начиная с 30–50 *гр.* и с ежедневным увеличением дозы в течение 3–5 дней до возрастных норм.

VII.1.1.1. Особенности диетотерапии у детей раннего возраста

У детей раннего возраста особая тактика проведения элиминационных диет. Известно, что среди детей первого года жизни, находящихся как на грудном, так и на искусственном вскармливании, наиболее частыми аллергенами являются белки коровьего молока. При недостатке грудного молока, или в случае его отсутствия ребенок переводится на специализированные лечебные смеси – гидролизаты сывороточных белков коровьего молока. Существует четкая корреляция между степенью гидролиза белка и его аллергенностью: чем больше молекулярная масса (чем крупнее пептид), тем выше риск развития аллергии. Считается, что молекулярная масса пептидов более 6 кДа увеличивает аллергенность смеси. Поэтому детям с высокой степенью аллергии к белкам коровьего молока рекомендовано назначение смесей с молекулярной массой пептидов не более 3,5 кДа. Белки сывороточной фракции молока имеют более высокое содержание аминокислот, чем казеиновая фракция. Поэтому они считаются более физиологичными для ребенка. Вместе с тем, казеиновые гидролизаты содержат большее

количество пептидов с низкой молекулярной массой, что делает их менее аллергенными.

Важно отметить, что молочные смеси содержат также факторы, оказывающие защитный эффект. Наиболее важными являются длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, особенно арахидоновая кислота, которая является предшественником эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов), участвующих в иммунорегуляции и воспалительных процессах. Другими важными биологически активными ингредиентами являются нуклеотиды, которые участвуют в формировании иммунного ответа: увеличивают активность клеток-киллеров, повышают активность макрофагов и синтез интерлейкина-2. Кроме того, в ряд смесей введены олигосахариды, обладающие пребиотическими свойствами, способствующими формированию кишечной флоры [8].

Таблица 10

Базовое питание детей раннего возраста с аллергией к коровьему молоку

Степень аллергии	Характеристика смесей	Наименование смесей	Фирма, страна-производитель
Высокая	На основе высокогидролизованного казеина	Нутрамиген Прегестимил Фрисопеп АС	Мид Джонсон, США Мид Джонсон, США Фризленд, Голландия
	На основе высокогидролизованных сывороточных белков	Нутрилон Пепти ТСЦ Нутрилак пептиди СЦТ Туттели-пептиди Алфаре	Нутриция, Голландия Нутритек, Россия Валио Нестле, Швейцария
Средняя	На основе высокогидролизованных или умеренно гидролизованных сывороточных белков	Дополнительно: Фрисопеп	Фризленд, Голландия
Слабая	На основе частично гидролизованных белков коровьего молока	Нутрилак ГА Нутрилон ГА 1,2 ХиПП ГА 1 и ГА 2 Хумана 0-ГА, ГА 1,2 Фрисолак ГА 1,2 НАН ГА 1,2 Тема ГА 1,2 Энфамил ГА	Нутритек, Россия Нутриция, Голландия ХиПП, Австрия Хумана, Германия Фризленд, Голландия Нестле, Швейцария Юнимилк, Россия Мид Джонсон, США

Основным принципом при составлении диеты детям раннего возраста, страдающим пищевой аллергией, является полная элиминация из питания белков коровьего молока, а также перекрестно-реагирующих продуктов. В связи с этим, ребенку назначаются лечебные смеси в соответствии со степенью сенсibilизации к белкам коровьего молока (табл.10). Детям с высокой и/или средней степенью пищевой аллергии рекомендуются смеси на основе высокогидролизированных белков коровьего молока.

С другой стороны, необходимо учитывать, что присутствие в молочной смеси большого процента свободных аминокислот (с молекулярной массой менее 1 кДа) ухудшает всасывание пептидов в кишечнике и придает смеси горький вкус. Часто ребенок отказывается принимать такие смеси. В таких случаях ребенок переводится на соевые смеси, для оценки эффективности которых, необходим определенный промежуток времени (в среднем 3–4 недели).

В последнее время все чаще встречаются исследования, показывающие увеличение риска развития аллергии у детей, находящихся на грудном вскармливании. Клинические наблюдения за детьми, находящимися на естественном вскармливании и имеющих проявления пищевой аллергии показали, что лечение необходимо начинать, прежде всего, с диетической коррекции питания кормящих матерей. Хотя в отношении употребления матерью коровьего молока и молочных продуктов (основных аллергенов у детей раннего возраста) в настоящее время нет единого мнения. Одни авторы считают эффективным исключение молока из рациона питания или замену на молоко других животных. Другие рекомендуют лишь уменьшить количество продукта, с целью сохранения полноценного питания [119]. Все эти рекомендации основываются большей частью на теоретических данных, так как в настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования в этом направлении. Нами изучено влияние элиминационной диетотерапии кормящих матерей на динамику симптомов пищевой непереносимости у их детей. Так, у детей с низкой степенью сенсibilизации к белкам коровьего молока и умеренно выраженными проявлениями пищевой аллергии положительный эффект элиминации был получен только при назначении матери безмолочной диеты (с обязательным исключением говядины) и ограничением продуктов, обладающих высокой сенсibilизирующей степенью. Повторный прием кормящей матерью говядины спустя 7–10 дней от начала диеты не вызывал обострения аллергического заболевания у ребенка, что свидетельствует о том, что при низкой степени сенсibilизации перекрестные реакции между коровьим молоком и говядиной существенно не влияют на эффективность элиминационной диетотерапии. При наличии у детей высокого и среднего уровня сенсibilизации и, соответственно тяжелых форм пищевой

аллергии, должны учитываться возможные перекрестные аллергические реакции. У данных детей элиминация из диеты матерей только молочных продуктов не приносила значительного улучшения состояния ребенка. Лишь после исключения из питания всех производных молока, а также перекрестно-реагирующих аллергенов (говядины) отмечался положительный эффект элиминации на 3–4 день от начала диеты.

Для детей с пищевой аллергией рекомендован индивидуальный подбор блюд прикорма и сроков их введения. Необходимо избегать раннего введения прикормов (ранее 5–6 месяцев) и употребления высокоаллергенных пищевых продуктов (яйца, орехи, рыба, цитрусовые). Детям группы высокого риска молоко исключается до года, яйца – до двух лет, рыба, орехи – до трех лет.

VII.1.1.2. Особенности диетотерапии у детей старшего возраста и подростков

Особенности лечебного питания данной категории пациентов обусловлены возрастом больного, но в большей мере – длительностью течения заболевания. Элиминационные диеты строятся по тем же принципам, что и детям раннего возраста, однако в данном возрастном периоде обычно меняется спектр аллергенов – наиболее часто выявляется непереносимость рыбы и морепродуктов, яиц, курицы, цитрусовых, орехов, меда. Типичным для детей с длительно текущей пищевой аллергией является развитие сенсibilизации к непищевым аллергенам – бытовым, пыльцевым и эпидермальным, что сопровождается развитием аллергического ринита или бронхиальной астмы, утяжелением течения атопического дерматита, гастроинтестинальных проявлений. В этих случаях пищевая аллергия отходит на второй план, и нередко пациенты не отмечают связи обострения кожного процесса с продуктами питания [42]. Кроме того, благодаря общности эпитопов в ингаляционных аллергенах и пищевых продуктах, у детей старшего возраста часто развиваются перекрестные аллергические реакции, которые являются причиной непереносимости определенного перечня продуктов (гл. VII.1.2). Однако даже в тех случаях, когда пищевые аллергены не имеют ведущего значения в этиологии заболевания, соблюдение гипоаллергенной диеты, позволяющей снизить общую гистаминовую нагрузку на организм, что дает выраженный клинический эффект.

Подростковый возраст является одним из критических периодов онтогенеза и характеризуется быстрыми темпами роста и развития организма. В связи с этим вопрос об адекватности элиминационной диеты встает еще более остро. Поэтому назначение лечебной диеты требует тщательной коррекции, как по энергетической ценности, так и основным нутриентам и микронутриентному составу рациона питания [4].

VII.1.2. Диетическая коррекция перекрестных аллергических реакций

Как было показано в III главе, у пациентов с пищевой аллергией с увеличением возраста меняется спектр сенсibilизации, поскольку значительно возрастает доля повышенной чувствительности к пыльцевым аллергенам (в 75% случаев). Таким образом, на общности эпитопов в пыльцевых аллергенах, с одной стороны, и ботанически близко стоящих продуктах питания растительного происхождения, с другой стороны, формируются часто ассоциированные с поллинозом пищевые аллергии, что клинически проявляется непереносимостью многих овощей, фруктов и злаков. Поэтому диетическая коррекция, особенно у детей, старше 3-х летнего возраста, затрагивает исключение не только общепризнанных высокоаллергенных белков коровьего молока, яиц, рыбы, орехов, но и злаков, овощей и фруктов. Таким образом, с учетом перекрестно-реагирующих реакций спектр причинно-значимых пищевых продуктов представляет широкий диапазон, особенно у детей с тяжелыми формами аллергии или с длительным сроком заболевания. Фактически элиминационная диета у таких больных иногда состоит из очень ограниченного числа продуктов. Вследствие этого определенную трудность в проведении диетической коррекции представляет психологический фактор, особенно у детей старших возрастных групп. На основании этих причин длительность I этапа увеличивалась в зависимости от спектра и уровня сенсibilизации.

Все трудности элиминационной диеты заключаются не столько в установлении и удалении причинно-значимого аллергена, сколько в определении всех перекрестно-реагирующих с ним продуктов. Если уровень сенсibilизации высок, то, как правило, симптомы пищевой аллергии возникают сразу после употребления в пищу какого-либо продукта. Но при невысокой степени чувствительности клинические проявления развиваются в течение нескольких дней, и установить причинно-значимый аллерген довольно сложно. Поэтому, если из рациона питания ребенка исключить только «главные» виновные аллергены, так или иначе, поступление аллергенов в организм будет происходить через перекрестно-реагирующие продукты, следовательно, эффективность элиминационной диеты будет низкой. В ходе проведенных нами исследований, была изучена эффективность элиминационной диеты при частичном или полном удалении причинно-значимых пищевых аллергенов из рациона питания ребенка. Результаты показали, что эффективность элиминационной диеты значительно выше при элиминации не только основных, причинно-значимых, но и перекрестно-реагирующих аллергенов (табл.11). Положительная динамика клинических проявлений отмечалась на 2–4 день от начала элиминации у 100 детей I группы (76%), причем у девочек положительный эффект был выше, чем у мальчиков

(85% против 61%). Уменьшение клинических проявлений пищевой аллергии отмечалось у 18 детей (14%) к концу 1 недели от начала лечения, а у 8 (6%) – свыше 7 дней элиминации. Причем в этой группе больных у мальчиков процент уменьшения клинических симптомов был значительно выше, чем у девочек (29% и 12%, соответственно). Лишь у 6 (4%) детей элиминационная диета не принесла положительных результатов. Отрицательный эффект элиминации можно объяснить тем, что у этих детей была выявлена сопутствующая пыльцевая и бытовая сенсibilизация.

Таблица 11

Эффективность элиминационной диеты в зависимости от вида элиминации*

Элиминационные диетические мероприятия	Эффект элиминации			
	улучшение		из них – полная ремиссия	
	%	Сроки (дни)	%	Сроки (дни)
Элиминация причинно-значимого аллергена и перекрестно-реагирующих аллергенов (I группа)	76	2–4	43	5–7
Элиминация только причинно-значимого аллергена (II группа)	31	5–7	8	10

Примечание:* - результаты собственных исследований

Поскольку пищевые аллергены чаще всего имеют общие антигенные детерминанты с пыльцевыми аллергенами, нами была выделена отдельная группа, в которую включены больные поллинозом, с целью изучения влияния элиминационной диетотерапии на течение клинических проявлений поллиноза. У 46,3% пациентов преобладала сенсibilизация к луговым травам, у 22,1% – совместная (березо-полынная), у 19,1% – к березе и у 12,5% – к полыни. Все дети были разделены на 2 группы: I группа (контрольная), получавшие в период обострения только базисную медикаментозную терапию; II группа, получавшие дополнительно элиминационную диетотерапию. По результатам кожных проб, детям II группы за 2 недели до предполагаемого сезона цветения назначалась элиминационная диета с исключением пищевых продуктов, к которым была выявлена сенсibilизация. В период цветения дети обеих групп получали медикаментозную терапию. В процессе лечения было отмечено у 60 (60%) детей II группы, получавших элиминационную диетотерапию,

значительное облегчение симптомов болезни (в сравнении с контрольной группой), которое выражалось в снижении интенсивности клинических проявлений, укорочении сроков обострения болезни и уменьшении количества применяемых лекарственных препаратов. У 34 (34%) пациентов эффект элиминации был сомнительным (отмечалось незначительное недостоверное улучшение клинических проявлений в сравнении с контрольной группой) и у 6 (6%) пациентов элиминация не принесла ощутимых результатов. После окончания срока цветения около половины (55%) детей смогли расширить диету за счет непереносимых в период цветения пищевых продуктов. Лишь дети с высокой сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам (по кожным пробам ++++) отмечали развитие клинических симптомов заболевания на фоне употребления овощей и фруктов в течение всего года.

Таким образом, развитие перекрестных аллергических реакций на пищевые продукты у пациентов с пыльцевой сенсibilизацией может не только мешать достижению клинической ремиссии заболевания, но и быть причиной появления новых признаков аллергического воспаления. Поэтому мы рекомендуем при назначении лечения по поводу обострения поллиноза, соблюдение элиминационной диеты с целью улучшения результатов лечения и предупреждения прогрессирования болезни.

VII.3. Профилактика пищевой аллергии

Основой профилактики пищевой аллергии является максимальное ограничение интенсивного аллергенного влияния на организм ребенка. В связи с этим, выделяют этапы профилактики пищевой аллергии: антенатальный и постнатальный.

К основным принципам антенатальной профилактики пищевой аллергии относятся:

1. Рациональное питание здоровой беременной женщины. Здоровая женщина должна получать все необходимые группы пищевых продуктов. Считается, что минимальное количество белков, проникающих через грудное молоко, естественным образом способствует развитию пищевой толерантности у ребенка.

2. Уменьшение риска развития внутриутробной сенсibilизации. В данном случае целесообразно выделять в особую группу риска беременных женщин, имеющих клинические формы аллергических заболеваний, либо имеющих наследственную предрасположенность к данным заболеваниям. Основные профилактические мероприятия в данной группе риска заключаются в назначении беременной женщине гипоаллергенной или элиминационной диеты. В то же время не существует убедительных доказательств эффекта гипоаллергенной диеты

матери во время беременности в отношении профилактики аллергии у ребенка [119]. Однако большинство детских аллергологов рекомендуют в период беременности избегать высокоаллергенных продуктов (рыба, яйца, орехи) с целью снижения риска развития сенсибилизации [18]. Нами проведено изучение вероятности развития у ребенка трансплацентарной сенсибилизации к пищевым аллергенам от матерей, имеющих пищевую сенсибилизацию. Под наблюдением находилось 20 пар «мать–дитя». Все дети (в возрасте от 1 до 4 месяцев) находились исключительно на грудном вскармливании и имели с рождения признаки пищевой непереносимости в виде дерматита. Клинические проявления аллергии отмечались лишь у 5 женщин, остальные считали себя здоровыми. Однако при проведении кожного тестирования с пищевыми аллергенами у 90% матерей выявили пищевую сенсибилизацию, причем у 59% регистрировалась слабоположительная, у 35% – умеренная, у 6% – сильноположительная сенсибилизация. В структуре этиологических факторов у кормящих матерей определены: коровье молоко – 55%; куриное яйцо – 75%; пищевые злаки – 65%; рыба – 37%; овощи – 76%; фрукты – 53%; пищевые дрожжи – 50%; витамины – 25% случаев. При назначении матерям индивидуальных элиминационных диет у 85% детей отмечалось улучшение клинических симптомов заболевания на 3–4 день от начала диетотерапии, и к концу 4 недели у большинства детей полностью купировались кожные проявления аллергии. Лишь у 15% детей элиминационная диета матерей не принесла ощутимых результатов и им потребовалась дополнительная медикаментозная терапия. При стабилизации кожного процесса при дальнейшем наблюдении 6 детям (в возрасте 5 месяцев) проведены кожные пробы с основными пищевыми аллергенами. У данных детей (находящихся на грудном вскармливании и не получавших прикорма), результаты кожного тестирования выявили повышенную чувствительность к: коровьему молоку – в 83%, куриному яйцу и пищевым злакам – в 67% случаев. Таким образом, антигены продуктов, присутствующие в грудном молоке матери, имеющей повышенную чувствительность к ним, способны формировать пищевую сенсибилизацию у ребенка. Полученные результаты подтверждают данные о влиянии аллергических заболеваний матери на риск рождения ребенка с атопией.

К основным принципам постнатальной профилактики пищевой аллергии относятся:

1. Антигенная защита новорожденного и ребенка раннего возраста, заключающаяся в исключительно грудном вскармливании ребенка до 4–6 месяцев. На раннем этапе жизни ребенка трудно переоценить уникальную роль грудного вскармливания. Наряду с эмоциональным преимуществом грудное молоко снабжает малыша необходимыми питательными веществами для роста и развития, является защитой против бактериальной

контаминации, гастроинтестинальных и респираторных инфекций, а также способствует развитию иммунной системы ребенка. Хорошо известно, что желудочно-кишечный тракт ребенка уже на первой неделе жизни заселяется микроорганизмами и грудное молоко способствует заселению кишечника как непатогенными микроорганизмами, так и пребиотиками, способствующими развитию здоровой микрофлоры. Кроме того, нейтральные олигосахариды с пребиотическими свойствами, которые являются основными компонентами материнского молока, создают условия для увеличения кишечной флоры с помощью пробиотических микроорганизмов (таких как Бифидобактерии). При этом ясно, что кишечная флора с более широким спектром непатогенных микроорганизмов лучше имеет защиту от аллергии, чем кишечная флора с патогенными микроорганизмами. Экспериментальные исследования показали, что раннее заселение желудочно-кишечного тракта непатогенными микроорганизмами имеет существенное значение для развития оральной толерантности против пищевых аллергенов. Компоненты клеточной стенки этих бактерий имеют в составе липополисахариды, как у грамм-отрицательных бактерий и пептидогликаны, как у грамм-положительных и грамм-отрицательных бактерий. Эти компоненты могут связываться с так называемыми «рецепторами распознавания агентов». Эта связь ведет к дифференцировке Th-1 клеток, выработке регуляторных цитокинов (IL-10, TGF-бета) и снижению регуляции проаллергического иммунного ответа, опосредованного Th-2 клетками [125].

Защитный эффект грудного вскармливания в профилактике пищевой аллергии может быть усилен благодаря включению в рацион кормящей матери пищевых добавок с пробиотическими бактериями, в частности лактобактерии GG (12). Однако данные научных работ об их возможном защитном эффекте приводятся разноречивые, поэтому требуются дальнейшие исследования по изучению роли пробиотиков в профилактике пищевой аллергии [96].

Есть данные, что синтетические нейтральные олигосахариды (Галактоза/Фруктоза) также способствуют формированию нормальной кишечной микрофлоры. В исследовании Kukkonen (2007г.) применялись у детей с повышенным атопическим риском в качестве первичной аллергологической профилактики пробиотическая флора плюс пребиотики. В случаях уже развившейся аллергической сенсibilизации не было получено положительного эффекта, однако экзема в исследуемой группе наблюдалась реже, чем в группе плацебо [123].

Дополнительно к пребиотически нейтральным олигосахаридам грудное молоко содержит кислые олигосахариды, которые в экспериментальной модели в присутствии бактериальных липополисахаридов способствуют генерации толерогенных дендритных

клеток. Когда в экспериментальной модели с целью профилактики аллергии в качестве пищевой добавки были использованы, наряду с Галактозой/Фруктозой, кислые олигосахариды, Th-2 зависимая обструкция дыхательных путей лучше угнеталась, чем при наличии одной Галактозы/Фруктозы. Предварительные результаты мультицентрового исследования, в которое включено около 1000 детей из группы риска по развитию атопии, свидетельствуют о том, что у детей, применяющих до 1 года описанные ранее добавки, реже развивается нейродермит (7%), чем у детей, которые получали стандартное питание (9%) [96]. В последние годы в детском питании применяются синтетические пектин-выделенные кислые олигосахариды, которые открывают возможность имитации по функциональным качествам материнского молока.

2. При недостатке грудного молока или его отсутствии, с целью предотвращения контакта с белками коровьего молока, рекомендуется использование специализированных смесей, созданных на основе гидролизированных белков. Профилактический эффект данных смесей доказан многочисленными работами, особенно в отношении развития атопического дерматита [119, 8]. Проведено плацебоконтролируемое исследование детей с повышенным риском развития атопического дерматита, получающих смеси на основе гидролизированных белков с дополнительным введением нейтральных олигосахаридов (Галактоза/Фруктоза). Наблюдалось сокращение появления дерматита до 6 месяцев жизни, в сравнении с контрольной группой (10% против 23%, соответственно), а также сокращение появления симптомов дерматита и рецидивирующего бронхита до 2 лет жизни (51). Считается, что профилактическая эффективность высокогидролизированных смесей выше, в сравнении с частично гидролизированными. При этом необходимо учитывать, что для формирования оральной толерантности необходим контакт иммунной системы с пищевыми антигенами. Известно, что мелкие пептиды (в составе высокогидролизированных белков) практически не вызывают развития иммунологической толерантности, в то время как пептиды средних и крупных размеров (от 2 до 10 кДа) обладают этими свойствами. Таким образом, использование гипоаллергенных смесей с целью профилактики пищевой аллергии обосновано не только из-за их низкой аллергенности, но и возможности формирования пищевой толерантности к белкам коровьего молока.

Профилактическая эффективность соевых смесей не доказана. В свою очередь, клинические наблюдения показывают, что у 20–25% детей первого года жизни соевые смеси являются причиной возникновения или обострения аллергии. В связи с этим, в настоящее время использование соевых смесей с целью профилактики атопии не рекомендуется.

С позиции профилактики развития пищевой аллергии у детей из групп риска по атопии рекомендуется введение прикормов начинать с

семи месячного возраста. Так, исследования D. Fergussona (1990г.) показали, что введение прикорма в первые 4 месяца жизни связано с высоким риском развития атопического дерматита в первые 10 лет жизни [90]. Педиатры рекомендуют вводить прикорм не раньше, чем с 5 месяцев жизни. Причем, начинать введение прикорма необходимо с продуктов, обладающих низкой аллергенностью [183].

3. Профилактика пищевой аллергии у детей старшего возраста. Пищеварительный тракт обладает самой мощной защитной, включая иммунную систему организма. Почти на любое сложное высокомолекулярное вещество пищеварительная и иммунная система реагирует образованием защитных веществ, в том числе иммуноглобулинов. Наиболее важными по предотвращению развития аллергии являются иммуноглобулины класса А. Они выделяются на поверхности слизистой оболочки, соединяются с соответствующим веществом (антигеном) и таким образом предотвращают их попадание на слизистую оболочку и в иммунную систему. Слишком большое количество веществ, антигенов и/или постоянная нагрузка этими веществами превышает возможности синтеза IgA и ослабляет его свойства [42]. Таким образом, основными мероприятиями по профилактике поздних форм пищевой аллергии являются:

- повышенное внимание к питанию ребенка – не рекомендуется использование продуктов, неблагоприятно влияющих на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (консерванты, красители, гистаминолибераторы);
- восстановление кишечной экологии после перенесенных заболеваний желудочно-кишечного тракта;
- профилактика вирусных инфекций, обладающих иммуносупрессивными свойствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе мы попытались определить причины, приводящие к развитию пищевой аллергии у детей, изучить многообразие ее клинических проявлений, диагностическую значимость различных методов специфической аллергологической диагностики. Многолетний опыт работы позволил нам разработать основные принципы этиотропной терапии при любых проявлениях болезни.

Анализ белков с использованием молекулярной биологии позволил обнаружить общие аллергенные детерминанты белковых молекул, как у растений, так и у животных. Такие белковые молекулы могут вызвать перекрестные реакции и быть причиной клинических проявлений, которые с трудом поддаются диагностике и терапии. У больных с тяжелым течением пищевой аллергии именно перекрестно реагирующие вещества мешают достичь полной клинической и иммунологической ремиссии. В настоящее время перед аллергологами остро стоит вопрос, как относиться к перекрестным аллергическим реакциям? Исключать ли перекрестно-реагирующие пищевые продукты или нет и какова должна быть длительность элиминации перекрестно-реагирующих пищевых продуктов? Как выявить ведущий пищевой компонент, обуславливающий сенсibilизацию? Как проводить диетическую коррекцию в свете полученных новых результатов? Выявление перекрестных аллергических реакций на пищевые продукты как внутривидовых, так и не имеющих ботанического родства, в повседневной практике аллерголога позволяет достичь ремиссии заболевания и уменьшить тяжесть клинических проявлений путем рационального подбора элиминационной диеты. Кроме того, при проведении специфической иммунотерапии учет возможности перекрестных аллергических реакций позволяет снизить частоту и даже предотвратить развитие реакций, связанных с перекрестно-реагирующими веществами. В работе разработаны показания и обоснованы аспекты нового подхода к диетической коррекции пищевого рациона ребенка,

страдающего пищевой аллергией; научно обоснован выбор адекватного подхода к срокам элиминации и возможности введения перекрестно-реагирующих аллергенов.

Большое значение имеет современное представление обо всех видах иммунологического реагирования на аллергены. Разнообразие иммунопатологических механизмов пищевой аллергии, локализация и число «шоковых органов», вовлеченных в патологический процесс, обуславливают многообразие клинических проявлений заболевания. Сложность установления иммунопатологических основ запуска аллергических реакций при пищевой аллергии состоит в том, что нередко отмечаются сочетанные механизмы повреждения тканей. Поэтому, изучение патогенетических механизмов чрезвычайно важно не только для установления и характеристики антигенных субстанций, которые определяют сенсibilизацию организма, но и для эффективного воздействия на течение аллергического заболевания. В настоящее время вопрос о клинических проявлениях пищевой аллергии до сих пор остается мало изученным. Особенно это касается проявлений болезни, связанных с не-IgE-опосредованными реакциями. Практический опыт аллергологов показывает, что симптомы, обусловленные другими типами аллергического ответа, кроме реактинового, в клинической практике, как правило, не относят к проявлениям пищевой аллергии. В связи с этим, в практической медицине процент ошибок при диагностике пищевой аллергии остается высоким. Многолетние наши наблюдения показали, что клинические проявления пищевой аллергии могут протекать под «маской» любого заболевания. В работе всесторонне изложены клинические проявления пищевой аллергии, дана подробная характеристика нетипичных проявлений патологии. Определены частота и особенности течения пищевой аллергии в зависимости от клинических вариантов. Показана эффективность применения элиминационной диеты при лечении различных клинических проявлениях болезни.

Задачей врача аллерголога должно быть не только купирование симптомов болезни, но и проведение мероприятий, направленных на профилактику развития пищевой аллергии. С этой целью необходимо проводить профилактическую работу среди беременных женщин, страдающих аллергическими заболеваниями, с целью пропаганды рационального питания как самой женщины, так и ее будущего ребенка.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

Протокол 1

Двойная слепая плацебо – контролируемая проба с пищевым продуктом (ДСПКПП) (по Erika Isolauri, с изменениями)

Проводится у детей грудного возраста.

«Плацебо» – у грудных детей чаще всего смесь на основе гидролизата белка, которую явно переносит ребенок, и кожные пробы с которой отрицательные.

Первый день (в стационаре):

8-00. Проба начинается либо с тестируемой смеси, либо с плацебо. Выбор производит "третья" сторона путем рандомизации. Простейший пример рандомизации – подкидывание монетки; если выпадет «орел», то начинают с тестируемой смеси, если «решка» – с плацебо. Ни врач, ни родители ребенка не должны знать о том, плацебо или тестируемая смесь будут предложены ребенку.

8-00. Тестируемая смесь приготавливается из плацебо с добавлением тестируемого продукта (например, порошка из снятого коровьего молока, какой-либо другой смеси для вскармливания).

Для получения 200 мл тестируемой смеси берут 10 гр. плацебо в порошке, смешивают с 20 гр. порошка тестируемой смеси и добавляют 180 мл кипяченой охлажденной воды.

Для получения 200 мл плацебо берут 30 гр. плацебо и добавляют 180 мл кипяченой холодной воды.

Выбранной смесью кормят ребенка с интервалом в 30 минут:

8-00. 1 мл наносят на предплечье или губу;

8-30. 5 мл внутрь;

9-00. 10 мл внутрь;

9-30. 50 мл внутрь;

10-00. 100 мл внутрь.

Далее в соответствии с привычным для ребенка временем и объемом кормления.

Если в первый день за 4–6 часов не было отмечено каких-либо реакций, то дальнейшая часть исследования может быть проведена дома. Выбранная в предыдущий день формула в виде сухой смеси выдается родителям в необходимом количестве. Родителей просят ежедневно фиксировать в специальной тетради количество смеси, употребленной ребенком за день, появление/отсутствие в этот день у ребенка клинических проявлений – зуда кожи, покраснения, высыпаний, а также появление рвоты, расстройства стула, раздражительности или других необычных симптомов. В случае возникновения высыпаний на коже или других

клинических симптомов, ребенка доставляют в стационар, где его осматривает врач.

Далее кормление проводится следующим образом:

Первая неделя (дома):

с 1-го по 6 день – выбранная смесь в возрастном объеме;

7-й день – осмотр врачом ребенка в стационаре.

Оценивают результаты кормления выбранной смесью и делают заключение о ее переносимости ребенком.

Далее проводится вторая часть ДСПКПП с оставшейся (альтернативной) тестируемой смесью по аналогичной схеме: один день в стационаре и одна неделя дома с заключением врача о переносимости этой смеси. "Третья" сторона обнаружит коды смесей и делает вывод о переносимости ребенком тестируемой смеси.

Протокол 2

Двойная слепая плацебо – контролируемая проба с пищевым продуктом (ДСПКПП) (по David J. Hill, с изменениями)

Выбор «плацебо», определение его переносимости ребенком после нанесения на кожу предплечья или на губу, приготовление тестируемой смеси, необходимость наличия "третьей" стороны и решение вопроса о кормлении ребенка тестируемой смесью или плацебо проводят аналогично протоколу 1.

Перед началом работы по протоколу ребенок в течение 4-х недель не получает "подозреваемой" (тестируемой) смеси. В это время ребенок находится на "гипоаллергенной" диете, в качестве которой могут быть предложены:

1) грудное молоко при употреблении мамой только тех продуктов, которые не входят в круг "подозреваемых" в аллергических реакциях ребенка;

2) смесь на основе гидролизата белка, которую явно переносит ребенок и кожные пробы, с которой отрицательные;

3) продукты прикорма, не вызывающие аллергии у ребенка.

Длительность пробы – 4 недели. Проба разделена на 4 этапа продолжительностью по 7–8 дней каждый.

Первый этап (1–7 дни) заключается в общем клиническом наблюдении за ребенком. Ребенок получает либо гидролизованную смесь, либо "гипоаллергенную" диету в соответствии с п. 1–3. Особое внимание обращают на наличие и динамику изменений кожных покровов.

Второй этап – начинается с 8-го дня, в течение которого ребенку в рацион вводят 30 *мл* смеси. Если по выбору "третьей" стороны это тестируемая смесь, то в указанном объеме должно содержаться 0,4 *гр.* белка тестируемой смеси. На 9-й день в рацион вводят 60 *мл* смеси (соответственно 0,5 *гр.* белка в случае тестируемой смеси). С 10-го по 15-й день ребенок получает по 300 *мл* смеси (6,0 *гр.* белка, соответственно).

Третий этап (16–21 дни) – общее клиническое наблюдение за ребенком. Кормление – как на первом этапе.

Четвертый этап – на 22-й день в рацион ребенка вводят 30 *мл* смеси, альтернативной предложенной на втором этапе. Если по выбору "третьей" стороны это тестируемая смесь, то в указанном объеме должно содержаться 0,4 *гр.* белка тестируемой смеси. На 23-й день в рацион вводят 60 *мл* смеси (соответственно 0,5 *гр.* белка в случае тестируемой смеси). С 24-го по 29-й дни ребенок получает по 300 *мл* смеси (6,0 *гр.* белка, соответственно).

Родителей просят ежедневно фиксировать в специальной тетради количество смеси, употребленной ребенком за день, появление/отсутствие в этот день у ребенка клинических проявлений – зуда кожи, покраснения, высыпаний, а также появление рвоты, необычного стула, раздражительности или других симптомов. В случае появления каких-либо симптомов ребенка доставляют в стационар, где его осматривает врач.

На 30-й день "третья" сторона объявляет коды смесей и делает вывод о переносимости ребенком тестируемой смеси.

Следует отметить, что у 10–15% детей раннего возраста, которые по результатам открытой провокационной пробы или ДСПКПП переносили коровье молоко в нативном или частично расщепленном виде, в течение последующих 4-х недель кормления указанными продуктами появляются признаки непереносимости коровьего молока в виде кожных высыпаний, ринореи и/или увеличения частоты стула. Большинство этих проявлений исчезает после отмены белков коровьего молока.

Открытая провокационная проба.

Открытая провокационная проба, как правило, проводится с целью подбора смеси в качестве заменителя грудного молока для последующего вскармливания ребенка. Методика открытой провокационной пробы следующая. Проводится кожное скарификационное тестирование с разведенной смесью в качестве аллергена для оценки возможных аллергических и анафилактических реакций на эту смесь. Если кожное тестирование не выявило аллергических реакций на смесь, ею кормят ребенка:

- в 1-й день – по 0,5, 2,5, 5, 10, 20 и 30 мл смеси с интервалом в 30 минут между порциями;
- на 2-й день – по 10, 20, 30, 60 мл смеси с тем же интервалом;
- на 3-й день – по 60, 90, 120 мл в течение дня;
- с 4-го дня – ребенок съедает смесь в количестве, соответствующем возрастному объему кормления.

Возрастной объем кормления продолжают давать под наблюдением врача на 5-й, 6-й, и 7-й дни.

На 7-й день проводят оценку клинических симптомов заболевания. При их появлении смесь больше не используют в питании ребенка.

При отсутствии симптомов заболевания, ребенок продолжает получать смесь в течение последующих 4-х недель. Если в течение этого времени смесь не вызывала клинических симптомов аллергии, можно с уверенностью использовать ее и дальше.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2

Пищевые добавки из потенциально аллергенных пищевых продуктов

Код	Название пищевых добавок	Источник	Технологические функции
E160	Каротины	Морковь, ноготки, плоды шиповника	Краситель
E160	Аннато	Экстракт тропического растения	Краситель
E322	Лецитины, фосфатиды	Соя, масла (соевое, подсолнечное), кукуруза, арахис, яйцо	Антиокислитель, эмульгатор
E410	Камедь рожкового дерева	Бобовые (тропические и субтропические)	Загуститель, стабилизатор
E412	Гуаровая камедь		Загуститель, стабилизатор
E413	Трагакант		Загуститель, стабилизатор, эмульгатор
E414	Гуммиарабик		Загуститель, стабилизатор
E1101	Папаин	Плоды (папайя), листья и стебли тропического дерева	Улучшитель муки и хлеба, стабилизатор, ускоритель созревания мяса и рыбы, усилитель вкуса и аромата
E1400 - E1450	Крахмал и его модифицированные формы	Картофель, пшеница, рис, кукуруза, бобовые и другие растения	Стабилизаторы, загустители, связывающие агенты
E621	Глутамат натрия	пшеница	Усилители вкуса и аромата

ПРИЛОЖЕНИЕ № 3

Перекрестные аллергические реакции между пылью растений и пищевыми продуктами

Пыльца растений	Перекрестно-реагирующие пищевые продукты	Общие антигены	Методы исследований
Береза	1. Семейство розоцветных (яблоко, груша, персик, абрикос, слива, вишня, миндаль)	Bet v 1, Bet v 2	ИБ, RAST, СКП, ДСМПП
	2. Семейство пасленовых (томаты, картофель, баклажан, подсолнух, паприка)	Bet v 2, PR – антигены	СКП, ДСМПП
	3. Семейство зонтичных (морковь, свекла, сельдерей, укроп, петрушка, одуванчик, фенхель, тмин, кориандр)	Bet v 1, парфирин – 15 кД, PR – антигены	RAST, ИБ, СКП, ДСМПП
	4. Орехи, арахис, соя, бобы, горох, фисташки	Bet v 1, PR – антигены	RAST
	5. Оливковое масло	парфирин – 15 кД	RAST
	6. Экзотические фрукты (киви, банан, авокадо, манго, папайя)	парфирин – 15 кД, PR – антигены	RAST, ИБ, СКП, ДСМПП
	7. Семейство маревых: (арбуз, дыня, огурец)	профилин – 15 кД	RAST, ИБ, СКП, ДСМПП
	8. ржаная, пшеничная мука, мак.	парфирин – 15 кД	RAST, СКП
Полынь	1. Семейство пасленовых (томаты, картофель, подсолнух, паприка)	Art v 1	RAST, ИБ, СКП, ДСМПП
	2. Семейство зонтичных (сельдерей, пряности, морковь, свекла, петрушка, укроп)	Art v 1 Профилин 15 кД	RAST, ИБ, СКП, ДСМПП
	3. Семейство маревых (арбуз, огурцы, дыня)	Art v 1 Профилин 15 кД	RAST, ИБ, СКП, ДСМПП
	4. Экзотические фрукты (киви, манго, ананас, банан)	Профилин 15 кД	ИБ, СКП
	5. Семейство зонтичных (фенхель, кориандр, тмин)	Порфирин 15 кД, протеины 46- 60 кД	RAST, ИБ
Луговые травы	1. Семейство злаковых (пшеница, рожь, ячмень, овес)	Порфирин 15 кД, PR – антигены	RAST, ИБ, СКП, ДСМПП
	2. Семейство розоцветных	Порфирин, PR – антигены	RAST, ИБ, СКП, ДСМПП
	3. Семейство пасленовых	Порфирин, PR – антигены	RAST, ИБ, СКП, ДСМПП
	4. Семейство зонтичные	Порфирин	RAST, ИБ, СКП, ДСМПП
	5. Орехи, соя, арахис, горох, бобы	Порфирин, RR – антигены	RAST, ИБ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергические болезни у детей / под ред. М.Я. Студеникина, Т.С. Соколовой. – М.: Медицина, 1986. – 288 с.
2. Аль Х.М.Д. Пищевая аллергия у детей с язвенной болезнью 12-перстной кишки: дис. ... канд. мед. наук / Х.М.Д. Аль. - Алма-Ата, 2001 – С. 132.
3. Балаболкин И.И. Всасывание белковых антигенов в желудочно-кишечном тракте при пищевой аллергии у детей / И.И. Балаболкин, В.К. Мазо, И.П. Никитина // Педиатрия. – 1988. - № 5. – С. 52-55.
4. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей и подростков / И.И. Балаболкин, Соснина О.Б. // Рос. аллергологический журнал. - 2006. - № 3. - С. 44-52.
5. Баранов А.А. Хронические неспецифические заболевания кишечника у детей / А.А. Баранов, А.В. Аболенская. - М., 1986.
6. Борисова, И.В. Перекрестные аллергические реакции на пищевые продукты у детей: дис. ... канд. мед. наук / И.В. Борисова. – М., 2000. - С. 11-13.
7. Борисова, И.В. Пищевая аллергия у часто болеющих детей / И.В. Борисова, С.В. Смирнова // Вопр. дет. диетологии. – 2007. – Т.5. - № 2. - С. 11-17.
8. Боровик Т.Э., Макарова С.М., Казакова С.Н. и др. Смеси на основе гидролизатов белка в профилактике и диетотерапии пищевой аллергии у детей // Лечащий врач. - 2008. - № 7. - С. 22-26.
9. Боровик Т.Э. Использование белковых гидролизатов в практике педиатора / Т.Э. Боровик, В.А. Ревякина // Аллергология. — 2004. — № 2. — С. 57-59.
10. Воробьев А.А. Микробиология / А.А. Воробьев. - М:ГЭОТАР, 2004. - С. 680.
11. Воронцов И.М. Диагностика и диетотерапия пищевой аллергии у детей / И.М. Воронцов, О.А. Матальгина. — СПб.: Знание, 1996. - С. 275.
12. Гематологические болезни у детей / под ред. М.П. Павловой. – 2-е изд., перераб. и доп. – Минск: Высшая школа, 1996. – 440 с.
13. Гервазиева В.Б. Пищевая аллергия и повышенная чувствительность к соевым белкам / В.Б. Гервазиева, В.В. Сверановская // Мед. иммунология. - 2005. - Т.7, № 1. – С. 15-20.
14. Довнар Т. Пищевая аллергия и безопасность продуктов питания / Т. Довнар // -СПб.:Журнал Нева, 2002. – 75 с.
15. Дорофеева Г.Д. Клинико-иммунологическая характеристика изменений слизистой полости рта и других отделов желудочно-кишечного тракта при пищевой аллергии у детей / Г.Д. Дорофеева, Л.С. Бондарь, Т.И. Исакова // Педиатрия. - 1991. - № 1. - С. 32-34.
16. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. — М.:Мед. информ. Агентство, 2003. – 156 с.
17. Калугина О.М. Аллергические заболевания глаз у детей / О.М. Калугина, И.И. Балаболкин, Е.И. Ковалевский // Педиатрия. - 1993. - № 3. - С. 49-53.
18. Капранова Е.И. Рекомендации по грудному вскармливанию у детей с пищевой аллергией / Е.И. Капранова. — М.: Московская мед. академия им. И.М. Сеченова, 2002. - 110 с.
19. Кеммерер Г. Аллергические диатезы и аллергические заболевания / Г. Кеммерер. // Пер. с нем. - М.: Биомедгиз, 1936. - 418 с.
20. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей / под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. - М.: Миклош, 2009. – 432 с.

21. Клиническая иммунология и аллергология; пер. с англ. / под ред. Г. Лолора–младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана. – М.: Практика, 2000. – 806 с.
22. Ладодо К.С., Мазо В.К., Боровик Т.Э. и др. Применение теста дегрануляции базофилов для диагностики пищевой аллергии у детей раннего // Педиатрия. — 1993. — №4. — С. 51-54.
23. Лолар Г. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Лолар, Т. Фишер, Д. Адельман. – М.: Практика, 2000.
24. Лысиков И.В. Распространенность аллергических заболеваний у детей по результатам мультицентровых исследований в рамках международной программы “ISAAC” / И.В. Лысиков. — М: Медицина, 1999. - 98 с.
25. Лютина Е.И. К вопросу об эпидемиологии аллергических заболеваний / Е.И. Лютина, Ф.К. Манеров // Аллергология. — 2000. — №4. — С. 55-57.
26. Мухин К.Ю. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин. - М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. - 319 с.
27. Мухин Ю.Г., Бельмер С.В., Гасилина Т.В. и др. Проект стандартов диагностики и лечения целиакии у детей // Рос. мед. журнал. — 2002. — №11. — С. 13-18.
28. Мухина Ю.Г. Дифференциальная диагностика синдрома мальабсорбции у детей / Ю.Г. Мухина, С.В. Бельмер // Педиатрия. – 1996. - № 2. – С. 87–95.
29. Несвижский Ю.В., Быков А.С., Бойченко М.Н., Дратвин С.А. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник для студентов медицинских вузов; под ред. А.А. Воробьева. — М.: Мед. информ.агентство, 2004.
30. Ногаллер А.М. Дискуссионные и нерешенные проблемы пищевой аллергии: сб.науч.тр. - Рязань, 1990. - С.9-17.
31. Паттерсон Р. и др. Аллергические болезни. Диагностика и лечение. – М.:ГЭОТАР, 2000.
32. Пыцкий В.И. Аллергические заболевания / В.И. Пыцкий, Н.В. Адианова, А.В. Артамасова. - М.: Медицина, 1991. - 366 с.
33. Рапопорт Ж.Ж. Аллергия к пищевым продуктам / Ж.Ж. Рапопорт, А.М. Ногаллер. - Красноярск, 1990.
34. Ревякина В.А. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей и организация педиатрических аллергологической службы в России / В.А. Ревякина // Педиатрия. — 2003. — № 4. — С. 47-52.
35. Ревякина В.А. Принципы терапии детей с пищевой аллергией и гипотрофией / В.А. Ревякина, Т.Э. Боровик // Вопр. охраны материнства и детства. – 1983. – №6. – С. 55-56.
36. Ройт А. Иммунология / А. Ройт. — М.:Мир, 2000. - 980 С.
37. Самсыгина Г.А. К вопросу развития атопического дерматита у детей раннего возраста / Г.А. Самсыгина, Н.П. Брашнина, Т.А. Бимбасова // Аллергические болезни у детей: матер. Всерос. науч.-практич. конф. - М., 1996. - С. 143.
38. Смирнова Г.И. Аллергодерматозы у детей / Г.И. Смирнова. - М., 1998. – 300с.
39. Смирнова С.В. Аллергия и псевдоаллергия (к вопросам распространенности, этиологии, патогенеза, дифференциальной диагностики и терапии) / С.В.Смирнова. – Красноярск: Гротеск, 1997. – 220 с.
40. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России // Аллергология и иммунология в педиатрии. - 2004. - № 2-3. - С. 42.

41. Субботина О.А. Аллергические реакции к белкам злаков у детей: дис. ...канд. мед. наук / О.А. Субботина. – М., 1992.
42. Субботина О.А. Механизм развития и патогенетическая терапия гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей: дис. ...докт. мед. наук / О.А. Субботина. – М., 1996.
43. Фурцев В.И. Убежденность в безальтернативности и реализации грудного вскармливания / В.И. Фурцев // Педиатрия. — 2005. — № 5 — С. 51-53.
44. Халестова Р.М. Руководство по аллергологии и клинической иммунологии / Р.М. Халестова. — М.: Медицина, 1997.
45. Цветкова Л.И. Значение определения IgE у детей с хронической патологией органов пищеварения / Л.И. Цветкова, В.А. Филин, Ю.С. Лебедин // Проблемы иммунологии и аллергии в детской гастроэнтерологии. - Н.Новгород, 1991. - С. 128-132.
46. Чебуркин А.А., Чистяков Г.М., Савченко Н.К., Деева Т.Ф. Клинико-патогенетические варианты атопического дерматита у детей раннего возраста // Аллергические болезни у детей: матер. Всерос. науч.-практич. конф. - М., 1996. - С. 148.
47. Ahn K., Han Y., Nam S. et al. Prevalence of soy protein hypersensitivity in cow's milk protein-sensitive children in Korea // Korean Med Sci. – 2003. - Vol. 18, N 4. - P. 473-7.
48. Ainti F., Pagnelli R. Food allergy and gastrointestinal diseases // Ann. Allergy. - 1983. - Vol. 52, N 2, Pt. 2. - P. 27-80.
49. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas // Pediatrics. - 2000. – Vol. 106. - P. 346-349.
50. Ansoldi N., Tavassoli K., Faussone D. et al. Comportamento clinico-istologico nei ciliaci dopo carico di glutine eseguito a distanza della diagnosi definitiva // Pediatr. Med. Chir. - 1988. - Vol. 10, N 1. - P. 11.
51. Arslanoglu S. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life / S. Arslanoglu, G. Moro, J. Schmitt et al. // J.Nutr. - 2008. - N.138. - P. 1091-1095.
52. Ausloos F., Belaiche J., Louis E. Food intolerance and allergy in the irritable bowel syndrome // Rev Med Liege. – 2005. - Vol. 60, N 9. - P. 744-749.
53. Bahna S.L. Exquisite food allergy without eating // Allergy. - 1994. - Vol.49, N 2. - P. 129-130.
54. Bellinghausen I. Die Rolle von dendritischen Zellen bei der Induktion und Modulation der allergischen Immunantwort / I. Bellinghausen, B. König, J. Knop et al. // Allergologie. - 2005. - Vol. 28, N 4. - P. 130-133.
55. Bernhisel-Broadbent J. Allergenic cross-reactivity of foods and characterisation of food allergens and extracts // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 1995. - Vol. 75, N 10. - P. 295-303.
56. Bernstein I. Practice parameters for allergy diagnostic testing / I. Bernstein, W. Storms // Ann. Allergy Asthma Immunol. - 1995. – N. 75, (6 Pt II). - P. 543
57. Beyer K. Nahrungsmittelallergie - neue diagnostische Aspekte // Allergologie. - 2005. - Vol. 28, N 5. - P. 192.
58. Bircher, A. Stellenwert und Indikation der Bestimmung Spezifischer IgE- und IgG-Antikörper in der Allergiediagnostik / A. Bircher, C. Hauser, W. Pichler et al. // Schweiz. Arztez. - 2001. - Vol.82. - P. 1605-1606.

59. Bischoff S. Gastrointestinal food allergy: new insights into pathophysiology and clinical perspectives / S. Bischoff, S.E. Crowe // *Gastroenterology*. - 2005. – Vol.128. - P. 1089-1113.
60. Bjorksten B. Risk factors in early childhood for the development of allergic disease / B. Bjorksten // *Allergy*. - 1994. - N.49. - P. 400-407.
61. Bjorksten B. The epidemiology of food allergy // *Curr. Opinion in Allergy and Clin Immunology*. - 2001. - Vol.1, N 3. - P. 225-236.
62. Blands J., Diamant B., Kallos P., Kallos-Deffnert, Zovenstein H. Flour allergy in bakers // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* - 1976. - Vol. 52. - P. 392-406.
63. Blotzer I., Wuthrich B.. IgE.-vermittelte Nahrungsmittelallergien-Klassifikation nachdem Sensibilisierungsweg anhang von 87 Fallen des Jahres 1998 // *Allergologie*.- 2004. - Jahrgang 27. – N 5. - P. 191-202.
64. Bock S. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges / S. Bock, F. Atkins // *J.Pediatr.* - 1990. - Vol.117, N 4. – P. 561-567.
65. Breiteneder H., Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens // *Allergy Clin Immunol.* - 2000. – Vol.106. - P. 27-36.
66. Carasco L. Thionins: Plant peptides that modify membrane permeability in cultured mammalian ceels / L. Carasc, D. Vazquez, C. Hernandez-Lucas et al. // *European Journal of Biochemistry*. - 1981. - N.116. - P. 185-189.
67. Carter V. Intratypic and intertypic specificity of lymphocytes involved in the recognition of herpes simplex virus glycoproteins / V. Carter, P. Rice, S. Tevethia // *Infect Immun.* - 1982. - Vol. 37(1), N 7. - P. 116-26.
68. Chandra R.K., Singh G., Shridhara B. Effect of feeding whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas on incidence of atopic disease in high risk infants // *Ann Allergy*. - 1989. - Vol. 63. - P. 102-106.
69. Chehade M., Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities // *J. Allergy. Clin Immunol.* - 2005. – Vol.115. - P. 3-12.
70. Cookson W.O. Genetics atopy and astma // *Allergol. Intern.* - 1996. – Vol .45. - P. 3
71. Corrado G., Luzzi I., Lucarelli S. Positive association between *Helicobacter pylori* infection and food allergy in children. *Scand //Gastroenterol.* - 1998. - Vol.33 (11). - P. 1135-1139.
72. Crampton P., Salmond C., Hales S., Lewis S., Pearce N. Asthma prevalence and deprivation: a small area analysis // *Epidemiol. Community Health.* - 1996. - Vol.53, N 8. - P. 476-480.
73. Crawford L.V., Blaisi M.S. Food allergy in childhood // *Comprehensive Therapy*. - 1991. - Vol.86, N 1. - P. 138-139.
74. Darlington L.G. Does food intolerance have any role in the aetiology and management of rheumatoid disease // *Ann Rheum Dis.* - 1985. - Vol.44, N 11. - P. 801-804.
75. D'Netto M. Allergic gastroenteropathy in preterm infants / M.D'Netto, V.Herson, N.Hussain et al. // *J. Pediatr.* – 2000. - V.137 (4), N 10. - P. 480-486.
76. D'Netto M.A., Herson V.C., Hussain N., Ricci A. Jr., Brown R.T., Hyams J.S., Justinich C.J. Allergic gastroenteropathy in preterm infants // *Pediatr.* - 2000 - Vol.137, N 4. - P. 480-486.
77. Druce H. Impairment of function by antihistamines // *Ann.Allergy.* - 1990. - V. 64. - P. 403-405.

78. Duchon K. Development of IgG1 and IgG4 antibodies against β -lactoglobulin and ovalbumin in healthy and atopic children et al. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* - 1997. - V.78, N. 4. - P. 363-368.
79. Ebner C. Eine Übersicht über pflanzliche Nahrungsmittelallergene / C. Ebner, H. Breiteneder // *Allergologie.* - 2002. - Vol. 25, N. 10. - P. 527-533.
80. Egger J. Psychoneurological aspects of food allergy // *Eur. J. Clin. Nutr.* - 1991. - Vol.45 (Suppl). - N. 1. - P. 35-45.
81. Eigenmann P. Tücken der allergenfreien Diät // *Allergologie.* - 1998. - Vol.21. - N 2. - S. 65-68.
82. Eiselsberg K.P. von // *Wien.klin. Wschr.* - 1932. - P. 332.
83. Eisenmann A. Allergic vasculitis caused by food allergy / A. Eisenmann, J Ring, von der Helm D. et al. // *Hautarzt.* - 1988. - Vol. 39(5). - N. 5. - P. 318-321.
84. Eriksson N. Nahrungsmittelüberempfindlichkeit bei Patienten der schwedischen Allergiezentren / N. Eriksson, C. Moller, U. Bengtsson et al. // *Allergologie.* - 2004. - Vol. 27, N. 6. - P. 233-243.
85. Eriksson N.E. Food hypersensitivity reported by patients with asthma and hay fever // *Allergy.* - 1978. - Vol. 33. - P. 189 -196.
86. Faber M.R., Rieu P., Semmekrot B.A., Van Krieken J.H., Tolboom J.J., Draaisma J.M. Allergic colitis presenting within the first hours of premature life // *Acta Paediatr.* - 2005. - Vol.94, N 10. - P. 1514-1515.
87. Fagnoni F.F. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. // *Med.* - 1995. - N 348. - P. 977-985.
88. Fahrlander H. Die Pathophysiologie der Überempfindlichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel // *Allergologie.* - 1983. - Vol.6, N. 5. - P. 169-176.
89. Felder M., De Blecourt A.C., Wuthrich B. Food allergy in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.* - 1987. - Vol.6, N 2. - P. 181-184.
90. Fergusson D. Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study / D. Fergusson, L. Horwood, F. Shannon // *Pediatrics.* - 1990. - N. 86. - P. 541-546.
91. Finn R. Psychological aspects and effects on the ophthalmic and cardiovascular systems // *Clinics in Immunology and Allergy.* - 1982. - N 2. - P. 165
92. Funk C. // *Forschr. Med.* - 1826. - N 26. - 44.
93. Gall H., Kalveram K-J., Forck und Tummers U. Kreuzallergie zwischen Kiwi, Thiolproteinasen, Pollen und Nahrungsmitteln // *Allergologie.* - 1990. - Jahrgang 13. - N 12. - P. 447-451.
94. Golding D.N. Is there an allergic synovitis // *Journal of the Royal Society of Medicine.* - 1990. - Vol. 83.
95. Gonzales R., Polo F., Zapatero L. et al. Purification and characterisation of major inhalant allergens from soybean hulls // *Clin. Exp. Allergy.* - 1992. - Vol. 21. - P. 748-755.
96. Gruber G. Allergieprävention mit Probiotika? // *Allergologie.* - 2010. - V.33. - N.3. - P.109-113.
97. Gurka G., Rocklig R. Immunologic responses during allergen-specific immunotherapy for respiratory allergy // *Allergy.* - 1988. - Vol. 161. - P. 239-245.
98. Hassoun S. Cross allergies // *Allerg-Immunol-Paris.* - 1994. - Vol. 26, N 2. - P. 46-52.

99. Helbling A. et al. Immunopathogenesis of fish allergy: identification of fish-allergic adults by skin test and radioallergosorbent test // *Ann Allergy Asthma Immunology*. - 1996. – Vol.77, N 7. - P 48-54.
100. Helbling A. Wichtige kreuzreaktive Allergene // *Schweiz.Med.Wochensch.* - 1997. - N.127. - P. 382-389.
101. Henzgen M. Nahrungsmittelallergien durch immunologische Kreuzreaktionen / M. Henzgen, S.Vieths, I.Reese et al. / *Allergologie*. - 2005. - Vol. 28, N 5. - P. 177-190.
102. Henzgen M., Rudeschko O., Schlenvoigt G., Jager L. Mangoallergie als Ausdruck einer Kreuzreaktion? // *Allergologie*. – 1998. - Jahrgang 21. - N 7. - P. 338-343.
103. Hill D.J., Roy N., Heine R.G. et al. Effect of a low-allergen maternal diet on colic among breastfed infants: a randomized, controlled trial // *Pediatrics*. - 2005. – Vol.116, N 5. - P. 709-715.
104. Hoffman D.R. Immunochemical identification of Ac allergens in egg white // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 1983. - Vol. 71. - P. 481-486.
105. Hofman T. IgE and IgG antibodies in children with food allergy // *Rocz Akad. Med. Bialymst.* - 1995. – Vol.40, N 3. - P. 468-473.
106. Hourihane J. O.B. // *J. Roy. Soc. Med.* - 1997. – Vol.90. - Suppl. - N 30. - P. 40-44.
107. Isolauri. E. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis / E. Isolauri, K. Turjanmaa // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 1996. – N 97. - P. 9-15.
108. Jager L. Biochemie, Immunologie und Nomenklatur wichtiger Nahrungsmittelallergene unter Berücksichtigung deren Kreuzreaktivität // *Allergologie*. - 1998. - Jahrgang 21. - N 1. - P. 24-32.
109. Jager L. The role of bronchial epithelium in asthma // *Investig Allergol. Clin. Immunol.* - 1997. – Vol.7, N 5. - P. 277-278.
110. James J.M. Food allergy and the respiratory tract // *Curr. Allergy Rep.* – 2001. – N 1(1). – P. 54-60.
111. Jorde W. Häufige und seltene (unerwartete) Allergene in Nahrungsmitteln / W. Jorde, M.Schata, K. Tschaikowski // *Allergologie*. - 1984. - Vol. 7, N 8. - P. 316-318.
112. Kagan R.S. Food allergy: an overview // *Environ Health Perspect.* – 2003. – Vol.111, N 2. - P. 223-225.
113. Kajosaari M. Food allergy in Finnish children aged 1 to 6 years // *Acta Paediatr. Scand.* - 1982. – Vol. 71. - P. 815-819.
114. Kalliomaki M., Salminen S., Poussa T., Arvilommi H., Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. - 2003. – N 361. – P. 1869-1871.
115. Kanerva-L.; Estlander-T.; Jolanki-R. Occupational allergic contact dermatitis from spices // *Contact-Dermatitis*. – 1996. – Vol.35, N 3. - P. 157-62.
116. Kelso J.M., Richard T.J., Yunginger J.W. Monospecific allergy to swordfish // *Ann Allergy Asthma Immunology*. - 1996. – Vol.77, N 9. - P. 227-228.
117. Kemp A.S. Food allergy in children // *Australian FamilyPhysician*. - 1993. - Vol.22, N 1. - P. 1959-1963.

118. King D.S. Biologic and social factors in food sensitivities // *Toxicology&Industrial Health*. - 1992. - Vol.8, N 4. - P. 137-144.
119. Kleine-Tebbe J. Von Aktuelles zur Therapie Nahrungsmittelallergien / J. Kleine-Tebbe, D.Herold, U.Lepp // *Allergologie*. - 2005. - Vol. 28, N 2. - P. 66-74.
120. Kleine-Tebbe J. Sojaallergie durch Kreuzreaktionen gegen Birkenpollen-majorallergenen Bet v 1./ J. Kleine-Tebbe, D.Herold, S.Vieths // *Allergologie*. - 2008. - Vol. 31, N 8. - P. 303-313.
121. Kosa L. Copro-eosinophil cationic protein (ECP) in food allergy // *Allergy*. - 1996. - N 51. - P. 963-965
122. Kriegel W. Allergie und Arthritis // *Allergologie*. - 1984. - Vol.78, N 11. - P. 424-430.
123. Kukkonen K. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases / K.Kukkonen, E. Savilahti, T. Haahtela et al. // *J.Allergy Clin.Immunol.* - 2007. - N 119. - P. 192-198.
124. Kurz H. An increase in allergic diseases in childhood-current hypotheses and possible prevention / H.Kurz, J. Riedler // *Wien Med. Wochenschr.* - 2003. - Vol.153, N 3-4. - P. 50-58.
125. Labeta M. Innate recognition of bacteria in human milk is mediated by a milk-derived highly expressed pattern recognition receptor, sluble CD4 / M. Labeta, K. Vidal, J. Nores // *J.Exp.Med.* - 2000. - N 191. - P. 1807-1812.
126. Lepp U.S. Therapiemöglichkeiten bei der IgE – vermittelten Nahrungsmittelallergie / U.S. Lepp, I. Ehlers, S. Erdmann et al. // *Allergologie*. - 2002. - Vol.25, N 11. - P. 585-590.
127. Li-Chan E. Biochemical basis for the properties of egg white / E. Li-Chan S. Nakui // *Grit. Rev. Poultry Bid.* - 1989. - Vol 2. - P. 21-58.
128. Magnolfi C.F. at al. Soy allergy in atopic children // *Ann. Allergy Asthma Immunology*. - 1996. - Vol.77. - P. 197-201.
129. Mayer L., Ko J. Oral tolerance: lessons on treatment of food allergy / L.Mayer, J. Ko // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2005. - Vol.17, N 12. - P. 1299-1303.
130. Menon B., Meghna. Rare case of pulmonary joint, cardiac and mediastinal involvement in rheumatoid arthritis with bronchial asthma and allergic rhinitis // *Indian. J. Chest Dis Allied Sci.* - 2004. - Vol.46, N 3. - P. 213-216.
131. Miller u. Raulston // *J.amer.med.Assoc.* - 1923. - P.80.
132. Monro J. Food allergy in migraine. Study of dietary exclusion and RAST / J. Monro, J. Brostoff, C. Carini, K. Zilkha // *Lancet*. - 1980. - Vol.5(2), N 7. - P. 81-84.
133. Mungan N.A., Seckiner I., Yesilli C. et al. Nocturnal enuresis and allergy // *Scand. J. Urol. Nephrol.* - 2005. - Vol.39, N 3. - P. 237-241.
134. Niggeman B. Standardisierung von oralen Provokationstests bei Nahrungsmittelallergien / B. Niggeman, S. Erdmann, T. Fuchs, M. Henzgen und and. // *Allergologie*. - 2006. - Vol.29, N 9. - S. 370-380.
135. NiiNimaki A., Bjorksten F., Puuka M. et al. Spice allergy: results of skin prick test and RAST which extracts // *Allergy*. - 1989. - Vol. 44. - P. 60-65.
136. Oehling A. Пищевая аллергия и атопический дерматит / A. Oehling, M. Sanz // *Астма*. - 2001. - Т.2. - N.1. - С. 106-108.

137. Oertmann C. und Bergmann. Die Zunahme des pollenassozierten oralen Allergie-Syndroms // *Allergologie*. - 1997. - № 12. - P. 611-619.
138. Pacor M.L., Lunardi C., Di Lorenzo G., Biasi D., Corrocher R. Food allergy and seronegative arthritis: report of two cases // *Clin. Rheumatol.* - 2001. - Vol. 20, N 4. - P. 279-281.
139. Patane R., Bottaro G., Meli C., Failla P., Cagnina M., Torrisi G., Castiglione N., Pennisi P. Megaloblastic anemia: a unusual complication in an infant with double allergy to both cow's milk protein and soy // *Pediatr Med Chir.* - 1992. - Vol.14, N 1. - P. 87-91.
140. Pelliccia A., Lucarelli S., Frediani Partial cryptogenetic epilepsy and food allergy/intolerance. A causal or a chance relationship? Reflections on three clinical cases // *Minerva Pediatr.* - 1999. – Vol.51, N 5. - P. 153-157.
141. Pereira B., Venter C., Grundy J., Clayton C.B., Arshad S.H., Dean T. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers // *Allergy Clin. Immunol.* - 2003. – Vol.116, N 4. - P. 884-92.
142. Perry T.T., Matsui E.C., Kay Conover-Walker M., Wood R.A. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome // *J Allergy Clin Immunol.* - 2004.-Vol.114. - P. 144-149.
143. Pichler W.J. IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien // *Allergologie*. – 1998. - Jahrgang 21. - N 9. - P. 441-450.
144. Raithel M. Funktionsdiagnostische allergologische Tests für den Magen-Darmtrakt zur Objektivierung von Nahrungsmittelallergien / M.Raithel, E.Hahn // *Allergologie*. - 1998. - Vol. 21, N 2. - P. 51-54.
145. Rebien W. Diätetische Behandlung atopischer Erkrankungen im Kindesalter // *Allergologie*. - 1991. - Vol.14, N 4. - P. 155-160.
146. Reiman H.J., Lewin J., Schmidt U. Klinische Manifestation der Nahrungsmittelallergie außerhalb des Gastrointestinaltraktes // *Allergologie*. - 1981. - Vol.7, N 8. - P. 295-299.
147. Renz H. In-vitro-Allergiediagnostik / H. Renz, W.-M. Becker, A. Bufe, J.-K.Kleine-Tebbe und and. // *Allergologie*. - 2003. - Vol.26, N 6. - S. 237-254.
148. Repetto T., Materassi D., Procopio E., Novembre E. Cerebral venous thrombosis in a child with iron deficiency anemia caused by food allergy // *Pediatr. Med. Chir.* - 1997. - Vol.19, N 2. - P. 133-134.
149. Resch K. Immunologische Grundlagen der Allergie Ansatzpunkte für die Therapie // *Allergologie*. - 1987. - Vol.10, N 9. - P. 334-342.
150. Ring J., Przybilla B. *New Trends in allergy III.* – Berlin; Springer-Verlag, 1991. - 575 p.
151. Ring Y. Allergie-Diät Verfahren zur Diagnostik und Therapie von Nahrungsmittelallergie und Pseudo-Allergien / Y. Ring, O.Braun-Falco // *Hautarzt*. - 1987. - Vol.38. - P. 198-205.
152. Roehr C. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis / C. Roehr, S. Reibel, M. Ziegert et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2001. - Vol.107, N 3. - P. 548-553.
153. Rojas R.E., Demichelis S.O., Sarno E.N., Segal-Eiras A. IgM anti-phenolic glycolipid I and IgG anti-10-kDa heat shock protein antibodies in sera and immune complexes isolated from leprosy patients with or without erythema

- nodosum leprosum and contacts FEMS // Immunol. Med. Microbiol. – 1999. - Vol.19, N 1. - P. 65-74.
154. Sabbah A. Questions about transgenic foods--importance and/or dangers--importance of research on unexpected cross-reactions / A. Sabbah // Allergy-Immunol-Paris. - 1996. - Vol. 28, N 8. - P. 288-289.
155. Sabbah A. Foodallergy in childhood asthma / A. Sabbah // Allergie et Immunol. - 1990. - Vol.22, N 8. - P. 325-331.
156. Sampson H.A. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders / H.A. Sampson // Allergy Clin Immunol. - 1999. - Vol.103. - P. 717-728.
157. Sampson H.A. Food allergy. Part 2: diagnosis and management / H.A. Sampson // Allergy Clin Immunol. - 1999. - Vol.103. – P. 981-989.
158. Sampson H.A. Update on food allergy / H.A. Sampson // Allergy Clin. Immunol. - 2004. – Vol.113. - P. 805-819.
159. Sampson N. Epidemiology of Allergy / N. Sampson // Immunol. - 1996. – N 7. - P. 42-50.
160. Sandin A., Annus T., Bjorksten B., Nilsson L., Riikjarv M.A., van Hage-Hamsten M., Braback L. Prevalence of self-reported food allergy and IgE antibodies to food allergens in Swedish and Estonian schoolchildren // Eur. J. Clin. Nutr. - 2001. – Vol.59, N 3. - P. 399-403.
161. Schafer T. Epidemiologie der Nahrungsmittelallergie in Europa // Allergologie.- 2008. - Jahrgang 31. – N 7. - P. 255-263.
162. Scurlock A. Food allergy in children / A.Scurlock, L.Lee, A.Burks // Immunol. Allergy Clin. North Am. – 2005. - V.25(2). - N 5. - P. 369-388.
163. Sicherer SH. Food allergy // Lancet. - 2002. – Vol.360. - P. 701-710.
164. Sierra Salinas C., Blasco Alonso J., Olivares Sanchez L., Barco Galvez A., del Rio Mapelli L. Allergic colitis in exclusively breast-fed infants // An. Pediatr. (Barc). - 2006. - Vol.64, N 2. - P. 158-161.
165. Simila S., Lanning M., Kokkonen J. Thrombocytopenia in allergic protein-losing gastroenteropathy. Report of an infant with Down's syndrome // Padiatr Padol. - 1987. – Vol.16, N 3. - P. 373-376.
166. Siroux V., Oryszczyn M.P., Paty E., Kauffmann F., Pison C., Vervloet D., Pin I. Relationships of allergic sensitization, total immunoglobulin E and blood eosinophils to asthma severity in children of the EGEA Study // Clin. Exp. Allergy. - 2003. - Vol.33, N 6. - P. 746-751.
167. Spergel J. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis / J. Spergel, J. Beausoleil, M. Mascarenhas, C. Liacouras // J. Allergy Clin. Immunol. - 2002. – N 109. - P. 363-368.
168. Steinbrecher I. Histamin und Kopfschmerz / I. Steinbrecher, R. Jarisch // Allergologie. - 2005. - Vol.28, N 3. - P. 85-91.
169. Stevens D.W., Wainscoat J.S., Ketley N., Timms P., Ayoub D., Shah R. The pathogenesis of hypochromic anaemia in Saudi infants // J. Trop. Pediatr. - 1989. - Vol.35, N 6. - P. 301-305.
170. Strobel S. Oral tolerance and allergic responses to food proteins / S.Strobel A. Mowat // Curr Opin Allergy Clin. Immunol. - 2006. - Vol. 6(3). - N.6. - P. 207-213.
171. Theobald K., Konig W., Kalweit C. et al. Antigenetische and allergenetische Bedeutung von weizenmehlproteinen // Allergologie. - 1984. - N 7. - P. 270-275

172. Untersmaeyr E. Antiazide Therapie und verdauungslabile Allergene / E.Untersmaeyr, E.Jensen-Jarolim // Allergologie. - 2005. - Vol. 28, N 4. - P. 134-142.
173. Valsecchi R. Chronic urticaria and Helicobacter pylori / R. Valsecchi, Pigatto P. // Acta Derm. Venereol. - 1998. - V. 78, N 6. - P. 440-442.
174. Vandenplas Y. Pathogenesis of food allergy in infants / Y.Vandenplas // Curr Opin Pediatr. - 1993.-Vol.5, N 5. - P. 567-572.
175. Vath M.H. at al. Adverse reaction to food: assessment by double blind placebo-controlled food challenge and clinical and immunologic analysis // Digestion. - 1995. – Vol.56, N 5. - P. 421-428.
176. Vieth S., Brockmann S., Shoning B. Nahrungsmittelallergie gegen Obst und Gemüse: Eine aktuelle serologische Untersuchung zur Sensibilisierung von Pollenallergikern // Allergologie. - 1992. – N 11. - P. 15-23
177. Vieths S. Neue Deklarationspflicht für Nahrungsmittelallergene in Lebensmitteln / T. Fuchs, J. Kleine-Tebbe et al. // Allergologie. - 2006. - Vol.29, N 10. - S. 403-409.
178. Vieths S., Brockmann S. Und Schoning B. Nahrungsmittelallergie gegen Obst und Gemüse: Eine aktuelle serologische Untersuchung zur Sensibilisierung von Pollenallergikern // Allergologie. - 1992. - Jahrgang 15. - N 11. - P. 367-379.
179. Walker-Smith J.A. Food sensitive Enteropathies / J.A. Walker-Smith // Bailliere's Clinical Gastroenterology. - 1988. - Vol. 1. - P. 55-60.
180. Weber B. Nahrungsmittel-Unverträglichkeiten.Bedeutung der Bestimmung von IgG-Antikörpern gegen Lebensmittelantigene mit Imupro 300 / B. Weber, C. Liener.// - Herbon,Insitut für Mikrobiologie, 2005.
181. Weigl L., Disch R. Proteinkontakturtikaria auf verschiedene Fleischsorten bei einer Lebensmittelhandlerin / L. Weigl, R. Disch // Allergologie. – 1997. - Jahrgang 20. - N 4. - P. 192-194.
182. Welsh C.J.R. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results / C.J.R. Welsh // Aliment. Pharmacol. Ther. - 1980. - Vol. 17. - P. 459–465.
183. Werfel T. Vorgehen bei vermuteter Nahrungsmittelallergie bei atopischer Dermatitis / T. Fuchs, S. Reese et al. // Allergologie. - 2003. - Vol.26, N 1. - P. 33-41.
184. Werfel T. Zur Nahrungsmittelallergie: Diatvorschläge und Positionspapiere für Diagnostik und Therapie / T. Werfel, I.Reese // Allergologie. - Dustri-Verlag Dr.Karl Feistle. - 2003. - S. 1-60.
185. Werner M. Desensibilization in pollen allergy / M. Werner // Dtsch. Med. Wochenschr. - 1996. - Vol. 96. – N 10. - P. 1697-1698.
186. Whitfield M.F., Barr DG. Cows' milk allergy in the syndrome of thrombocytopenia with absent radius // Arch. Dis. Child. – 1976. – Vol.51, N 5. – P. 337-43.
187. Wraith D. Erfolgreiche Therapie seltener Erscheinungsformen von Nahrungsmittelallergie / D. Wraith // Allergologie. - 1984. - Vol.7, N 10. - P. 393-400.
188. Wuthrich B. Allergieauslösende Nahrungsmittel im Laufe der Zeit – eine Statistik der Jahre 1978-1998 / B. Wuthrich // Allergologie. - 2005. - Vol.28, N 9. - P. 355-358.

189. Wuthrich B. Allergien auf Fleischiweise bei Erwachsenen / B. Wuthrich // Allergologie. - 1996. - Vol.19, N 3. - P. 130-134.
190. Wuthrich B. Gibt es Nahrungsmittelallergien vom Typ III? / B. Wuthrich Allergologie. - 1990. - Vol. 13, N 10. - P. 371-375.
191. Wuthrich B. IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien-Klassifikation nach dem Sensibilisierungsweg anhand von 87 Fallen des Jahres 1998 / B.Wuthrich, I.Blotzer // Allergologie. - 2004. - Vol. 27, N 5. - P. 191-202.
192. Wuthrich B. IgG/IgG4 Bestimmunggegen Nahrungsmittelal / B. Wuthrich // Allergologie. - 2005. - Vol.28, N 5. - P. 161-164.
193. Wuthrich B. Nahrungsmittelallergien / B. Wuthrich, P. Schmid-Yrendelmeier // Internist. - 1995. - Vol.36. - P. 1052-1062.
194. Wuthrich B. Nahrungsmittelallergien. III. Therapie: Eliminationsdait, symptomatische medikamentose Prophylaxe und spezifische Hyposensibilisierung / B. Wuthrich, T. Hofer // Scweiz.med.Wschr. - 1986. - Vol.116, N 41. - P. 1401-1410.
195. Wuthrich B. IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien bei 383 Patienten unter Berucksichtigung des oralen Allergie-Syndroms/ B. Wuthrich, M. Etesamifar // Allergologie. - 1998. - Vol.21, N 9. - P. 451-457.
196. Xanthakos S.A., Schwimmer J.B., Melin-Aldana H. et al. Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study // J. Pediatr. Gastroenterol. - Nutr. – 2005. -Vol.41, N 1. - P. 16-22.
197. Yunginger J., Sweeney K., Stumer W.et al. Fatal food-induced anaphylaxis // JAMA. - 1988. - Vol. 260. - P. 1450-1452.
198. Zapolska B., Szczepanski M., Roslan K. et al. Haematological reactions in children with food allergy //Rocz Akad. Med. Bialymst. - 1995. – Vol.40, N 3. - P. 557-560.
199. Zeiger R., Heller S., Mellon M.H. et al. Effect of combined maternal and infant food allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomised study // J. Allergy Clin. Lmmunol. - 1989. – N 84. - P. 72-89.
200. Zeiger R., Prevention of food allergy and atopic disease // Journal of the Royal Society of Medicine. - 1997. - Vol. 90. - Supplement. – N 30.