

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ И НЕАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПИЩЕВОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Н.Г. ГОРОВЕНКО, Н.Н. ДЕРКАЧ

Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского

Пищевой аллергией называют вызванную приемом пищевого продукта пищевую гиперчувствительность, в основе которой лежат иммунные механизмы. Пищевая аллергия может быть IgE-зависимой и не-IgE-зависимой. Неаллергическая пищевая гиперчувствительность — любая побочная реакция на пищу, не связанная с иммунным ответом. Последняя может быть результатом фармакологической активности продукта (например, употребление продуктов богатых гистамином, тирамином, гистаминолибераторами), метаболических (например, при лактозной недостаточности) или психологических расстройств [1–3].

Клинические проявления пищевой аллергии и неаллергической пищевой гиперчувствительности могут быть одинаковыми. Но кардинально отличаются причины и механизмы их развития, что требует разного менеджмента для этих пациентов.

В связи с значительным ростом распространенности аллергических заболеваний в целом и пищевой аллергии в частности, этот вопрос является особенно актуальным в наше время. Несмотря на большое желание предоставить право пациентам с аллергией употреблять продукты питания без аллергенов, этого невозможно достичь. Во-первых, особенности структуры стенки тонкого кишечника позволяют всасываться 10% белков (потенциальных антигенов) нерасщепленными. Во-вторых, в натуральных продуктах в современном мире не только не уменьшается количество веществ с аллергенными свойствами, а напротив увеличивается. Последнее обусловлено исчезновением традиционных режимов питания (для Украины является не характерным употребление продуктов длительного хранения), введением в рацион большинства людей новых по антигенному составу продуктов (для Украины это цитрусовые, бананы, киви, арахис, бразильский орех, авокадо и многие другие высокоаллергенные продукты), замена в рационе питания сырых продуктов на продукты, которые прошли кулинарную обработку, и наоборот. В-третьих, появилось огромное количество новых веществ, которые никогда не поступали в пищу или в сырье для пищевой промышленности — растительного (пестициды, гербициды, инсектициды, удобрения, и т.д.) или животного происхождения (пищевые добавки, биостимуляторы, гормоны, антибио-

тики). Отдельного обсуждения требует употребление в пищу генетически модифицированных продуктов, окончательного решения про масштабы возможных позитивных и негативных последствий которых еще нет.

Перечислены далеко не все факторы, которые способствуют попаданию аллергена через гастроинтестинальный тракт. Но даже и они показывают, что для общества остается много нерешенных проблем предотвращения возрастания частоты пищевой аллергии [4].

Согласно международной классификации, принятой Европейской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов в 1999 году, побочные реакции на пищу можно разделить на:

- токсические реакции;
- нетоксические реакции:
 - иммунологические (пищевая аллергия):
 - IgE-зависимые;
 - не-IgE-зависимые (IgG/IgM-обусловленные, T-зависимые);
 - неиммунологические (неаллергическая пищевая гиперчувствительность: в результате ферментопатии, обусловленная повышенной чувствительностью к некоторым веществам, психологическая);
- реакции с неизвестным механизмом развития.

В 2001 году классификация была усовершенствована и рекомендована новая, представленная на рисунке. В соответствии с директивами Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии термин "пищевая гиперчувствительность" объединяет пищевую аллергию и неаллергическую пищевую гиперчувствительность [1–3].

Пищевая аллергия

Эпидемиология

Во многих странах мира от 10 до 30% населения страдают аллергическими заболеваниями, в том числе 1–2% взрослого и 6–8% детского населения имеют пищевую аллергию [1, 5–10].

Известно, что проявления атопии, так называемый "аллергический марш", у генетически предрасположенных лиц начинаются, как правило, в раннем детстве с симптомов пищевой аллергии. Давно было

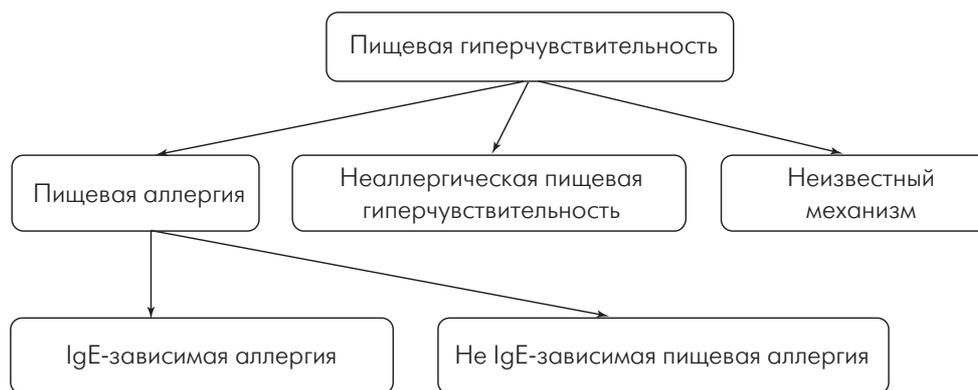


Рис. Классификация пищевой гиперчувствительности (Johansson et al., 2001)

отмечено, что при наличии атопических заболеваний у обоих родителей симптомы атопии возникают у 75% детей. В том случае, если заболевание имеется у одного из родителей, то наследуют атопию 50% детей [11].

У мужчин пищевая аллергия встречается в 2 раза чаще, чем у женщин [12, 13].

По данным зарубежных исследователей, более 28% опрошенных матерей отметили у своих полуторогодовалых детей, по крайней мере, по одному эпизоду пищевой аллергии [14, 15]. Однако проведенный двойной слепой плацебо-контролируемый провокационный тест (ДСПКПТ) показал, что только 8% детей страдают пищевой аллергией в первые 3 года жизни, распространенность ее снижается в течение первой декады жизни [1, 9]. При соблюдении жесткой элиминационной диеты пищевая аллергия к коровьему молоку, яйцам и сое у 80-85% детей к трем годам исчезает [16, 17, 18]. Гиперчувствительность к аллергенам арахиса, лесных орехов, ракообразным, рыбы обычно сохраняется на протяжении всей жизни, в связи с чем пищевая аллергия на эти продукты встречается как у детей, так и взрослых [19].

Среди больных атопическими заболеваниями каждый четвертый предъявляет жалобы на побочные реакции, связанные с употреблением пищевых продуктов [19].

Самое тяжелое проявление пищевой аллергии — анафилактический шок, который развивается у 5–10% больных с пищевой аллергией. Пищевая аллергия обуславливает 1/3–2/3 всех случаев тяжелой анафилаксии, при которой требуется госпитализация. Летальность при анафилаксии составляет от 20 до 40% [13].

Среди всех больных бронхиальной астмой приступы удушья обусловлены пищевой аллергией у 6–8%, а в популяции лиц с атопической конституцией связь обострения заболевания с пищевыми аллергенами достигает 17% [8].

У 30–40% детей с атопическим дерматитом и у 20% взрослых обострения заболевания имеют связь с пищевой аллергией [8, 15].

Пищевые продукты как аллергены

Результаты проведенного в США ДСПКПТ показали, что в 93% случаев причиной развития пищевой аллергии являются 8 пищевых продуктов. В порядке убывания аллергенной значимости их можно расположить следующим образом: яйца, арахис, молоко, соя, лесные орехи, рыба, ракообразные, пшеница. Ни у одного из 710 обследованных пациентов не выявлено аллергии на шоколад, считавшийся ранее одной из наиболее частых причин аллергических реакций [15].

Анафилактические реакции с летальным исходом у взрослых и детей старшего возраста вызывают (в порядке убывания значимости): арахис, ракообразные, лесные орехи, рыба. Именно эти аллергены даже в следовых количествах (например, 1 мг арахиса или лесного ореха) обуславливают наиболее тяжелые реакции. Описаны 6 случаев смерти в Швеции после употребления в пищу арахиса и сои [20–25].

В последнее десятилетие на мировом рынке, в том числе и в Украине, появилось колоссальное количество новых пищевых продуктов, полученных с помощью современных технологий, в том числе генно-инженерных. Генетически модифицированные продукты могут вызывать перекрестную аллергию, например, при аллергии на бобовые возникает реакция на злаки со встроенным геном бобовых. Наблюдается избытие новых экзотических, не свойственных нашему климату овощей и фруктов (киви, манго, кунжутный орех, кедровый орех, авокадо, бананы и др.). Это, несомненно, повлияло на традиционный тип питания населения и в целом явилось тем внешним экологическим фактором, который способствует развитию аллергических заболеваний [4, 20].

У детей пищевая аллергия часто бывает первым проявлением атопии.

Аллергию к коровьему молоку, как правило, обнаруживают у детей, особенно до 2 лет, потому, что это первый и самый распространенный по экспозиции аллерген. Коровье молоко содержит 20 белков. Среди белковых фракций коровьего молока наиболее выраженной аллергенной активностью обладает β-лактог-

лобулин. Этот белок не содержится в человеческом молоке. Кроме того, коровье молоко содержит α -лактальбумин, бычий сывороточный альбумин, казеин (слабый аллерген) и др. При кипячении молока α -лактальбумин и бычий сывороточный альбумин денатурируют и теряют аллергенность. Больные, чувствительные к этим фракциям, могут безболезненно употреблять коровье молоко после кипячения. β -лактоглобулин и казеин после кипячения сохраняют свою аллергенность. Сгущенное и сухое молоко содержат все антигенные белки молока, потому исключаются из пищевого рациона у лиц с сенсibilизацией к белкам коровьего молока. В сыре содержится, в основном, казеин и небольшое количество α -лактальбумина, поэтому некоторые пациенты с аллергией к молоку могут нормально переносить сыр. У грудного ребенка, находящегося на естественном вскармливании, симптомы аллергии могут возникнуть в случае употребления коровьего молока матерью, что связано с проникновением аллергенов коровьего молока к ребенку через молоко матери. Молоко входит в состав многих продуктов питания (некоторые сорта хлеба, мороженое, шоколад, кремы и др.), при употреблении которых может возникнуть аллергическая реакция. Аллергия к коровьему молоку обычно проходит с возрастом и редко встречается у детей старше 2–3 лет [16, 19, 26, 27, 40].

Выраженной алергизирующей активностью обладает яичный белок, содержащий не менее четырех аллергенов: овальбумин, овомукоид, кональбумин, лизоцим и др. Овальбумин — термоллабилен и в процессе термической обработки теряет свои аллергенные свойства в связи с денатурацией и изменением физико-химических свойств белка [19]. Возможна перекрестная реакция с белком молока α -лактальбумином. Овальбумин обладает гистаминолиберирующим свойством. Овомукоид — термостабильный, устойчивый к действию пищеварительных ферментов белок, поэтому при аллергии к нему исключают из рациона все продукты, в состав которых входит яйцо (майонез, соусы, кондитерские изделия, макаронные изделия и др.), также обладает гистаминолиберирующим свойством [28]. Протеины белка видонеспецифичны, поэтому замена куриных яиц утиными, перепелиными или гусиными невозможна. При аллергии к овомукоиду, кональбумину, лизоциму часто наблюдается гиперчувствительность не только к яйцам разных птиц, но и к их мясу. В литературе имеются данные о развитии аллергических реакций у больных с пищевой аллергией к яйцу при проведении профилактических прививок вакцинами, содержащими примеси тканей куриного эмбриона или различных частей плодного куриного яйца [11, 12]. α -ливетин — основной антиген яичного желтка, вызывает "птице-яичный" синдром у лиц, сенсibilизированных к перу птиц [29–31].

Основные аллергены мяса рыбы — белки парвальбумины, которые обладают выраженной алергизирующей активностью, термостабильные, в связи с чем часты аллергические реакции как на сырую, так и

на вареную и жареную рыбу. Аллергенные свойства продуктов из рыбы могут снижаться в процессе консервирования (например, некоторые больные с повышенной чувствительностью к свежей рыбе способны без последствий употреблять рыбные консервы). Аллергены рыб изменяют свои свойства и при лиофильной сушке. В связи с тем, что этот процесс часто применяется для приготовления диагностикумов с пищевыми аллергенами, следует критически относиться к трактовке отрицательных результатов провокационных тестов с аллергенами из рыбы. При высокой степени чувствительности у пациентов клинические проявления могут наблюдаться также при вдыхании паров при варки рыбы, аэрозолей при механической обработке рыбы. Больные в этом случае отмечают непереносимость всех видов рыбы [11, 12].

Рыба может вызывать не только истинные аллергические реакции, но и псевдоаллергические, которые связаны с гистаминолиберацией (например, тунец, консервированная в жестяных банках или копченая рыба) или с образованием гистамина из аминокислоты гистидина при неправильном хранении рыбы [28].

Ранее считалось, что аллергия к бобовым, особенно к сое, встречается относительно редко, однако в последние годы она наблюдается все чаще из-за существенного увеличения содержания сои в различных продуктах питания. Соевая мука входит в состав многих современных пищевых продуктов, таких как вареные колбасы, сосиски, пельмени, соевые конфеты и шоколад, сыры "тофу". Адаптированные смеси на основе изолята белка сои назначаются как заменители коровьего молока детям от 6 до 18 месяцев. Длительность использования соевой смеси зависит от степени сенсibilизации и тяжести проявления пищевой аллергии. Следует помнить, что последнее время увеличивается число детей, которые сенсibilизируются к сое.

Известно, что при наличии истинной пищевой аллергии к кофе и какао нередко развиваются перекрестные аллергические реакции на другие бобовые (фасоль, горох, чечевица и др.) [20].

Основные антигены мяса — сывороточный альбумин и гаммаглобулин. Истинная аллергия на свинину встречается редко. При аллергии на говядину могут быть перекрестные реакции на коровье молоко. При аллергии к говядине можно употреблять баранину, свинину, птицу. У больных с аллергией к конине возможны тяжелые реакции на введение лошадиной сыворотки.

Кроме аллергических реакций на пищевую продукт может развиваться пищевая аллергия и неаллергическая пищевая гиперчувствительность на пищевые добавки, консерванты, красители и ароматизаторы, содержащиеся в продуктах и напитках (табл. 1).

Бензойную кислоту и бензоаты (E210–219) содержат: брусника, джемы, некоторые смеси пряностей, бульонные кубики, приготовленные из рыбы, мяса или смеси овощей, консервированные и приправленные специями рыба, грибы, огурцы, копченая рыба, безалкогольные напитки, карамель и шоколад.

Таблица 1. Пищевые добавки и консерванты, которые обладают аллергенными свойствами

<i>Синтетические пищевые добавки, которые обладают аллергенными свойствами (по результатам провокационных тестов):</i>	
— E 102 тартразин	— E 127 эритрозин
— E 103 S хриозин	— E 130 голубой
— E 104 квинолон желтый	— E 132 индиго кармин
— E 110 сансет желтый	— E 142 BS зеленый
— E 111 CGN ранж	— E 151 BN черный
— E 122 азорубин	— E 152 черный 7984
— E 123 амарант	— E 180 пигмент рубин
— E 124 бриллиант - скарлет 4 R	
<i>Природные пищевые добавки, которые обладают аллергенными свойствами (по результатам провокационных тестов):</i>	
— E 100 куркумин	— E 150 карамель
— E 101 рибофлавин	— E 160 каротины
— E 120 карминовая кислота	— E 161 ксантофил
— E 121 сорель	— E 162 бетанин
— E 140 хлорофил	— E 163 антоцианин
<i>Консерванты, которые обладают аллергенными свойствами:</i>	
— E 111 sodium benzoate	— хинин
— E 210 бензойная кислота	— E 320 Butylhydroxyl anisole
— E 220 Sodium metabisulfit	— E 250 нитрат натрия
<i>Пищевые добавки, которые обладают аллергенными свойствами:</i>	
— альгинаты	
— арабик, локуст, трагакант	
— казеинат натрия (хот-дог)	
— глутаминат натрия	
— аспартам	
— синтетический ванилин	

Таблица 2. Характеристика пищевых продуктов по степени аллергизирующей активности (без учета индивидуальных особенностей)

Степень активности	Продукты
Высокая	Коровье молоко, рыба, ракообразные, яйцо, куриное мясо, клубника, малина, земляника, черная смородина, ежевика, виноград, ананасы, дыня, хурма, гранаты, цитрусовые, шоколад, кофе, какао, орехи, мед, грибы, горчица, томаты, морковь, свекла, сельдерей, пшеница, рожь
Средняя	Свинина, индейка, кролик, картофель, горох, персики, абрикосы, красная смородина, бананы, перец зеленый, кукуруза, греча, клюква, рис
Слабая	Конина, баранина (нежирные сорта), кабачки, патиссоны, репа, тыква (светлых тонов), яблоки зеленой и желтой окраски, белая смородина, крыжовник, слива, арбуз, миндаль, зеленый огурец

Сернистую кислоту и сульфиты (E220-228) содержат: вина и пиво, засушенные грибы, фрукты и овощи, очищенный промышленным способом картофель, джемы, соки, безалкогольные напитки, горчичный соус, уксус. Сульфиты при кипячении разрушаются.

Глутаминовую кислоту и L-глутаматы (E620-625) содержат: ароматизированная соль в блюдах китайских ресторанов, сосиски, консервированное мясо, смеси пряностей.

Натуральные красящие вещества, кармин (кошениль — натуральный краситель ярко-красного цвета, E 120) содержат некоторые алкогольные напитки.

Аннато (E 160b) содержат десерты, сыры, торты и кондитерские изделия, маргарин.

Тартразин и другие азокрасители содержат сладости, безалкогольные напитки, кондитерские изделия [28].

Доказано, что существуют перекрестные реакции между азокрасителями и гиперчувствительностью к ацетилсалициловой кислоте и другим нестероидным противовоспалительным средствам.

Некоторые пищевые продукты содержат натуральные салицилаты (брусника, абрикосы, яблоки, персики, апельсины, чернослив, слива, вишня, клубника, малина, виноград, смородина, изюм, помидоры и др.), которые могут вызвать как истинные аллергические, так и псевдоаллергические реакции [28, 32].

Пищевые продукты как этиологические факторы пищевой аллергии можно разделить по степени аллергизирующей активности (без учета индивидуальных особенностей) на высокую, среднюю и слабую (табл. 2).

Пищевая аллергия у взрослых часто связана с сенсibilизацией к ингаляционным алергенам (таким

как пыльца, домашняя пыль, перо птиц, кошачья шерсть, латекс) и называется вторым классом пищевой аллергии, иммунологической основой которой является IgE перекрестная реактивность. Перекрестная аллергенность между пищевыми и ингаляционными аллергенами становится значимой с двух лет жизни. [29, 33–39].

Типы перекрестной реактивности:

Первый тип обусловлен наличием общих антигенных детерминант (эпитопов) у организмов одного вида или семейства. Например, пыльца разных растений, принадлежащих к одному семейству, или перекрестные аллергенные свойства различных видов ракообразных.

Второй тип обусловлен эпитопами аллергенов (пан-аллергенами), которые встречаются в разных видах и семействах. Это произошло в результате сохранения белковых структур в процессе эволюции. В результате этого существует IgE перекрестная реактивность между антигенами организмов, которые не имеют таксономических связей. Например, профиллин — структурный белок, ответственный за большинство перекрестных реакций между пыльцой березы (Bet v 2) и некоторых растительных продуктов [27, 29, 33, 35, 37, 38, 39, 41, 43].

Виды перекрестной пищевой аллергии:

Высока роль перекрестной аллергии к свежим овощам и фруктам у пациентов с поллинозом. Например, основной антиген березы — Bet v 1 высокореактивен и вызывает перекрестные реакции со многими аллергенами пыльцы других деревьев, а также с низкомолекулярными антигенами яблок. Синдром пероральной аллергии у лиц с повышенной чувствительностью к пыльце березы провоцирует употребление яблок, моркови, сельдерея, персиков, абрикосов, грецких орехов, фундука, миндаля, помидоров, киви. У пациентов с аллергией к сорным травам возникают аллергические реакции на подсолнечное масло, халву, майонез, горчицу, цикорий; напитки, приготовленные с использованием полыни (вермуты, бальзамы); бахчевые культуры; зелень и специи (сельдерей, укроп, тмин и др.). (табл.3) [4, 27, 29, 33, 35, 38, 42–45].

"Птице-яичный" синдром: у лиц, сенсибилизированных к перу птиц, развивается пищевая аллергия на α -ливетин (водорастворимая фракция белка яичного желтка) [4, 27, 29–31].

Существует перекрестная антигенность между ракообразными (креветки, крабы, раки) и клещами *Dermatophagoides pteronissinus*, *Dermatophagoides farinae*, что связано с наличием перекрестно реагирующего антигена — тропомиозина [4, 27, 46, 47]. У лобстеров и лангустов есть перекрестные антигены с тараканами и дафниями [13].

"Фруктово-латексный" синдром. Натуральный латекс получают из смолы каучуконосных растений, в частности бразильской гевеи (*Hevea brasiliensis*). В 1980-х годах, в связи с ростом заболеваемости СПИДом, гепатитами, резко возросла потребность в изделиях из латекса. Но предприятия не успевали произвести огромное количество качественных резиновых изделий и стали работать по ускоренной технологии, в результате чего в процессе производства резины растительные белки латекса не элиминировались. Увеличение контакта с латексными изделиями (медицинские перчатки, презервативы и др.) и ухудшение их качества стали решающими факторами в развитии сенсибилизации к латексу.

50–60% пациентов с аллергией к латексу сенсибилизированы к фруктам и овощам (авокадо, бананы, каштаны, плоды цитрусовых, киви, гуава, персики, сладкий картофель, земляника, помидоры, папайя, слива, вишня, абрикосы, дыни, ананас). И наоборот — у пациентов с пищевой аллергией к фруктам и овощам может развиваться перекрестная аллергия на латекс, что обусловлено наличием перекрестно реагирующего антигена — профиллина. Существует перекрестная реактивность между белками натурального латекса и фикусом (*Ficus benjamina*). Впервые Ig-E-опосредованная гиперчувствительность к фикусу была описана, как профессиональное заболевание, у садоводов. Определяющим фактором в развитии сенсибилизации к фикусу служит распространенность этого растения в жилых квартирах и офисах.

Таблица 3. Вероятность развития перекрестной пищевой аллергии у пациентов с поллинозом

Имеется аллергия на пыльцу:	Следует ожидать аллергию на:		
	пыльцу, листья, стебли растений:	растительные пищевые продукты:	лекарственные растения:
Березы	Лещина, ольха, яблоня	Березовый сок, яблоки, черешня, слива, персики, лесные орехи, морковь, сельдерей, картофель, киви	Березовый лист (почки), ольховые шишки
Злаковых трав		Пищевые злаки (овес, пшеница, ячмень и др.), щавель	
Полыни	Георгин, ромашка, одуванчик, подсолнечник	Цитрусовые, цикорий, подсолнечное семя (масло, халва), мед	Полынь, ромашка, календула, череда, девясил, мать-и-мачеха
Лебеды		Свекла, шпинат	
Амброзии	Подсолнечник, одуванчик	Подсолнечное семя (масло, халва), дыня, бананы	

К группе риска развития аллергии на латекс относят пациентов с другими аллергическими заболеваниями, частыми хирургическими вмешательствами, детей со spina bifida, работников резиновой и пищевой промышленности, медицинских работников, контактирующих с изделиями из латекса [27, 29, 34–37].

Естественные барьеры гастроинтестинального тракта эффективно защищают от проникновения антигенов с помощью неиммунологических и иммунологических механизмов. "Неиммунологический барьер" включает действие соляной кислоты желудочного сока, протеолитических ферментов и панкреатического секрета, кишечной слизи, которая покрывает поверхность микроворсинок и является ловушкой для антигенов.

В норме существует два пути транспорта пищевых белков через кишечный эпителий: эндосомолизосомальный (90% белков расщепляются в просвете кишечника и транспортируются в виде аминокислот и пептидов) и прямой (10% белков всасываются интактными, т.е. нерасщепленными) [40].

Физиологический феномен абсорбции интактных пищевых белков через кишечную стенку является необходимой фазой для дальнейшего иммунологического распознавания, синтеза IgA-антител и обеспечения толерантности к этому пищевому продукту.

Главным специфическим механизмом защиты слизистой оболочки пищеварительного канала является продукция плазматическими клетками антигенспецифического секреторного IgA (s-IgA). Эти антитела локализуются вдоль поверхности слизистых оболочек и на ней и практически не представлены в сыворотке крови. IgA обладают свойствами, от которых зависит их способность защищать слизистую оболочку от чужеродных антигенов:

- s-IgA проявляет активность в биологических средах с высоким содержанием протеолитических ферментов. Резистентность s-IgA к действию протеаз обусловлена секреторным компонентом;
- s-IgA неспособен связывать компоненты комплекса, что предотвращает повреждающее действие комплекса антиген — IgA-антитело на слизистую;
- комплекс антиген — IgA-антитело легко элиминируется;
- s-IgA препятствует адгезии микроорганизмов, их токсинов, пищевых и бактериальных аллергенов на эпителии слизистых оболочек, что блокирует их проникновение во внутреннюю среду организма.

Таким образом, основная роль секреторного IgA заключается в его способности связывать антигены, имеющиеся в просвете кишечника, и таким образом предотвращать попадание антигенов в организм — процесс известный как иммунное исключение [11, 28, 40].

С помощью местных антител и ретикуло-эндотелиальной системы происходит удаление инородных веществ, проникших через кишечный барьер, — иммунная элиминация [28, 40].

Блокирующие IgG антитела блокируют антигены без генерации иммунного ответа. Это антитела-"свидетели", вырабатываемые на те продукты, которые в большом количестве поступают в пищевой канал.

Под слизистой оболочкой кишечника находится слой эпителиальных клеток, которые продуцируют энзимы, способные инактивировать гистамин и другие биогенные амины, поступающие из кишечника.

Состав микрофлоры кишечника играет важную роль в стимуляции кишечника-ассоциированной лимфоидной ткани (Gut Associated Lymphoid Tissue — GALT) — самого большого органа иммунной системы в человеческом организме. GALT — организованная лимфоидная ткань, расположенная вдоль поверхности желудка и кишечника (в собственной пластинке), которая включает, как изолированные лимфоидные фолликулы, так и сгруппированные (пейеровы бляшки), лимфоидную ткань червеобразного отростка, миндалины и мезентериальные (брыжеечные) лимфатические узлы [11, 40, 48].

Высокую частоту заболевания пищевой аллергией в детском возрасте, в том числе у грудных детей, можно объяснить функциональной незрелостью иммунной системы и органов пищеварения. В пищевом канале у детей первых лет жизни продуцируется мало s-IgA. В желудке ребенка (по сравнению со взрослым) вырабатывается меньше соляной кислоты, снижена активность пищеварительных ферментов, ниже продукция слизи, гликопротеины которой отличаются от обнаруживаемых у взрослых как по химическому составу, так и по физическим свойствам [12].

При нормальном функционировании желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы сенсбилизация к пищевым продуктам, которые поступают энтеральным путем, не развивается. Однако при нарушении защитных барьеров гастроинтестинального тракта пищевая аллергия может возникать даже у людей с неатопической конституцией [19].

При экспозиции антигенов в кишечнике возможны следующие виды иммунного ответа:

Оральная толерантность — состояние активной иммунологической реактивности к антигену, с которым организм ранее контактировал при энтеральном пути введения. Процесс формирования оральной толерантности возникает после первого контакта антигена с кишечник-ассоциированной лимфоидной тканью. Антигены могут напрямую взаимодействовать с кишечник-ассоциированной лимфоидной тканью или осуществлять воздействие на иммунную систему после абсорбции. Большинство пищевых белков расщепляются до пептидов и аминокислот и затем всасываются клетками кишечного эпителия. Однако некоторое количество антигенов (10%) абсорбируются в неизменном виде, что обеспечивает толерантность иммунной системы при последующем попадании их в организм.

Особую роль в индукции оральной толерантности отводят регуляторной субпопуляции T-хелперов —

Th-3 (T-reg). Эти клетки располагаются внутри пейеровых бляшек тонкого кишечника и способствуют развитию толерантности, прежде всего — путем секреции трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) и, в меньшей степени, IL-10 и IL-4. TGF- β синтезируется гемопоэтическими и эпителиальными клетками, он важен в регуляции эпителиального гомеостаза и синтеза блокирующих антител (IgM и IgA) [11, 40, 48–50].

Индивидуум может быть сенсibilизирован с развитием IgE-опосредованного ответа (оральный аллергический синдром у пациентов с поллинозом, анафилаксия, крапивница, ангионевротический отек, ринит, бронхиальная астма и др.). Синтезированные специфические IgE прикрепляются к высокоаффинным IgE-рецепторам (Fc ϵ R1) тучных клеток и базофилов. При повторном попадании аллергена в организм на мембранах тучных клеток и базофилах образуются комплексы IgE с антигеном, которые вызывают активацию тучных клеток, приводя к высвобождению преформированных (гистамин, хемотаксические факторы, гепарин, триптаза, химаза и др.) и вновь синтезируемых (LTB₄, LTC₄, PGD₂, TNF- α , IL-4 и др.) медиаторов. Приблизительно через 30 минут выделяются медиаторы, которые синтезировались заново. Медиаторы острой фазы реакции обуславливают повышение сосудистой проницаемости, сокращение гладкой мускулатуры, гиперсекрецию слизи. Через несколько часов образуются цитокины, запускающие позднюю (отсроченную) фазу реакции, когда в зону повреждения привлекаются эозинофилы, моноциты и лимфоциты. Эозинофилы высвобождают большое количество высокоцитотоксических и провоспалительных медиаторов, таких как эозинофильный катионный протеин (ECP), основной белок эозинофилов (MBP), медленно реагирующее вещество анафилаксии, тромбоцитарно-активирующий фактор (PAF), эозинофильная пероксидаза (EPO), нейротоксин эозинофильного происхождения (EDN). Эти медиаторы повреждают поверхность слизистой оболочки и запускают последующие стадии реакции.

Может развиваться иммунный ответ с вовлечением клеточно-опосредованных реакций и IgG [11, 19, 32, 40].

Формированию пищевой аллергии способствуют:

Наследственная отягощенность по аллергическим и хроническим желудочно-кишечным заболеваниям. У больных этой группы высока встречаемость HLA — В16. Большое значение в развитии пищевой аллергии имеет питание беременной женщины. Употребление после 25–26-й недели беременности высокоаллергенных продуктов (облигатных аллергенов) или продуктов, которые у матери в детстве вызывали аллергические реакции, избыточное употребление молочных продуктов, медикаментозная терапия (особенно на фоне гестозов и патологии желудочно-кишечного тракта у беременной) — существенно повышают риск развития пищевой аллергии у ребенка. Позднее прикладывание к груди и, следовательно, удлинение

транзиторного дисбактериоза кишечника у новорожденного, ранее искусственное вскармливание и несоблюдение кормящей матерью гипоаллергенной диеты также являются важными предрасполагающими факторами [19, 27, 40].

Острые и хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, дисбактериоз кишечника, агрессивные средовые влияния (возросшая "агрессивность" питьевой воды, длительное действие малых доз радионуклидов, ксенобиотиков и др.) приводят к снижению барьерной функции гастроинтестинального тракта и расстройству иммунологической регуляции в целом, что усугубляет нарушение пищевой толерантности.

Специфической формой предрасположенности к сенсibilизации пищевыми аллергенами является врожденная или приобретенная недостаточность секреторного иммунитета.

Нарушение состава кишечной микрофлоры и развитие дисбактериоза приводит к подавлению обеих функций иммунной системы слизистой кишечника. Это может проявляться развитием пищевой аллергии и/или нарушением противомикробной защиты как у взрослых, так и у детей [11, 40].

Определяющим фактором развития пищевой гиперчувствительности является увеличение количества транспортируемых интактных белков прямым путем между энтероцитами, обусловленное нарушением этапов превращения пищевого субстрата в пищеварительном тракте при недостаточной функции поджелудочной железы, энзимопатии, дискинезии желчевыводящих путей и кишечника [4, 11, 12].

Беспорядочное питание, редкие или частые приемы пищи, приводят к нарушению секреции желудка, развитию гастрита, гиперсекреции слизи и другим расстройствам, которые могут способствовать формированию пищевой аллергии или неаллергической пищевой гиперчувствительности у взрослых [12].

Развитие пищевой гиперчувствительности во многом связано с дисбактериозом кишечника как в раннем возрасте (в этом случае, как правило, развивается пищевая аллергия), так и у взрослых (здесь преобладают другие механизмы пищевой гиперчувствительности, возможно, псевдоаллергические) [11, 50].

Механизмы развития неаллергической пищевой гиперчувствительности

Наиболее часто псевдоаллергические реакции на пищевые продукты развиваются после употребления продуктов, богатых гистамином, тирамином, гистаминолибераторами.

В организме человека и животных основным источником гистамина является пища, в частности молоко, хлеб, мясо; обнаруживается он также в некоторых овощах и растениях (крапива, помидоры). Гистамин образуется из белков пищи путем декарбок্সилирования гистидина под влиянием фермента гистидиндекарбоксилазы и его кофактора пиридоксальфосфата.

Большая часть гистамина в здоровом организме быстро разрушается. В настоящее время известно несколько путей метаболизма гистамина, основные из которых — метилирование гистаминметилтрансферазой (преимущественно в слизистой оболочке кишечника, печени, моноцитах) и окислительное дезаминирование гистаминазой преимущественно в тканях кишечника, печени, почек, плаценты, тимуса, а также эозинофилах и нейтрофилах. Остальная часть гистамина в организме здоровых людей и животных находится в связанном состоянии (базофилы обоих типов, несколько меньше его в тромбоцитах) [11].

Гистаминовый механизм неаллергической пищевой гиперчувствительности, обусловленный увеличением концентрации гистамина в крови. В ряде продуктов (рыбе, клубнике, шоколаде, орехах, ананасах и др.) в большом количестве имеются гистаминолибераторы. Следовательно, многие пищевые продукты вызывают появление клинических симптомов не путем сенсibilизации организма, а вследствие непосредственного воздействия на тучные клетки и высвобождения гистамина неиммунным путем, т.е. воздействия на вторую и третью фазы аллергического процесса.

Кроме того, некоторые продукты содержат довольно значительное количество свободного гистамина, поэтому употребление их может вызвать у отдельных больных отек, покраснение кожных покровов, кожный зуд и другие симптомы, клинически напоминающие аллергическую реакцию. Источником экзогенного гистамина могут быть бродильные сыры, вино, пиво, кислая капуста, копчености, рыбные консервы, шпинат, редис и др.

Повышение уровня гистамина в крови может возникнуть в результате нарушения его инактивации, в частности, при длительном приеме противотуберкулезных препаратов, анальгетиков, антибактериальных средств. Гистаминовое отравление рыбой скумбриевых пород случается в результате образования гистамина из аминокислоты гистидина при неправильном хранении. При дисбактериозе образуется большое количество гистамина из гистидина, фенилаланина, тирозина под влиянием кишечной микрофлоры с декарбоксилирующей активностью [11, 40].

Нарушение метаболизма арахидоновой кислоты (тартазин, ацетилсалициловая кислота) в связи с угнетением циклооксигеназы приводит к нарушению баланса в сторону преимущественного образования лейкотриенов.

В результате активации комплемента по альтернативному пути рядом пищевых добавок, продукты активации комплемента оказывают эффект медиаторов аллергии.

При псевдоаллергических реакциях, в отличие от истинных аллергических, редко встречаются эозинофилия в крови, атопические заболевания в семье, повышение уровня IgE в крови, аллергологические тесты *in vivo* и *in vitro*, как правило, отрицательные, однако положительные провокационные пероральные и ингаляционные пробы. В развитии неаллергической пищевой гиперчувствительности огромное значение имеет большое количество съеденного пищевого продукта, тогда как клинические симптомы пищевой аллергии могут возникнуть после употребления даже следового количества пищевого продукта (например, 1 мг арахиса) [4, 11, 12, 40].

Таким образом, пищевая гиперчувствительность объединяет пищевую аллергию и неаллергическую пищевую гиперчувствительность, и является достаточно распространенной и актуальной проблемой в наше время. Клинические проявления пищевой аллергии и неаллергической пищевой гиперчувствительности могут быть одинаковыми, но эти пациенты требуют разного ведения. Поэтому важным является понимание причин и механизмов развития как истинной пищевой аллергии, так и псевдоаллергической реакции. У здоровых людей существует целый комплекс защитных механизмов (естественные барьеры гастроинтестинального тракта и кишечник-ассоциированная лимфоидная ткань), которые препятствуют проникновению во внутреннюю среду организма чужеродных веществ, в том числе пищевых аллергенов и способствуют развитию оральной толерантности. Однако при нарушении этих барьеров пищевая аллергия может возникать даже у людей с неатопической конституцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Adverse reactions to food. Position paper* / Brujnzeel-Koomen C, Ortolani C., Bindslev-Jensen C. et al. // *Allergy*. — 1995. — V.50. — P. 623–635.
2. *Controversial, aspects of adverse reactions to food. Position paper* / Ortolani C, Brujnzeel-Koomen C, Bengtsson U. et al. // *Allergy*. — 1999. — V.55. — P. 27–45.
3. *Position paper. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force* // *Allergy*. — 2001. — V.56. — P. 813–824.
4. *Горовенко Н.Г.* Аллергія і суспільство в третьому тисячолітті: проблеми і перспективи їх вирішення // *Астма та алергія*. — 2002. — №2. — С. 5–7.
5. *A population study of food intolerance* / Young E., Stoneham M.D., Petrukevitch A. et al. // *Lancet*. — 1994. — V. 343. — P. 1127–1130.
6. *IgE-mediated food allergy diagnosis: current status and new perspectives* / Asero R., Ballmer-Weber B.K., Beyer K. et al. // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2006. — V.51. — P. 135–147.
7. *Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population* / Jansen J.J., Kardinaal A.F., Huijbers G. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1994. — V. 93. — P. 446–456.
8. *Sampson H.A.* Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — P. 717–728.

9. *Sicherer S.H.* Food allergy // *Lancet*. — 2002. — V. 360. — P. 701–710.
10. *The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe / Mills E.N., Mackie A.R., Burney P. et al // Allergy*. — 2007. — V.62. — P. 717–722.
11. *Дранник Г.Н.* Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. — 3-е изд., доп. — К.: ООО "Полиграф плюс", 2006. — 482 с.: ил.
12. *Хаитов Р.М.* Клиническая аллергология: Р-во для практических врачей / под ред. акад. РАМН, проф. Р.М. Хаитова — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 624 с.
13. *Хаитов Р.М., Ильина Н.И.* Аллергология: Клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 240 с.
14. *International prevalences of reported food allergies and intolerances. Compraisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991-1994 / Woods R.K., Abramson M, Bailey M., Walters E.H. // Eur. J. Clin. Nutr.* — 2001. — V.55. — P. 98–304.
15. *Sampson H.A.* Food allergy — accurately identifying clinical reactivity // *Allergy*. — 2005. — V.60 (Suppl.79). — P. 19–24.
16. *Phillippe A. Eigenmann.* The spectrum of cow's milk allergy // *Pediatric Allergy and Immunology* — 2007. — V. 18. — P. 265–271.
17. *Hourihane J.O., Roberts S.A., Warner J.O.* Resolution of peanut allergy: case-control study // *BMJ*. — 1998. — V. 316. — P. 1271–1275.
18. *The naturel history of peanut allergy / Skolnick H.S., Conover-Walker M.K., Koerner C.B. et al. // J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — V. 107. — P. 367–374.
19. *Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А.* Аллергические болезни: диагностика и лечение / За ред. Чучалина А.Г., Гущина И.С. — Пер. с англ. — Москва: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. — 768 с.
20. *Гевразиева В.Б., Сверановская В.В.* Пищевая аллергия и повышенная чувствительность к соевым бобам // *Медицинская Иммунология*. — 2005. — Т. 7, № 1, С. 15–20.
21. *Горовенко Н.Г.* Найважливіші питання невідкладних станів у алергології та шляхи їхнього вирішення // *Астма та алергія*. — 2003. — № 1(5). — С. 5–7.
22. *Anaphylaxis induced by peanuts / Assem E.S., Gelder C.M., Spiro S.G. et al. // BMJ*. — 1990. — V. 300. — P. 1377–1378.
23. *Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis / Moneret-Vautrin D.A., Morisset M., Flabbee J., et al. // Allergy*. — 2005. — V. 60 (4). — P. 443–451.
24. *Food anaphylaxis in schools: evaluation of the management plan and the efficiency of the emergency kit / Moneret-Vautrin D.A., Kanny G., Morisset M. et al. // Allergy*. — 2001. — V. 56 (11). — P. 1071–1076.
25. *Ranee F., Abbal M., Lauwers-Cances V.* Improved screening for peanut allergy by the combined use of skin prick tests and specific IgE assays // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — V. 109. — P. 1027–1033.
26. *S. Holgate, S. Arshad.* The year in allergy / 1st edition. — Barcelona: "Clinical Publishing Services Ltd", 2003. — 319 p.
27. *Food allergies — the European concern / 7 th EFA conference. — Abstracts. — Hungary. — 2002. — 78 p.*
28. *Рациональная фармакотерапия. — Т 16. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний. Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Латышева Т.В., Лусс Л.В. и др. Рук. для практических врачей. — 1-е изд. — Москва: Литтерра, 2007. — 504 с.*
29. *Allergic cross-reactivity: from gene to clinic / Ferreira F., Hawranek T., Gruber P. et al. // Allergy*. — 2004. — V. 59. — P. 243–267.
30. *Egg yolk alpha-livetin (chicken serum albumin) is a cross-reactive allergen in the bird-egg syndrome / Szepefalusi Z.; Ebner C, Pandjaitan R. et al. // J. Allergy Clin. Immunol.* — 1994. — V. 93. — P. 932–942.
31. *Norgaard A., Bindslev-Jensen C.* Egg and milk allergy in adults. Diagnosis and characterization // *Allergy*. — 1992. — V. 47. — P. 503–509.
32. *Нарья М., Гершвин М.Э.* Секреты аллергологии и иммунологии / Пер. с англ. — 1-е изд. — Москва: "Издательство Бинном", 2004. — 320 с., ил.
33. *Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods / Asero R., Mistrello G., Roncarolo D., Amato S. et al. // J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — V. 112. — P. 427–432.
34. *Ebo D.* IgE-mediated allergy from naturel rubber latex / 1st edition. — Brussels: "The UCB Institute of allergy", 2000. — 110 p.
35. *Hev b 8, the Hevea brasiliensis latex profilin, is cross-reactive allergen of latex, plant foods and pollen / Gadermaier E., Radauer C, Wagner S. et al. // Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2001. — V. 125. — P. 216–227.
36. *Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits / Blanco C, Carrillo T., Castillo R. et al. // Ann. Allergy*. — 1994. — V. 73. — P. 309–314.
37. *Naturel rubber latex and chestnut allergy: cross-reactivity or co-sensitization? / Raulf-Heimsoth R., Kespohl S., Crespo J.F. et al. // Allergy*. — 2007. — V. 62. — P. 1277–1281.
38. *Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view / Egger M., Mutschlechner S., Worfner N. et al. // Allergy*. — 2006. — V. 61. — P. 461–476.
39. *Van Ree R.* Clinical importance of cross-reactivity in food allergy // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — V. 4. — P. 235–240.
40. *Brostoff J., Challacombe S.* Food allergy and intolerance / 2nd edition. — Spain: "Saunders". — 2002. — 977 p.
41. *Lipid transfer proteins and 2S albumins as allergens / Pastorello E.A., Pompei C, Pravettoni V. et al. // Allergy*. — 2001. — V. 56 (Suppl.67). — P. 45–47.
42. *Allergy to plant-derived fresh foods in a birch- and ragweed-free area / Cuesta-Herranz J., Lazaro M., Figueredo E. et al. // Clin. Exp. Allergy*. — 2000. — V. 30. — P. 1411–1416.
43. *Bohle B.* The impact of pollen-related food allergens on pollen allergy // *Allergy*. — 2007. — V. 62. — P. 3–10.
44. *Quantitative IgE inhibition experiments with purified recombinant allergens indicate pollen-derived allergens as the sensitizing agents responsible for many forms of plant food allergy / Kazemi-Shirazi L, Pauli G., Purohit A. et al. // J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — V. 105. — P. 116–125.
45. *Seasonal variation in food allergy to apple / Skamstrup Hansen K., Vieths S., Vestergaard H. et al. // J. Chromatogr. Biomed. Sci. Appl.* — 2001. — V. 756. — P. 19–32.
46. *Daul C.B., Morgan J.E., Lehrer S.B.* The natural history of shrimp hypersensitivity // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1990. — V. 86. — P. 88–93.
47. *Species-specific shrimp allergens: RAST and RAST-inhibition studies / Morgan J.E., O'Neil C.E., Daul C.B., Lehrer S.B. // J. Allergy Clin. Immunol.* — 1989. — V. 83. — P. 1112–1117.
48. *Пампура А.Н., Хавкин А.И., Киселева Е.С.* Оральная толерантность к пищевым антигенам: роль в формировании пищевой непереносимости // *Аллергология*. — 2004. — № 3.
49. *Specific oral tolerance induction in food allergy / Niggemann B., Staden U., Rolinck-Werninghaus, Beyer K. // Allergy*. — 2006. — V. 61. — P. 808–811.
50. *The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders / Penders J., Stobberingh E.E., Van den Brandt P.A., Thijs C. // Allergy*. — 2007. — V. 62. — P. 1223–1236.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ И НЕАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПИЩЕВОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Н.Г. Горovenko, Н.Н. Деркач

Резюме

В статье представлены современные взгляды на этиологию и механизмы развития пищевой аллергии и неаллергической пищевой гиперчувствительности. Описаны виды перекрестной пищевой аллергии. Показано, что пищевая аллергия у взрослых часто связана с сенсибилизацией к другим аллергенам, особенно ингаляционным (таким как пыльца, домашняя пыль, перо птиц, кошачья шерсть, латекс) и называется вторым классом пищевой аллергии, иммунологической основой которой является IgE перекрестная реактивность. Описаны факторы, которые способствуют формированию пищевой аллергии. Показана значимость защитных барьеров гастроинтестинального тракта и кишечник-ассоциированной лимфоидной ткани в развитии оральной толерантности.

MODERN VIEWS ON AETIOLOGY AND MECHANISMS OF FOOD ALLERGY AND NONALLERGIC FOOD HYPERSENSITIVITY DEVELOPMENT

N.G. Gorovenko, N.N. Derkach

Summary

This article treats of the modern views on aetiology and mechanisms of food allergy and nonallergic food hypersensitivity development. Types of cross-reactivity are described. We show that food allergy in adults is often associated with sensitisation to other allergens, particularly to inhalants (pollen, house-dust mite, bird, cat, latex) and is called class 2 food allergy, immunological basis of which is IgE cross-reactivity. Risk factors of food allergy are analysed. Significance of gastrointestinal tract and gut association lymphoid tissue (GALT) protective barriers in oral tolerance development are shown.
