

С.В. Зайков, д.м.н., профессор, А.Е. Богомолов, к.м.н., Винницький національний медичний університет ім. Н.И. Пирогова

Пищевая непереносимость и пищевая аллергия

Трудно найти пациента, хотя бы один раз в жизни не сталкивавшегося с проявлениями тех или иных реакций организма на пищевые продукты. Впервые подобные реакции обычно отмечаются в детском возрасте, хотя могут возникать и на протяжении всей жизни человека. Первые указания на необычные реакции на пищу известны еще со времен Гиппократ (460-370 гг. до н.э.), который описал побочные реакции на пищевые продукты в виде желудочно-кишечных и кожных симптомов при употреблении коровьего молока. Позже, в XVI-XVII вв., были описаны анафилактические реакции на яйцо и рыбу, но в XX веке произошел качественный перелом в составе пищевого рациона человека, и «необычные» реакции на продукты питания стали повсеместными, что послужило мощным толчком к изучению явлений пищевой непереносимости (ПН) и пищевой аллергии (ПА).

Реорганизация системы здравоохранения Украины требует от семейного врача глубокого понимания механизмов реакций на пищевые продукты со знанием алгоритма их дифференциальной диагностики и лечения. Вместе с тем нередко на практике возникают сложности при постановке правильного диагноза, ведущие к неправильному лечению и усугубляющие ситуацию, особенно у пациентов детского возраста. В связи с этим в рамках данной статьи остановимся на механизмах формирования и вопросах диагностики ПН и ПА.

Эпидемиология

Вопросы ПН и ПА в последние десятилетия обрели масштабы глобальной медико-социальной проблемы. В настоящее время до 30% населения планеты страдают аллергическими заболеваниями, среди которых значительная доля приходится на ПА, наблюдающуюся у 6% детей и 3-4% взрослого населения. К сожалению, часто понятия ПА и ПН путают между собой, что вносит ряд корректив в эпидемиологические исследования проблем ПА. Так, по данным А. Cianferoni и J.M. Spergel, до 25% населения США считают, что имеют аллергические реакции на различные виды пищевых продуктов. При этом распространенность ПН и ПА в популяции суммарно, по данным разных авторов, колеблется от 15 до 20%. ПН, обусловленная неиммунными механизмами, при этом составляет 70-80% в структуре всех реакций на пищевые продукты. В то же время ряд исследований подтверждают важную роль ПН в развитии различных патологических состояний и заболеваний как и у детей, так и у взрослых (табл. 1).

Терминология

Клинические проявления различных видов непереносимости пищевых продуктов часто сходны между собой и различаются, как правило, лишь по механизмам своего развития. Большинство авторов сходятся во мнении, что все реакции, вызванные употреблением пищевых продуктов, удобнее подразделять на ПН и пищевую гиперчувствительность (ГЧ) – ПА. ПН – это любые

негативные реакции на продукты питания, обусловленные неспособностью организма усваивать некоторые продукты или их составляющие, которые не сопровождаются иммунологически-ассоциированными механизмами. ПА – более узкое понятие, которое характеризует ГЧ к определенным пищевым продуктам, вызванную участием иммунологических механизмов (IgE-зависимые и IgE-независимые реакции).

Барьерная роль слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта

Белки пищи расщепляются пищеварительными ферментами до пептидов и аминокислот и затем всасываются клетками кишечного эпителия. Аминокислоты не могут индуцировать иммунные реакции, поскольку они не распознаются антигенпрезентирующими клетками. Однако некоторые белки плохо перевариваются в пищеварительном тракте, и в кровеносном русле удаётся обнаружить интактные макромолекулы. Проникновение этих нерасщепленных белков контролируют иммунологические и неиммунологические механизмы. За счет продукции слизи кишечный эпителий обеспечивается механической (препятствие контакту) и химической (омывание) защитой, в иммунологической защите участвует sIgA, который связывает антигены в пристеночном слое. Несмотря на это, некоторые макромолекулы способны проникать через кишечный эпителий и распознаются иммунной системой.

Неспецифические механизмы защиты у детей могут быть недостаточно зрелыми. В первых, у них повышен транспорт макромолекул как через клетки, так и через межклеточные пространства. Во-вторых, вследствие недостаточной секреции пищеварительных ферментов у детей снижена протеолитическая активность, и в просвете кишечника содержится больше нерасщепленных белков. В-третьих, отмечается низкая продукция и секреция IgA. В-четвертых, у детей чаще возникают кишечные инфекции, приводящие к повреждению эпителия и облегчающие проникновение белков в lamina propria. К тому же при частых инфекциях происходит активация

мукозальных иммунных клеток, что приводит к индукции других реакций (индукция Th1-клеток) и подавлению экспрессии молекул II класса главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) на кишечных эпителиальных клетках. В подобных случаях пищевая интолерантность может развиваться как постэритеритный синдром.

Иммунологические механизмы развития пищевой непереносимости

T-клетки и цитокины играют важную роль как в предотвращении, так и в регуляции ПН. T-клетки подразделяются на два типа в зависимости от их цитокинового профиля. Th1-клетки продуцируют интерлейкины (ИЛ) 2, ИФН- γ , фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и участвуют в клеточно-опосредованных иммунологических реакциях. Th2-клетки продуцируют ИЛ, в частности ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, которые способствуют продукции IgE и эозинофилии и обычно повышают антителообразование. В клинических исследованиях повышенная экспрессия ИЛ-4 и ИЛ-5 наблюдается у больных бронхиальной астмой. У пациентов с целиакией выделены Th1-клетки с преобладанием ИФН- γ . Быстрое повышение его уровня также отмечается у больных целиакией после провокации глютеном, но не сопровождается повышением ИЛ-4 и ИЛ-10.

Трансформирующий фактор роста 3 (ТФР 3) является важным цитокином, который опосредует активную супрессию против перорально поступающих антигенов. Он выделяется регуляторными T-клетками (Th3) и макрофагами. Показано, что у пациентов с рассеянным склерозом прием миелинового базисного белка (МББ) несколько уменьшает активность заболевания. Среди лимфоцитов крови, выделенных от этих пациентов, с высокой частотой обнаруживаются МББ-специфические T-клетки, которые секретуют ТФР 3. Во многих исследованиях описано участие T-клеточного ответа на пищу. В большинстве исследований изучали T-клетки крови, а не кишечные T-клетки, и получили доказательства того, что в крови у больных с аллергией преобладают Th2-клетки.

Иммунологические механизмы пищевой толерантности/интолерантности хорошо изучены у трансгенных мышей на примере овальбумин-специфических (ОВА) T-клеточных рецепторов (ТКР). Пероральное назначение ОВА индуцирует толерантность у этих мышей. Кормление меньшими дозами ОВА вызывает активную супрессию посредством индукции ТФР 3, ИЛ-4 и ИЛ-10-продуцирующих T-клеток. При более высоких дозах развивается клональная аллергия в результате апоптоза Th1- и Th2-клеток, хотя ТФР 3-продуцирующие Th3-клетки остаются интактными. ИФН- γ -продуцирующие клетки также обнаруживаются в пейеровых бляшках, однако это носит транзитный характер. После кормления высокой дозой ОВА системное назначение анти-ИЛ-12-антител ингибирует продукцию ИФН- γ и усиливает выработку ТФР3 в пейеровых бляшках. Для этой продукции ТФР 3 не требуется



С.В. Зайков

ИЛ-4, однако он может усиливать образование ТФР3. Кроме того, назначение ОВА с анти-ИЛ-12-антителами индуцирует Fas-опосредованный апоптоз антигенспецифических T-клеток в локальной и системной лимфоидной ткани. Эти исследования показывают, что перорально назначаемые пищевые антигены могут вызывать продукцию ТФР3 T-клетками, которые активно подавляют иммунную реакцию, и ингибировать антигенспецифический Th1-клеточный ответ в пейеровых бляшках. Высокие дозы антигена также индуцируют толерантность за счет клонального удаления антигенспецифических T-клеток посредством их Fas-опосредованного апоптоза. Эти механизмы регулируются с участием ИЛ-12 и ИФН- γ .

Для антигенспецифической T-клеточной активации требуется вовлечение ТКР с антиген/ГКГС-комплексом при участии соответствующих молекул-костимуляторов. К наиболее характерным молекулам-костимуляторам относятся CD28/CTLA4 на T-клетках и их лиганды, CD80(B 7-1)/CD86 (B7-2) на антигенпрезентирующих клетках. Активация рецепторов T-клеток в отсутствие костимуляции приводит к толерантности и анергии T-клеток. Поскольку кишечные эпителиальные клетки экспрессируют ГКГС-молекулы II класса на своей поверхности, но в нормальном состоянии не экспрессируют костимулирующие молекулы, то отсутствие последних на поверхности эпителиальных клеток может отчасти объяснить отсутствие ответа T-клеток на пищевые вещества в эпителиальном слое.

Этиология, патогенез и классификация ПН и ПА

Суммируя многочисленные мнения, можно выделить непереносимость пищи, связанную с:

- иммунологическими механизмами – истинная ПА;
- гистаминолиберирующими и другими свойствами некоторых пищевых продуктов и пищевых примесей, химических добавок и т.д.;
- дефицитом определенных пищеварительных ферментов;
- психогенными факторами;
- прочими, в том числе и неизученными факторами.

Пищевую ГЧ можно классифицировать и таким образом:

- субинтоксикации или интоксикации пищевыми добавками, природными компонентами или микроорганизмами;
- непереносимость пищи, обусловленная особенностями обмена веществ;
- аллергические реакции, опосредованные иммуноглобулинами (Ig) и сенсibilizированными T-лимфоцитами;
- псевдоаллергические реакции;
- психологические реакции на пищевые продукты.

В странах Европы для разграничения нежелательных реакций на пищевые продукты чаще используют классификацию Европейской

Таблица 1. Некоторые заболевания, в развитии которых пищевая непереносимость имеет большое значение

У взрослых		У детей
<ul style="list-style-type: none"> • Гастриты • Мальабсорбция (синдром недостаточности всасывания питательных веществ в тонкой кишке) • Целиакия (глютен-зависимая энтропатия) • Синдром раздраженного кишечника • Депрессия • Энурез • Бронхиты • Головные боли • Экзема • Артриты • Эпилептиформные припадки • Фибромиалгия 	<ul style="list-style-type: none"> • Муковисцидоз • Инсулинозависимый диабет • Железодефицитная анемия • Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) • Проблемы контроля веса • Отеки, задержка жидкости • Бронхиальная астма • Повышенная возбудимость • Несезонный аллергический ринит • Болезнь Бехтерева • Синдром хронического переутомления (усталости) • Нарушения сна (бессонница, остановка дыхания во сне, храп) 	<ul style="list-style-type: none"> • Аутизм • Артриты • Астма • Целиакия (глютен-зависимая энтропатия) • Запоры • Муковисцидоз • Диарея • Необъяснимый дистресс у младенцев • Зедаржка развития • Гастриты • Головные боли • Нарушение сна • Заболевания среднего уха (острое воспаление среднего уха, серозный отит) • Синдром гиперактивности и дефицита внимания

академии аллергии и клинической иммунологии ЕААСІ (2001), которая приведена на рисунке. В данной классификации основной упор делается на разделение подобных реакций на нетоксические и токсические. Первые из них, в свою очередь, могут быть обусловлены разнообразными иммунными механизмами, что и является в нашем понимании истинной ПА, а также неиммунными (физиологические, фармакологические, ферментные, например непереносимость коровьего молока вследствие лактазной недостаточности) и вовсе неопределенными механизмами развития. Токсические реакции возникают после употребления пищевых продуктов, содержащих в виде примесей токсические вещества. Так, в пище могут присутствовать: а) натуральные токсины (грибы, фрукты и их косточки, ягоды могут содержать цианиды); б) токсины, образующиеся в процессе приготовления пищи (недоверенные бобы содержат гематоглинин, а компот из вишни с косточками – цианиды); в) токсины, полученные при загрязнении пищи (афлатоксин плесени содержат сыры, хлебные злаки, крупы, соя, а токсины морских водорослей – рыба, ракообразные, моллюски); г) пищевые добавки, содержащие нитраты, нитриты, сульфиты и пр.

Основными этиологическими факторами развития ПН и ПА являются пищевые продукты и другие компоненты пищевого рациона человека. Наиболее хорошо изучены этиологические факторы ПА. Указанное состояние может возникать после употребления практически любого пищевого продукта, но при этом существуют продукты с более высокими и более низкими сенсибилизирующими свойствами. Так, наиболее часто встречающиеся в рационе жителя Украины пищевые продукты, по мнению О.И. Ласицы, В.В. Бережного, в зависимости от потенциальной способности вызывать развитие ПА можно разделить таким образом:

- **высокоаллергенные продукты** – коровье молоко, рыба, яйцо, куриное мясо, земляника, малина, клубника, черная смородина, ежевика, виноград, ананас, дыня, хурма, гранат, цитрусовые, шоколад, кофе, какао, орехи, мед, грибы, горчица, томаты, морковь, свекла, пшеница, рожь;
 - **среднеаллергенные продукты** – свинина, индюшатина, крольчатина, картофель, горох, персики, абрикосы, красная смородина, бананы, перец зеленый, кукуруза, гречка, клюкка, рис;
 - **слабоаллергенные продукты** – конина, баранина, кабачки, патиссоны, редька, тыква, зеленые и желтые яблоки, белые черешня и смородина, крыжовник, слива, миндаль, зеленые огурцы.
- Исходя из данных исследований, наиболее распространенными пищевыми аллергенами являются:
- животные белки: яйцо, молоко, рыба, морские продукты и др.;
 - крестоцветные: горчица, капуста (белокочанная, цветная, брюссельская), репа, редька, хрен и др.;

- сложноцветные: салат, цикорий, артишок, подсолнечник, земляная груша (топинамбур) и др.;
- бобовые: фасоль, соя, чечевица, горох, арахис и др.;
- злаки: пшеница, рожь, ячмень, овес, рис, тростник, бамбук, кукуруза и др.;
- тыквенные: тыква, огурец, дыня, арбуз, кабачки и др.;
- гречишные: гречиха, ревень и др.;
- маревые: свекла, шпинат и др.;
- вересковые: клюкка, брусника, черника и др.;
- пасленовые: картофель, томаты, баклажаны, красный и зеленый перец и др.;
- розоцветные: груша, яблоко, слива, персик, абрикос, клубника, земляника, миндаль и др.;
- лилейные: спаржа и др.;
- зонтичные: укроп, петрушка, сельдерей, и др.

Однако нередко развитие ПН и ПА вызывают продукты, содержащие много гистамина (один из основных медиаторов аллергических реакций при ПА), и вещества, способствующие его более легкому высвобождению в организме (гистаминолибераторы). К таким пищевым продуктам относятся:

- маринованная сельдь, клубника, шпинат, земляника, арахис, дикая утка, пивные дрожжи, свежемороженая рыба, мясо, томаты, шоколад, консервы, кислая капуста, сырокопченые колбасы, ферментированные сыры, майонез, уксус, томаты, шоколад, вино, ветчина и др.

Схожая ситуация возникает и при избыточном поступлении в организм тирамина (пивные дрожжи, ферментированные сыры, маринованная сельдь, цитрусовые), при его избыточном синтезе кишечной флорой или недостаточном разрушении. Алкоголь также способен вызывать неаллергическую пищевую ГЧ за счет вазодилатации, приводящей к более быстрому всасыванию различных пищевых веществ через слизистую оболочку пищеварительного канала, а также гистаминолиберирующих свойств. Бананы содержат много серотонина, также служащего медиатором аллергических и псевдоаллергических реакций. В составе сыров, шоколада, какао имеется фенилэтиламин, являющийся начальным соединением для некоторых природных нейромедиаторов. Такие биогенные амины, как серотонин, тирамин, фенилэтиламин, могут вызывать развитие мигрени.

Нередко причиной ПН становятся не сами продукты, а различные химические добавки, применяющиеся для улучшения вкуса, запаха, цвета, обеспечивающие длительность хранения. Необходимо подчеркнуть, что контроль за использованием сотен наименований пищевых красителей, ароматизаторов, эмульгаторов, антиоксидантов, консервантов в нашей стране явно недостаточен, вследствие чего их потребители расплачиваются не только ростом частоты истинных и ложных аллергических реакций, но и развитием воспалительных, аутоиммунных, опухолевых заболеваний. При этом механизм действия пищевых

Этиологический фактор (пыльца)	Возможные перекрестные аллергические реакции		
	Пыльца, листья и стебли растений	Растительные пищевые продукты	Лекарственные растения (фитопрепараты)
Береза	Лещина, ольха, яблоня	Яблоки, черешня, персики, сливы, орехи* (фундук), морковь, сельдерей, картофель, помидоры, огурцы, лук, киви	Березовый лист (почки), ольховые шишки
Злаки		Пищевые злаки (овес, пшеница, ячмень и др.), щавель	
Полынь	Георгин, ромашка, одуванчик, подсолнечник	Цитрусовые, подсолнечное семя (масло, халва), цикорий, мед	Полынь, ромашка, календула, мать-и-мачеха, девясил, череда
Лебеда	Свекла, шпинат		
Амброзия	Подсолнечник, одуванчик	Дыня, бананы, подсолнечное семя	

*Перекрестная реакция на арахис наблюдается крайне редко, так как он относится к семейству бобовых.

примесей и добавок может быть различным. Так, возможно возникновение псевдоаллергических реакций в связи с гистаминолиберацией. Тартразин и ацетилсалициловая кислота нарушают метаболизм арахидоновой кислоты в сторону преимущественного образования лейкотриенов, вызывающих бронхоспазм, гиперсекрецию слизи, повышение сосудистой проницаемости, уменьшение коронарного кровотока. Ряд пищевых добавок способны активировать комплемент по альтернативному пути, в результате чего продукты активации комплемента оказывают эффект медиаторов аллергии. Пищевые добавки могут также ингибировать ферментную активность моноаминоксидазы, разрушающей гистамин.

Структура ПА и ПН у детей и у взрослых различна. Так, у детей ПА часто бывает первым проявлением атопической болезни, а у взрослых она нередко связана с сенсибилизацией к другим аллергенам, особенно ингаляционным. Самыми распространенными пищевыми аллергенами у детей являются коровье молоко, куриные яйца (желток), рыба и бобовые. Часто в детском возрасте встречается сенсибилизация к глютену или изолированно к пшенице, белкам банана и риса. У 76% детей имеет место множественная ГЧ. Сенсибилизация к гречке, картофелю, сое, бобовым и кукурузе отмечается реже. У взрослых же преобладает аллергия к арахису и древесным орехам (фундук и др.). Высока роль перекрестной аллергии к фруктам и овощам. ГЧ к аллергенам молока и яиц регистрируют реже, причем более характерна аллергия к яичному белку. Нередки случаи ПА к рыбе, ракообразным и моллюскам, иногда возникают тяжелые реакции на говядину и свинину. Возможны тяжелые реакции при употреблении зерновых продуктов, зараженных клещами, поскольку у взрослых пациентов с ПА часто наблюдается сенсибилизация к аллергенам клещей домашней пыли и тараканов.

Одной из серьезных проблем ПА является наличие перекрестной аллергии между пищевыми и другими группами аллергенов. Особенно часто такие реакции развиваются между пищевыми и пыльцевыми аллергенами (табл. 2). Возможно также возникновение перекрестных реакций между пищевыми и бытовыми аллергенами. Так, при наличии ГЧ к аллергенам креветок, крабов, лобстеров, лангустов, съедобных устриц и улиток возможно формирование перекрестной сенсибилизации к аллергенам тараканов, дафний и клещей домашней пыли. ГЧ к свинине и говядине может сочетаться с аллергией к эпителию кошки, а сенсибилизация к конине нередко сопровождается и ГЧ к мясу кролика.

Важное практическое значение в клинике имеет учет вероятности развития перекрестных аллергических реакций на сывороточные и другие лекарственные препараты, полученные от животных, к мясу которых возникла аллергия. Например, при аллергии к конине возможны аллергические реакции на введенные противодифтерийной сыворотки, в состав которой входит лошадиная сыворотка.

Также при аллергии к мясу животных в ряде случаев развиваются аллергические реакции на ферментные препараты, полученные из поджелудочной железы и слизистых оболочек кишечника крупного рогатого скота, свиней и др. Возможны перекрестные реакции между коровьим, козьим и овечьим молоком. ГЧ к белкам козьего молока может возникнуть у больных с сенсибилизацией к конскому волосу или перхоти лошади. Существует также умеренно выраженная перекрестная реакция на мясо курицы, гуся, голубя, индюшки, перепела при сенсибилизации к сыворотке крови говядины, лошади, мыши, крысы, собаки, кошки, кролика. Перекрестные реакции возможны среди разных видов рыбы. Ряд агентов пищевого происхождения используются в косметологии (блески, изготовленные из рыбьей чешуи, помада, кремы), медицине (основы для мазей), что также следует учитывать при их применении пациентами с ПА.

Клинические проявления ПА разнообразны по форме, локализации, степени тяжести и прогнозу, но при этом ни один из развившихся симптомов не является специфическим. Условно можно выделить системные (анафилактический шок, синдром внезапной смерти младенцев) и местные (локальные) их проявления. Структура клинических проявлений ПА выглядит следующим образом:

- поражение слизистых оболочек пищеварительного тракта – 30-42%;
 - диспептические явления – 18-25%;
 - кожные изменения – 40-60%;
 - респираторные проявления – 3-7%;
 - висцеральные поражения – 1-4%;
 - гемопатии – 1-2%;
 - анафилактические реакции – 0,5-1,5%.
- Среди локальных клинических проявлений ПА можно выделить:
- желудочно-кишечные (гингивит, стоматит, глоссит, эзофагит, гастрит, энтероколит, дискинезия желчевыводящих путей, холецистит);
 - кожные (крапивница, ангионевротический отек Квинке, атопический дерматит);
 - респираторные (аллергический ринит, синусит, бронхиальная астма, экзогенный аллергический альвеолит);
 - редкие проявления (гранулоцитопатия, тромбоцитопения, мигрень, болезнь Меньера, лихорадка, неврит, нефрит, аритмии, депрессии).

Клинические проявления IgE-опосредованных заболеваний желудочно-кишечного тракта обычно встречаются в комплексе с поражением кожи и манифестируют в виде различных симптомов (рвота, тошнота, боль, диарея). К не-IgE-опосредуемым реакциям на пищевые продукты относятся энтероколит, индуцированный пищевыми белками; проктит/проктоколит, индуцированный пищевыми белками у детей раннего возраста; энтеропатия, индуцированная пищевыми белками, и целиакия. В патогенезе

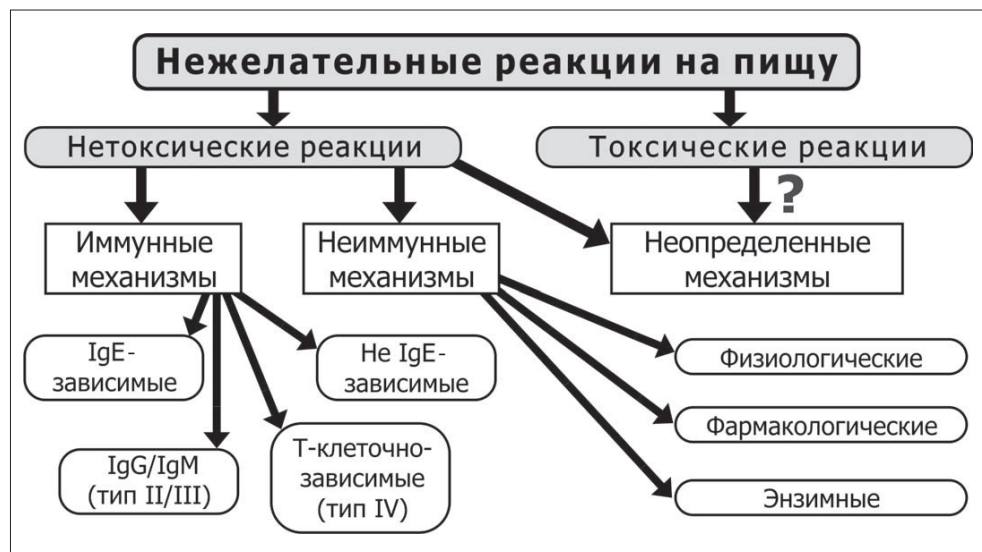


Рис. Классификация нежелательных реакций на пищу (ЕААСІ, 2001)

Продолжение на стр. 60.

С.В. Зайков, д.м.н., профессор, А.Е. Богомолов, к.м.н.,
Винницький національний медичний університет ім. Н.І. Пирогова

Пищевая непереносимость и пищевая аллергия

Продолжение. Начало на стр. 58.

эозинофильного эзофагита и эозинофильного гастроэнтерита предполагается роль IgE- и не-IgE-опосредуемых реакций на пищевые продукты.

Оральным аллергическим синдромом могут страдать как дети, так и взрослые. При нем симптомы ограничены поражением oroфарингеальной области и проявляются зудом, чувством дискомфорта, ангиоотеком губ, языка, неба. Симптомы, как правило, возникают в течение нескольких минут после контакта с соответствующими продуктами и обычно недолгительны. Существует мнение, что оральная аллергический синдром распространен в большей степени у взрослых. Вместе с тем, вероятно, варьирует не столько частота наличия орофарингеального аллергического синдрома, сколько спектр ГЧ к пищевым аллергенам. Так, у детей заболевание преимущественно ассоциировано с аллергенами яйца, рыбы, орехов, бобовых. У взрослых наряду с перечисленными продуктами значение приобретают овощи и фрукты. Важным аспектом данной нозологии у детей старшего возраста является наличие перекрестной IgE-опосредованной ГЧ к пыльце и пищевым продуктам (яблокам, лесным орехам, сельдерею, моркови с березой; вишне, абрикосам, сливе, персику с бразильским орехом).

Реакции немедленной ГЧ в желудочно-кишечном тракте могут проявляться в любом возрасте и развиваются в течение от нескольких минут до двух часов после употребления продукта-аллергена. Временные рамки являются ключевыми для диагностики IgE-опосредованной ГЧ. К наиболее выраженным симптомам относятся рвота, тошнота, колики, абдоминальные боли, диарея. Изолированные IgE-опосредованные симптомы поражения желудочно-кишечного тракта редки. Характерным представляется сочетание дерматологических и желудочно-кишечных проявлений, связанных с атопической ГЧ. Рвота — наиболее характерный симптом, но она может быть менее выражена при длительной экспозиции аллергена. В этом случае ведущими признаками являются потеря аппетита, снижение веса, абдоминальные боли. Необходимо подчеркнуть, что значение количества перорально вводимого аллергена в развитии различных дискинетических нарушений желудочно-кишечного тракта доказано в эксперименте.

Среди проявлений IgE-опосредованной ГЧ необходимо отметить синдром, заключающийся в сочетании запора и сенсибилизации к коровьему молоку. При тщательной оценке выявляется, что большинство пациентов с этим заболеванием имеют проктит. Кроме того, согласно наблюдениям автора причиной запора при ПА может быть анальный зуд. В этом случае ребенок сдерживает дефекацию, а запор приобретает привычный характер. Запоры уменьшаются после отмены молочных продуктов.

Симптомы энтероколита, индуцированного пищевыми белками, включают рвоту и профузную диарею с развитием тяжелого шокоподобного состояния. Большинство больных с энтероколитом, индуцированным пищевыми белками, составляют дети первых дней — месяцев жизни. Так, Powell G. описал случаи персистирующей рвоты и диареи у 9 детей в возрасте 4-27 дней, находящихся на вскармливании смесями на основе коровьего молока. Перевод их на диету на основе соевых смесей сопровождался транзиторным улучшением с возобновлением симптомов приблизительно через 7 дней. Обычно заболевание исчезает к двум годам, но иногда может персистировать и в старшем возрасте. Установлено, что у всех детей раннего возраста,

страдавших энтероколитом, индуцированным пищевыми белками, кожные прик-тесты и специфические IgE (RAST) к релевантным аллергенам (коровье молоко или соя) были негативными. В отличие от IgE-опосредованных реакций симптомами энтероколита, индуцированного пищевыми белками, возникают спустя 1-10 ч после употребления соответствующего продукта. Заболевание обычно начинается с рвоты через 2-4 ч после приема пищи, за которой следует диарея. Симптомы исчезают в течение 72 ч после элиминации аллергена, однако могут сохраняться и более длительно в связи с развитием вторичной дисахаридазной недостаточности. Чаще всего энтероколит у детей первого года жизни вызывают коровье молоко и соя. У детей старшего возраста провоцирующими факторами обычно являются яйцо, пшеница, рис, кукуруза и горох.

ПА — наиболее распространенная причина ректальных кровотечений у детей раннего возраста. Проктит, индуцированный пищевыми белками, обнаруживается у детей первых месяцев жизни и проявляется появлением примеси крови в кале на фоне хорошего самочувствия. Средний возраст постановки диагноза — приблизительно 60 дней, однако обычно кровотечение наблюдается в течение нескольких недель до установления правильного диагноза. Потери крови, как правило, небольшие. Наиболее частыми триггерами являются смеси на основе сои и коровьего молока. Синдром может развиваться и у детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании. Элиминация из диеты сои и коровьего молока приводит к прекращению явного кровотечения в течение 72 ч. Длительность продолжения скрытого кровотечения неизвестна. В случае развития заболевания на фоне употребления гидролизированных смесей возможен эффект от использования аминокислотных смесей.

Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками, проявляется у детей раннего возраста и ассоциируется с диареей, рвотой и недостаточным набором веса. При биопсии кишечника обнаруживается атрофия ворсинок, клеточная инфильтрация, что приводит к нарушению абсорбции и потере белка, а в итоге — к отекам у части больных. Анемия при этом не выражена. ГЧ к молоку наиболее распространена, но может сочетаться с сенсибилизацией к сое, яйцу, пшенице и другим продуктам. Кровопотеря быстро исчезает после элиминации белков коровьего молока. Большинство больных становятся толерантными к молоку при достижении 1-3-летнего возраста. Имеются отдельные сообщения о данном заболевании и у детей старшего возраста.

Целиакия представляет собой энтеропатию, индуцированную пищевым белком, содержащим глиадин, который имеется в пшенице, овсе, рисе, ячмене. Диагноз документируется типичными гистологическими находками (атрофия ворсинок и клеточные инфильтраты), которые нивелируются при элиминации глиадина из диеты. Гастроинтестинальные симптомы включают потерю веса, хроническую диарею, стеаторею. Возможно развитие оральных язв.

Эозинофильный гастроэнтерит может поражать лиц всех возрастов и проявляется абдоминальными болями, диареей, потерей веса, меленой и т.д. В биоптате слизистой оболочки желудка и кишечника выявляется эозинофильная инфильтрация. Возможна эозинофилия в периферической крови. Необходимо помнить, что и при ряде других состояний (паразитарные инфекции, воспалительные заболевания кишечника) эозинофилы могут быть обнаружены в желудочно-кишечном тракте, что требует их исключения.

Эозинофильный эзофагит развивается у детей и взрослых. Его проявления аналогичны манифестации гастроэзофагеального рефлюкса, но пациенты не отвечают на антирефлюксную терапию. Рвота и абдоминальные боли — наиболее частые симптомы. Кроме того, возможны анемия (вследствие скрытого кровотечения), потеря веса, ахалазия. Необходимо подчеркнуть, что не исключено и развитие других симптомов. Так, Vitellas K. et al. сообщили о 13 больных с эозинофильным эзофагитом, у которых отмечались дисфагия (12/13), аллергические симптомы (10/13), эозинофилия в периферической крови (12/13), стриктуры проксимального отдела пищевода (10/13) и положительный ответ на кортикостероидную терапию, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса. В ряде исследований было установлено, что эозинофильный эзофагит может иметь место и в детском возрасте. Kelly K. et al. обследовали 23 детей с классическими симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, которые не исчезали на фоне стандартной терапии. Количество эозинофилов в биоптате было увеличено по сравнению с детьми, имевшими обычный гастроэзофагеальный рефлюкс. При открытых провокационных пробах молоко индуцировало симптомы у 7 детей, соя — у 4, пшеница — у 2, арахис — у 2, яйцо — у одного ребенка. Таким образом, ПА, вероятно, играет определенную роль в патогенезе эозинофильного эзофагита у детей.

Легкие являются одним из шокowych органов, которые поражаются при ПА. Вместе с тем эти заболевания выявляются значительно реже по сравнению с болезнями кожи и желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто встречающейся клинической манифестацией легочной патологии при ПА являются бронхиальная астма и аллергический ринит, ассоциированные с IgE-опосредованными реакциями. Изолированные назальные и бронхальные реакции на пищевые продукты отмечаются достаточно редко. Более характерно их вовлечение в реакции, связанные с ПА при наличии атопического поражения кожи и желудочно-кишечного тракта. Частота респираторных симптомов, подтвержденных провокационным тестированием с аллергенами, составляет от 6 до 25% и максимальна у детей с атопическим дерматитом и астмой. Большинство бронхоспастических реакций к пищевым продуктам обусловлены присутствием специфических IgE. Среди широкого спектра пищевых продуктов, способных индуцировать бронхоспазм, особое внимание необходимо уделить арахису, лесному ореху. При этом подобные реакции могут возникать при прямой ингаляции аэрозоля, содержащего пищевые аллергены. Они обычно наблюдаются у больных с аллергией к рыбе, морепродуктам, яйцу при условиях их приготвления в ограниченном пространстве. Необходимо отметить, что заложенность носа у детей первого года жизни, часто связываемая с употреблением коровьего молока, выявляется при проведении провокационного тестирования с данным продуктом менее чем у 0,2% обследованных. Вместе с тем первичный путь экспозиции пищевых аллергенов, которые вызывают бронхиальную астму, — пероральный, а не ингаляционный.

Синдром Гейнера развивается у детей первых месяцев жизни и характеризуется не-IgE-опосредованной иммунной реакцией к белкам коровьего молока. Клинически он проявляется свистящим дыханием, одышкой, кашлем, периодически возникающими инфильтратами в легких, легочным гемосидерозом, анемией, рецидивирующими пневмониями, задержкой роста. Возможны риниты, формирование легочного сердца, рецидивирующие отиты, а также появление различных признаков поражения желудочно-кишечного тракта. Преципитирующие антитела класса G к коровьему молоку обнаружены у больных с данной патологией. Симптомы уменьшаются

при исключении коровьего молока и рецидивуют при повторном его введении в диету.

К наиболее тяжелым и, к счастью, наиболее редким проявлениям ПА относится анафилаксия. В США пищевые продукты вызывают ее развитие со смертельным исходом приблизительно у 100 человек в год. Необходимо подчеркнуть, что ПА — наиболее частая причина негоспитальной анафилаксии. По данным авторов, из 544 детей с подтвержденной пищевой ГЧ анафилаксия являлась частью их клинических проявлений у 27 (4,9%) пациентов. Наиболее распространенными причинными факторами анафилаксии, индуцированной пищевыми продуктами и подтвержденной двойной слепой плацебо-контролируемой провокацией, являются яйца, коровье молоко, арахис, соя, рыба, морепродукты и различные орехи. Причем наиболее «опасными» продуктами, вызывающими летальную или тяжелую анафилаксию, являются арахис и древесные орехи (лесной орех, грецкий орех, кешью, фисташки, миндаль), а также морепродукты (моллюски, крабы, лобстеры, устрицы). Патофизиология анафилаксии понята не до конца, и ее связывают с массивным высвобождением медиаторов аллергической реакции. Клинические проявления анафилаксии, вызванной пищевыми продуктами, включают отек гортани, крапивницу, ангиоотек, стридор, бронхообструкцию, одышку, рвоту, абдоминальные боли, гипотензию, за грудиные боли, сердечную аритмию и т.д. К ее развитию предрасполагает ряд факторов:

- наличие в анамнезе личной и наследственной отягощенности по атопическим заболеваниям (в особенности бронхиальной астмой);
- максимальный риск в первые 2 года жизни (затем он снижается);
- диета, содержащая наиболее распространенные аллергены в течение первого года жизни, вероятно, способствует формированию сенсибилизации;
- особенности национальной кухни, определяющие спектр пищевых продуктов, к которым развивается ГЧ.

Анафилаксия к пищевым продуктам может являться одной из причин синдрома внезапной смерти. При этом аллергия к белкам коровьего молока, видимо, играет определенную роль в развитии данного синдрома у детей первых месяцев жизни. Приблизительно треть больных с анафилаксией к пищевым продуктам имеют двухфазную реакцию, у 1/4 пациентов отмечаются пролонгированные (до 3 недель) симптомы. У части больных анафилаксия возникает только в том в случае, если физической нагрузке предшествует употребление определенного продукта, к которому у пациента определяются положительные кожные пробы. Эти продукты (сельдерея, крабы, пшеница) могут быть использованы в пище в течение последних 24 ч.

Кроме истинной ПА, отмечаются и другие виды ПН. Так, ПН, связанная с дефицитом пищеварительных ферментов, может проявляться непереносимостью коровьего молока, обусловленной врожденным или приобретенным дефицитом лактазы, разлагающей молочный сахар — лактозу. Чаще такой вид ПН наблюдается среди населения Африки и Азии. Клинически при лактазной недостаточности отмечаются вздутие живота и диарея. Реже встречается дефицит сахаразы, нарушающий ферментацию сахара и проявляющийся диареей. При этом в кале содержится много сахара и выявляется кислая рН-среда. При синдроме целиакии (мальабсорбции) наблюдается дефицит ферментов, необходимых для ферментации и всасывания глютен — белка, содержащегося в зернах пшеницы, риса и других зерновых культурах. Клиника заболевания выражается в упорной диарее. При исключении злаков, содержащих глютен, состояние больных нормализуется. В тяжелых случаях

Таблица 3. Основные клинические проявления истинных и псевдоаллергических реакций на пищевые продукты

Клинические проявления	Пищевая аллергия	Псевдоаллергическая реакция
Системные реакции	Анафилактический шок	Анафилактоидный шок
Желудочно-кишечные проявления	Колики Анорексия Расстройства стула Аллергический энтероколит	Рвота Колики Анорексия Расстройства стула
Кожные проявления	Крапивница (70-30%) Аллергический дерматит (периоральный, перианальный) (20-40%)	Крапивница (20-35%) Неаллергический дерматит (40-50%) Папулезные, макулезные и другие высыпания (20-30%) Строфулюс
Респираторные проявления	Аллергический ринит Пищевая бронхиальная астма	Заложенность носа Бронхоспазм (особенно при употреблении продуктов, содержащих тартазин)
Редкие клинические проявления	Аллергическая гранулоцитопения Аллергическая тромбоцитопения Мигрень Развитие депрессии Нарушение сердечного ритма Синдром Меньера	Мигрень Синдром Меньера Развитие депрессии

синдрома целиакии при биопсии слизистой кишечника определяется атрофия кишечных ворсинок. В крови при этом обнаруживаются антитела класса IgG к глиадину, который является компонентом глютена.

Непереносимость пищи, обусловленная психическими заболеваниями, встречается довольно часто. Такие больные предъявляют жалобы на чувство дискомфорта, головную боль, слабость, тошноту, рвоту, начинают избегать употребления многих продуктов. При исключении жизнеобеспечивающих продуктов может развиваться железодефицитная анемия, снижаться уровень протеинов в крови. Нервная анорексия (изменение пищевого поведения) может наблюдаться в комплексе с нарушением адаптации, диссоциативных (истерических), тревожных и депрессивных расстройств и требует обязательной консультации психиатра.

При патологии желудочно-кишечного тракта часто отмечаются псевдоаллергические реакции. В связи с нарушением строения и функции слизистой оболочки кишечника, которые приводят к большей, чем обычно, доступности тучных клеток для экзогенных гистаминолибераторов (земляника, рыба, пищевые добавки и др.), могут возникать реакции, клинически напоминающие аллергические, но при обследовании пациентов уровень аллергических антител класса IgE оказывается в пределах нормы. При этом состоянии наблюдается готовность многочисленных тучных клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и за его пределами отвечать на неспецифические (в данном случае пищевые) раздражители выбросом биологически активных веществ. Этим объясняется частое появление на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта рецидивирующей крапивницы и отека Квинке при отсутствии отягощенного аллергологического анамнеза. Псевдоаллергические реакции развиваются и при снижении активности гистаминазы и других механизмов дезактивации биологически активных веществ. В таблице 3 в сравнительном аспекте приведены основные клинические проявления ПА и псевдоаллергических реакций на пищевые продукты. Как видно из представленных данных, действительно, отмечается значительное сходство клинических проявлений этих двух видов ПН, что требует проведения специфического аллергологического обследования с целью их разграничения.

Подходы к диагностике ПН и ПА во многом сходны, но часто она сопряжена со значительными сложностями ввиду отсутствия единых методических подходов, унифицированных методов выявления ПН, которые позволяют определить многообразие механизмов, принимающих участие в развитии ГЧ к пищевым продуктам. В большей степени отработана технология диагностики ПА. Она, как и при других аллергических заболеваниях, включает:

- сбор аллергологического анамнеза (жалобы пациента, анамнез болезни и жизни, учет отягощенной наследственности по атопии, пищевой и фармакологический анамнез);
- оценку клинических симптомов (абдоминальные, кожные, респираторные синдромы и др.);
- проведение кожного тестирования (прик-тест с пищевыми аллергенами при IgE-зависимых реакциях);
- проведение других элиминационных и/или провокационных тестов с пищевыми аллергенами;
- лабораторные методы исследования (эозинофилия крови, повышение общего и специфического IgE, данные радиоаллергосорбентного теста, иммунотермометрии, иммуноферментного, хемилюминесцентного анализа с пищевыми аллергенами).

Сбор аллергологического анамнеза при ПА требует особой тщательности, труда и опыта, однако часто не позволяет с достаточной точностью оценить характер ПН. При сборе пищевого анамнеза следует обращать особое внимание на сроки развития реакции после приема пищи, особенности клинических симптомов, длительность реакции, изменения в состоянии пациента после отмены «виновного» пищевого аллергена, эффективность медикаментозной терапии и т.д. Данные пищевого анамнеза обязательно следует сопоставить с пищевым дневником, который должны вести больные с ПА. При сборе анамнеза врач обязан не только выявить ПА и другие аллергические заболевания, но и диагностировать иные соматические состояния, способные привести к формированию ПН и ПА, повлиять на характер течения и прогноз основного заболевания.

Кожные тесты с пищевыми аллергенами являются обязательными методами диагностики ПА. Однако следует учитывать, что они

информативны лишь при истинной ПА с IgE-опосредованным механизмом. При ПА, обусловленной другими механизмами, результаты кожного тестирования будут отрицательными. Информативность внутрикожных тестов при ПА, протекающей по замедленному типу, дискутабельна. В связи с этим наличие отрицательных результатов кожного тестирования с пищевыми аллергенами не означает отсутствия ПА и требует применения других, прежде всего провокационных методов аллергологической диагностики.

По многочисленным данным, провокационные тесты относятся к наиболее достоверным методам диагностики ПА. Однако с учетом их возможных последствий тестирование необходимо проводить в стационарных условиях или в амбулаторных на базе многопрофильного стационара с отделением интенсивной терапии. Для диагностики ПА часто используют оральный провокационный тест. За 2 недели до его выполнения назначается элиминационная диета с исключением предполагаемых пищевых аллергенов. Оральный провокационный тест проводится утром, натощак, на фоне удовлетворительного состояния пациента. В качестве пищевых аллергенов могут применяться сухие или лиофилизированные пищевые продукты. Предполагаемый пищевой аллерген в количестве 8 мг помещают в капсулу, дают проглотить пациенту и на протяжении 24 ч оценивают состояние больного. Если в течение суток симптомы ПА не развиваются, то дозу пищевого аллергена увеличивают до 20 мг. Далее тест повторяют через сутки, каждый раз удваивая дозу вводимого пищевого аллергена, пока не доведут ее до 8000 мг, что соответствует 100 г исходного пищевого продукта. При отрицательном результате последнего этапа обследования предполагаемый пищевой продукт аллергеном уже не считается. Маленьким детям пищевой аллерген может быть добавлен в питание, а испытания проводят с его дозами от 8 до 2000 мг. Следует отметить, что при ПА клинические симптомы ПН (кожная сыпь, снижение показателей функции внешнего дыхания на 15% и более, гастроинтестинальные симптомы и др.) возникают, как правило, через 2-12 ч после приема пищевого аллергена. Провокационные тесты не выполняют с пищевыми аллергенами, способными согласно данным анамнеза пациента вызвать у него развитие системных реакций.

Наиболее информативным при ПА считается двойной слепой провокационный тест с использованием плацебо. Его также проводят натощак после 1-2-недельной элиминационной диеты. Подозреваемый пищевой продукт или плацебо в лиофилизированной форме помещают в капсулу в стартовой дозе 125-500 мг и дают проглотить больному. Ни врач, ни пациент не знают содержимого

капсулы. До тестирования и на фоне выполнения теста фиксируют состояние больного. Каждые 15-60 мин дозу вводимого пищевого продукта удваивают, доведя ее до 10 г. Если после приема этой дозы состояние испытуемого не изменяется, то тест считается отрицательным.

Такие описанные в литературе тесты, как реакции лейкоцитолитиза, альтерации лейкоцитов, бластной трансформации лимфоцитов, иммунного прилипания, лейкопенический и тромбоцитопенический тесты, для диагностики ПА не используют ввиду их невысокой информативности. Информативность и надежность тестов агглютинации, преципитации, реакции пассивной гемагглютинации для диагностики ПА дискутабельны, в связи с чем их применяют редко. Определенное клиническое значение имеет выявление в периферической крови больных, страдающих ПА, эозинофилии, характерно также наличие эозинофилов в копрограмме. К наиболее информативным тестам, позволяющим диагностировать ПА, относятся радиоаллергосорбентный тест, иммуноферментный анализ, а также тесты с использованием CAP-system, MAST-CLA-system, хемилюминесцентный анализ и др.

К важным дополнительным методам обследования пациентов с ПН в целом и ПА в частности относится эзофагогастродуоденоскопия (в том числе с биопсией слизистой оболочки тонкой кишки), которая позволяет исключить другие причины поражения желудочно-кишечного тракта и оценить степень повреждения его слизистой оболочки. Диагностическое значение имеют также ультразвуковое исследование органов брюшной полости, исследование кала на яйца гельминтов, оценка состояния микрофлоры кишечника. Цитологическое исследование мазков (отпечатков) со слизистых оболочек (полость носа, конъюнктивы, мочевая и др.) представляет собой доступный тест, позволяющий косвенно уточнить природу возникшей реакции на пищевые продукты (аллергическую, инфекционную или другую).

Дифференциальную диагностику ПА проводят с большим числом различных заболеваний, среди которых необходимо выделить:

- заболевания и аномалии развития желудочно-кишечного тракта;
- психические, метаболические нарушения;
- интоксикации пищевыми продуктами;
- инфекционные поражения желудочно-кишечного тракта;
- недостаточность функции поджелудочной железы;
- целиакия;
- муковисцидоз;
- иммунодефицитные состояния;
- дисахаридная недостаточность;
- побочные эффекты лекарственных средств;
- эндокринная патология;
- синдром раздраженной кишки.

В связи с клиническим сходством ПА и псевдоаллергических реакций возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики между ними (табл. 4).

Суммируя все вышеизложенное, можно утверждать, что ПН и ПА имеют несомненное сходство в клинических проявлениях, а также в большинстве подходов к их диагностике, лечению и профилактике. Непереносимость пищевых продуктов, одним из видов которой является ПА, является важной междисциплинарной проблемой медицины, требующей от врачей различных специальностей знаний механизмов развития, многообразия клинических проявлений, современных подходов к диагностике, лечению и профилактике данного патологического состояния. В последующей нашей публикации мы остановимся подробно на вопросах лечения и профилактики ПА.

Список литературы находится в редакции.



Таблица 4. Дифференциально-диагностические признаки истинных аллергических и псевдоаллергических реакций на пищевые продукты

Признак	Истинные аллергические реакции	Псевдоаллергические реакции
Атопические заболевания в семье	Часто	Редко
Атопические заболевания у самого больного	Часто	Редко
Начало заболевания	Обычно в детском возрасте	Чаще во взрослом возрасте
Количество аллергенов, вызывающих реакцию	Минимальное	Относительно большое
Зависимость между дозой аллергена и выраженностью реакции	Нет	Есть
Выраженная эозинофилия крови, кала	Часто	Редко
Кожные тесты со специфическими пищевыми аллергенами	Обычно положительные	Отрицательные
Уровень общего иммуноглобулина Е в крови	Повышен	В пределах нормы
Специфический иммуноглобулин Е к пищевым аллергенам	Выявляется	Отсутствует