

ХАРЧОВА АЛЕРГІЯ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ

А. І. Курченко^{1,А,С,Г}, Л. І. Романюк^{*1,Д,Е,Ф}, А. Р. Левченко^{2,В,Ф}

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна

²Клініка алергології та імунології «AirDoc», Київ, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; Д – написання статті; Е – редагування статті; Ф – остаточне затвердження статті

Резюме. Харчова алергія є актуальною проблемою охорони здоров'я. З 1990-х років захворюваність на харчову алергію зростає. В статті надані основні фактори, що сприяють виникненню харчової алергії: гігієнічна гіпотеза; ефект сиблінгів; теорія подвійного впливу алергену та ін. Мікробіом кишечника відіграє певну роль у патогенезі та перебігу харчової алергії. Пацієнти з харчовою алергією мають відмінні кишкові мікробіоти порівняно зі здоровими людьми з контролю. Розвитку харчової алергії передують дисбаланс мікробної екосистеми кишечника. Дієта, пробіотики, пребіотики, симбіотики та перенесення фекальної мікробіоти є потенційними мікробними терапевтичними засобами для профілактики та лікування харчової алергії. Розглядаються захворювання та синдроми, асоційовані з харчовою алергією. Надаються основні методи діагностики харчової алергії: шкірні прик-тести, лабораторні сироваткові тести, оральний провокаційний тест. Обговорюється зміна уявлень щодо лікування харчової алергії: лікування харчової алергії різними методами специфічної імунотерапії замість уникання алергенних продуктів. FDA вже затвердило використання оральної імунотерапії алергії на арахіс за допомогою алергену AR101 Палфорзія. В статті також наводяться можливості застосування основних фармакопрепаратів для медикаментозного лікування харчової алергії, зокрема омалізумабу. Пацієнти з харчовою алергією повинні завжди мати при собі ін'єкційний пристрій з епінефрином, що є основою фармакотерапії при анафілаксії.

Ключові слова: харчова алергія, гігієнічна гіпотеза, мікробіом кишечника, оральна імунотерапія харчової алергії, омалізумаб.

Вступ. Харчова алергія — це негативна реакція імунної системи, яка виникає після вживання певного продукту чи компоненту, який міститься в їжі. Навіть споживання невеликої кількості алергенних продуктів може викликати симптоми, такі як проблеми з травленням, нежить або свербіж. У деяких випадках харчова алергія може викликати серйозні симптоми або навіть небезпечну для життя реакцію — анафілаксію [1]. За даними центру громадського здоров'я МОЗ України, станом на 2020 рік, на харчову алергію страждає 1–3 % дорослих та 4–6 % дітей у світі. Організм в таких випадках виробляє «алергічні антитіла», або імуноглобулін Е (IgE) до відповідного алергену. Алерген потрапляє до організму, зв'язується з антитілом IgE і спричиняє алергічну реакцію. Харчову алергію не слід плутати з харчовою непереносимістю, оскільки ці імунологічні стани організму ґрунтуються на різних механізмах. Більше 160 продуктів харчування можуть зумовлювати алергічні реакції. Харчові алергени, що найчастіше спричиняють алергію, наступні: злакові вироби (містять глютен); молюски та ракоподібні; яйця; риба; арахіс; соя; молочні продукти; горіхи. Сучасна імунологія включає в себе експериментальні підходи в ліку-

ванні харчової алергії, що спрямовані на зменшення чутливості організму до алергенів, які спричиняють алергічну реакцію. В основі таких підходів лежить алергенспецифічна імунотерапія, яка включає в себе введення невеликих кількостей алергену пацієнту під контролем лікаря з метою звикання організму до цього алергену і зменшення проявів алергічних реакцій. За даними досліджень, проведених в США, кожен 10 дорослий і кожна 13 дитина має харчову алергію. Прояви харчової алергії у людини за результатами мета-аналізу коливалися від 1,2 % до 17 % на молоко, від 0,2 % до 7 % — на яйця, від 0 % до 2 % — на арахіс та рибу, від 0 % до 10 % — на молюсків і від 3 % до 35 % — на будь-яку іншу їжу [2]. За статистичними даними, на харчову алергію серед дітей більше страждають хлопчики; серед дорослих частіше хворіють жінки; а поширеність харчової алергії становить до 8 % у немовлят і дітей і 3,7 % у дорослих [3]. За даними Центрів з контролю та профілактики захворювань (The Centers for Disease Control and Prevention, CDC), в період між 1997 і 1999 рр. поширеність харчової алергії серед дітей зросла на 3,4 %, а в період з 2009 по 2011 рік — ще на 5,15 % [4]. У період з 1993 по 2006 р. госпіталізація через харчову алергію зросла втричі. Наприклад, частота розвитку алергії у американських дітей на арахіс з 1997 по 2018 роки

виросла з 0,5 % до 2,2 %. За оцінками, проведеними в США, частота госпіталізацій з приводу проявів харчової алергії стала більш поширеною, особливо серед дітей. У 2016 році, наприклад, було зареєстровано понад 40 000 госпіталізацій з приводу харчової алергії в США. В інших країнах також спостерігаються подібні тенденції до збільшення числа госпіталізацій з приводу харчової алергії, особливо серед дітей. Однак точні статистичні дані можуть різнитися залежно від країни і рівня доступності медичної допомоги. Важливо підкреслити, що розвиток свідомості про харчову алергію, освіта щодо безпеки харчування та доступ до алергологічної допомоги можуть сприяти зменшенню ризику госпіталізацій та кращому управлінню харчовою алергією.

Фактори, що сприяють виникненню харчової алергії

Зростання поширеності захворювання на харчову алергію на сьогодні не можна пояснити лише генетичними змінами організму. Важливим предметом дослідження є роль навколишнього середовища у формуванні алергічної сенсibilізації до їжі [5]. До найбільш відомих теорій, що пояснюють харчову алергію та інші імунні розлади належить гігієнічна гіпотеза. Гігієнічна гіпотеза (також відома як гігієнічна гіпотеза гіперчутливості) має у основі той факт, що занадто чисте та гігієнічне середовище в дитинстві може сприяти збільшенню ризику розвитку алергопатології та інших захворювань імунної системи. Ця гіпотеза виникла внаслідок спостережень, що країни з вищими рівнями санітарії та гігієни мають вищу поширеність алергопатології та аутоімунних захворювань серед населення. Згідно з гігієнічною гіпотезою, відсутність експозиції до мікробів та інших інфекційних агентів у ранньому віці може призвести до того, що імунна система не розвивається належним чином та може стати гіперчутливою. Це може призвести до підвищеної схильності до алергії, аутоімунних захворювань і навіть захворювань, пов'язаних з запаленням [6]. Ця гіпотеза спричинила дослідження про користь раннього впровадження інфекційних агентів, пробіотиків та інших способів стимуляції імунної системи у дітей для запобігання розвитку алергопатології. Однак важливо враховувати, що ця гіпотеза залишається предметом дебатів у науковому співтоваристві, а при цьому багато факторів може впливати на ризик розвитку алергопатології та інших захворювань імунної системи.

Згідно з даними звіту британського епідеміолога Девіда Страчана за 1989 р., розмір сім'ї та послідовність народження дітей впливають на ймовірність виникнення алергії. Це явище стало відомим як ефект сиблінгів. Науковець пояснив цей ефект так званім негігієнічним контактом: молодша дитина стикається з інфекціями, носіями яких є старші діти, що сприяє формуванню імунітету до відповідних патогенів [7].

«Теорія подвійного впливу алергену» — це така концепція в імунології і алергології, яка стверджує, що розвиток алергії може бути наслідком двох основних чинників або подій. Ця теорія вказує на те, що специфічна алергічна відповідь формується при умові взаємодії двох факторів: спадкового та екзогенного. Спадковість грає важливу роль у схильності до алергії. Якщо у особи є сімейна історія алергії, то вона може бути більш схильною до розвитку алергічних реакцій. Екзогенна експозиція алергену — це такий зовнішній вплив, коли особа стикається з алергенами через навколишнє середовище, їжу, контакт з тваринами тощо. Ця експозиція може стати тригером алергічних реакцій, коли вплив особливих генетичних чинників поєднується з дією на організм алергенів [8]. Так, існує гіпотеза, що зміни в гені філагрина (FLG) можуть впливати на ризик розвитку харчової алергії. FLG — це білок, який грає важливу роль у функції шкірного бар'єру і здоров'ї шкіри. Зміни в гені FLG асоційовані із захворюваннями шкіри, такими як дерматити, особливо атопічний дерматит [8].

Кишечник та мікробіом

Зв'язок між мікробіомом кишечника і розвитком харчової алергії є предметом активного дослідження в останні роки. Британський мікробіолог Греєм Рук запропонував ще одну гіпотезу, що пояснює зростання кількості імунних розладів, під назвою «старі друзі». Вона певною мірою подібна до гігієнічної гіпотези, але розглядає різноманітність мікробіому кишечника. Погіршення стану його мікрофлори перешкоджає скеруванню функції імунної системи в правильному напрямку. Так, харчова алергія є одним із її неправильних поворотів [9].

Відомо, що з усіх органів найбільш різноманітний мікробіом має саме шлунково-кишковий тракт. Його бактерії відіграють фундаментальну роль у формуванні імунітету людини, врівноважуючи діяльність Th1- і Th2-клетин, які беруть участь у алергічних реакціях. Бідне мікробне різноманіття пов'язане з низьким рівнем IgA на поверхневому бар'єрі кишечника. Воно може призвести до порушення толерантності до певної їжі, і, як наслідок, до появи харчової алергії та астми. Крім того, бактерії з родин *Lachnospiraceae* та *Ruminococcaceae* виробляють такі нерозчинні жирні кислоти (SCFA) як пропіонат, бутират та ацетат. Вони чинять різні протизапальні ефекти на імунну систему та можуть модулювати стан при харчовій алергії та респіраторних захворюваннях. Примітно, що по тому, які саме бактерії мешкають в людському кишечнику, можна судити про схильність людини до алергічних реакцій чи наявності алергії у минулому. Наприклад, якщо у восьмирічної дитини мікробіом, збагачений *Clostridia* та *Firmicutes*, з великою долею ймовірності можна сказати, що раніше вона переросла алергію на молоко. Деякі вчені навіть розглядають введення клостридій як потенційну профілактику харчової алергії [11].

Одним із можливих наслідків дисбактеріозу може бути зниження рівня коротколанцюгових жирних кислот SCFA. Низький рівень SCFA асоціюється з алергічним фенотипом, тоді як збільшення рівня SCFA може полегшити протікання захворювання.

Покращити стан мікробіому може допомогти прийом корисних бактерій-пробіотиків. Дослідження показали, що пероральний прийом пробіотиків може запобігти atopічному дерматиту та принести користь пацієнтам з алергічним ринітом. Також корисні бактерії демонструють деякі сприятливі ефекти для інших алергічних захворювань, включаючи астму. Крім того, є дані, що пробіотики можуть сприяти десенсибілізації до арахісу та молока у 82 % пацієнтів при одночасному застосуванні їх з відповідною сублінгвальною алергенною імунотерапією. Корисними можуть бути і пребіотики. Це, зокрема, волокна та олігосахариди — поживні речовини для пробіотиків, які можуть покращити імунітет та обмін речовин. Крім того, є дані, що вживання достатньої кількості клітковини може пригнічувати симптоми алергічного риніту. А досліді на мишах показують, що вживання вагітними мишами пребіотичних продуктів може профілактувати появу алергії у їх нащадків. Дієта, пробіотики, пребіотики, симбіотики та перенесення фекальної мікробіоти є потенційними мікробними терапевтичними засобами для профілактики та лікування харчової алергії [5, 12]. Потрібні майбутні дослідження мікробіому та харчової алергії, щоб поглибити наше розуміння тимчасових ефектів стану мікробіому та розібрати причинно-наслідкові зв'язки між мікробіотою, господарем, навколишнім середовищем і наслідками харчової алергії.

Захворювання та синдроми, асоційовані з харчовою алергією

Харчова алергія може бути IgE-опосередкованою і не-IgE-опосередкованою. Шкірні реакції є найпоширенішими клінічними проявами алергічної реакції на харчові продукти або харчові добавки. Анафілаксія може проявлятися і без шкірних симптомів. Симптоми харчової алергії варіюються від гострої кропив'янки (найчастіше) до ангіоневротичного набряку та загострень atopічного дерматиту. Харчова алергія рідко є причиною хронічної кропив'янки або ангіоневротичного набряку.

Атопічний дерматит. Роль харчової алергії в патогенезі atopічного дерматиту викликає суперечки. Дослідження показують, що 35–40 % пацієнтів з помірним перебігом atopічного дерматитом мають IgE-опосередковану харчову алергію [13]. Специфічні для їжі IgE-опосередковані та клітинні механізми відповідальні за хронічне екзематозне запалення. Уникання певного харчового алергену може призвести до зменшення або зникнення клінічних симптомів у постраждалих пацієнтів, а повторне введення їжі, що містить причинні алергени, може загострити atopічний дерматит.

Целіакія. Целіакія є результатом імунної відповіді на білки глютену в зерні.

Герпетиформний дерматит. Це форма не-IgE-клітинної гіперчутливості, пов'язаної з целіакією. Це пухирчасте захворювання шкіри, яке клінічно проявляється хронічним і сильним сверблячим висипом із симетричним розподілом. Виключення глютену з раціону зазвичай призводить до зникнення шкірних симптомів.

IgE-опосередкована шлунково-кишкова харчова алергія. Ці реакції харчової алергії включають реакції гіперчутливості негайного типу та синдром пилково-харчової алергії (синдром оральної алергії). Специфічні шлунково-кишкові симптоми включають нудоту, блювання, біль у животі та спазми. Рідше зустрічається діарея.

Синдром пилково-харчової алергії (синдром оральної алергії). У пацієнтів із цим синдромом виникає свербіж або поколювання губ, язика, піднебіння та горла після вживання певної їжі. Крім того, може спостерігатися набряк губ, язика, а також відчуття стиснення в горлі. Менш ніж у 3 % випадків симптоми прогресують до більш системних реакцій, таких як набряк гортані або артеріальна гіпотензія [14].

Змішана шлунково-кишкова харчова алергія IgE/не IgE (еозинофільний езофагіт і гастроентерит). Симптоми відрізняються залежно від локалізації еозінофілії. Типовими симптомами є нудота після прийому їжі, біль у животі та відчуття раннього насичення. Еозінофільний езофагіт може проявлятися симптомами рефлюксу та дисфагією. У дітей може спостерігатися втрата ваги або затримка розвитку.

Загальний аналіз крові і диференціальні результати можуть виявити еозінофілію приблизно у 50 % пацієнтів; однак це не є діагностичним критерієм. Як правило, необхідно провести ендоскопію та біопсію, щоб встановити наявність еозінофілів в ураженому відділі кишки. Щільний еозінофільний інфільтрат можна побачити будь-де від нижнього відділу стравоходу до товстого кишківника.

Для визначення ролі харчових продуктів у стані пацієнта може знадобитися елементарна (без потенційних алергенів) або олігоантигенна дієта (дієта, яка виключає звичайні алергенні продукти) і спроби виключення певної їжі. На додаток до дієтотерапії (або замість дієтотерапії) може знадобитися лікування протизапальними препаратами (наприклад, кортикостероїдами).

Не-IgE-опосередкована шлунково-кишкова харчова алергія. Синдром ентероколіту, індукованого харчовим білком (FPIES), зазвичай проявляється в перші кілька місяців життя сильним блюванням, діареєю та затримкою розвитку [15]. Коров'яче молоко та соєві білкові суміші зазвичай відповідають за ці реакції. Однак тверда їжа також може викликати ці реакції, особливо рис і овес. При виключенні алергену з раціону симптоми зникають. Повторне включення в раціон призводить до відстроченого (2 години) початку блювання, млявості,

збільшення кількості поліморфноядерних лейкоцитів у периферичній крові та діареї, що виникає пізніше. При цьому можливі артеріальна гіпотензія та метгемоглобінемія. Пробний оральний тест з харчовими продуктами може допомогти встановити діагноз, але це не завжди потрібно, якщо дані анамнезу є переконливими. Інших діагностичних тестів в цій ситуації не існує.

Перехресні реакції між харчовими алергенами

Внаслідок контакту з речовинами, які близькі за хімічною структурою з алергеном, що викликає у людини характерні симптоми, може виявитися так звана перехресна алергія. Механізм появи неадекватної імунної відповіді пов'язаний з тим, що ці речовини у своєму складі мають схожі набори амінокислот, на які організм може реагувати виробленням певних захисних антитіл. Перехресні реакції можуть виникати між рослинним пилюком і їжею, інгаляційними алергенами побутового чи тваринного походження та їжею, а також між їжею та латексом. Але при певних станах (астма, атопія, поліноз) ризик розвитку алергічних реакцій, у тому числі перехресних, підвищується. Наприклад, вважається, що 80 % усіх випадків харчової алергії у дорослих передують сенсibiliзація до аерогенних алергенів (пилку, кліщам домашнього пилюку). За даними ВООЗ, пилюкові харчові синдроми стали найпоширенішими видами харчової алергії у європейських підлітків та дорослих, оскільки уражають близько 5 % населення центральної Європи [16].

Диференційна діагностика харчової алергії

Шкірні, шлунково-кишкові та респіраторні симптоми є найпоширенішими клінічними проявами харчової алергії. Захворювання, які слід враховувати при диференціальній діагностиці харчової алергії, включають наступні симптоми:

- Аурикулотемпоральний синдром
- Езофагіт
- Харчове отруєння
- Гострий гастрит
- Хронічний гастрит
- Бактеріальний гастроентерит
- Вірусний гастроентерит
- Гастрозофагеальна рефлюксна хвороба
- Лямбліоз
- Хітальна грижа стравоходу
- Запальні захворювання кишечника
- Розлади моторики кишечника
- Синдром подразненого кишечника
- Непереносимість лактози
- Трихоспорія
- Дивертикули уретри
- Кропив'янка
- Дисфункція голосових зв'язок
- Укуси перетинчастокрилих та інших комах

ЛТР синдром, асоційований з харчовою алергією

Синдром ЛТР (Lipid Transfer Protein Syndrome — синдром ліпід-трансферних білків) — це алергічна реакція на білки, які належать до сімейства ліпід-трансферних білків. Цей синдром може бути пов'язаний із харчовою алергією. Сімейство молекул ЛТР було відомо у рослинному світі ще 470 млн років тому. Біологічна довговічність ЛТР обумовлена їх важливою роллю, а саме: перенесення та осадження ліпідів, тобто нерозчинних у воді органічних сполук. Це, наприклад, віск на листі, суберин у насінні і корінні і спорополенин у пилюкових зернах. Такі бар'єри необхідні для контролю потоків газів і рідин. Але також є важливими для захисту рослин від стресу. Доведено участь ЛТР у захисті від екстремальних температур чи посухи. Налічується біля 46 видів ЛТР. Вони присутні в пилюку та плодах рослин, що належать до сімейства розоцвітих та інших видів, віддалених від цього сімейства. Особливість білків для перенесення ліпідів (ЛТР) — стійкість до нагрівання і дії ферментів, що беруть участь у травленні. Сенсibiliзуватися до цих сполук людина може не тільки при вживанні фруктів, що містять ЛТР, але і при дотику до плодів, вдиханні пилюку рослин. У деяких людей розвивається гіперчутливість до єдиного представника цього виду білків — Pru p 3 — основного алергену персика і сливи. Інші пацієнти полісенсibiliзовані до ЛТР рослин, що не вживаються в їжу, наприклад, до марихуани, платана, амброзії, полину. Також сенсibiliзація до цих білків здатна спровокувати інші алергічні стани, пов'язані з їжею, наприклад, астму і залежну від їжі анафілаксію, викликану фізичними вправами. Такі реакції здебільшого спостерігаються у жителів середземноморського регіону. При цьому ті, хто не був сенсibiliзований до пилюку, зазвичай мають серйозні симптоми ЛТР-алергії. У цьому випадку вона є істинною [17].

Сенсibiliзація до ЛТР може відбуватися різними шляхами. Так, білки персика здатні викликати кропив'янку при контакті з плодом. Можлива сенсibiliзація і через шлунково-кишковий тракт, що характерно для харчової алергії. Її розвиток пов'язаний із стійкістю ЛТР до термічної обробки та процесу травлення. Крім цього, гіперчутливість до білків-переносників ліпідів розвивається і при вдиханні пилюку, в якому є ці алергени. У літературі описано випадок розвитку алергічного риніту у пацієнта, який працював на оптовому фруктовому складі. Згодом у чоловіка з'явилися тяжкі реакції при вживанні персиків та інших продуктів. Також ЛТР причетні до розвитку професійної алергії у тих, хто займається переробкою інших рослинних культур: спаржі, пшениці і кукурудзи [18].

Діагностика харчової алергії

Сироватковий тест може мати переваги перед шкірним прик-тестом, якщо застосування шкірного тесту обмежено дермографізмом, генералізованим дерматитом або клінічною історією тяжких анафілактичних реакцій на певну їжу. Харчові специфічні IgE в першу чергу озна-

чають наявність сенсibilізації і можуть не підтвердити клінічно наявну алергію. Для постановки діагнозу може знадобитися прийом їжі під наглядом лікаря. Через відсутність специфічних лабораторних тестів для виявлення деяких проявів харчової гіперчутливості діагностувати харчову алергію, неопосередковану IgE (наприклад, синдроми ентероколіту, викликаного коров'ячим молоком і соєю, або алергічний еозинофільний гастроентерит), важче, ніж діагностика опосередкованої IgE харчової алергії.

Новим тестом в діагностиці харчової алергії є компонентна діагностика (CRD). Їжа складається з багатьох білків, на які може розвинути імунна відповідь, обумовлена IgE. Особи з IgE-відповіддю на лабільні білки можуть мати невеликий ризик харчової алергії, оскільки ці білки нелегко потрапляють у кровообіг. Навпаки, стабільні білки мають клінічне значення. Наприклад, в арахісі білки Ara h1, Ara h2, Ara h3 і Ara h9 є відносно стабільними, тоді як Ara h 8 є білком, пов'язаним з пилом, який є лабільним. При CRD позитивний тест на Ara h 8 з негативними результатами на Ara h1-3 і 9 зазвичай не пов'язаний з значною клінічною картиною алергії [19]. З метою компонентної алергодіагностики в лабораторії використовуються алергочипи ImmunoCAP ISAC та ALEX. Вони допомагають лікарям визначити, на які конкретні алергени та їх компоненти пацієнт може мати алергічну реакцію.

Шкірні прик-тести є найпоширенішими скринінговими тестами на харчову алергію. Однак достовірність результатів залежить від багатьох факторів, включаючи використання відповідних екстрактів і техніки тестування, точну інтерпретацію результатів і уникнення лікарських засобів, які можуть заважати тесту (наприклад, антигістамінних препаратів). Це надійний метод виключення IgE-опосередкованої харчової алергії. Негативна точність прогнозування зазвичай перевищує 90 %; однак позитивна прогностична точність зазвичай становить менше 50 %, що обмежує клінічну інтерпретацію позитивних результатів шкірних проб. Подібно до тестування *in vitro*, інтерпретація результатів тесту повинна враховувати клінічну історію (для оцінки попередньої ймовірності) та інші фактори, такі як ймовірність, згідно з епідеміологічними спостереженнями, того, що їжа є тригером алергії.

Золотий стандарт діагностики харчової алергії — це оральні провокаційні проби. Під час їх проведення пацієнт споживає невеликі дози потенційного алергену. Якщо алергії немає, то дозу трохи збільшують. Зрештою доза стає достатньо великою, щоб спровокувати реакцію навіть за умов нетяжких проявів алергопатології. Зазвичай таке тестування займає кілька годин і проводиться медичним працівником. Життєво важливо, щоб обладнання для лікування симптомів алергії було під рукою. Ще кращим є подвійний сліпий провокаційний тест з використанням плацебо (double-blind placebo-controlled food challenge

DBPCFC). На початку 1980-х рр. педіатри з Колорадо Чарльз Мей та С. Аллан Бок зробили його золотим стандартом у діагностиці харчової алергії і відтоді він залишається неперевершеним.

Елімінаційна дієта була запроваджена в 1920-х рр. як альтернативний метод діагностики харчової алергії та подальший перспективний крок до її лікування. Ця концепція приписується каліфорнійському алергологу Альберту Роу. Якщо шкідливий алерген вдається виявити методом повільного повторного введення харчових алергенів, надалі рекомендація проста: його слід уникати. У статті про харчову алергію, надрукованій у 1976 р. у впливовому медичному журналі *American Family Physician* проголошувалось: «Лікування полягає у виключенні алергену. Десенсibilізація неефективна».

У 2010 р. Національний інститут алергії та інфекційних хвороб США, проаналізувавши дані клінічних досліджень, виявив, що рекомендації стосовно відтермінування введення в раціон можливих продуктів-алергенів є незадовільними. Комісія не рекомендувала змінювати раціон матері під час вагітності або годування грудьми. Також вона не знайшла підстав на користь відтермінування введення твердої їжі, в тому числі алергенних продуктів з 4–6 місячного віку навіть немовлятам, яким загрожує розвиток алергічних захворювань. Також треба враховувати вплив алергенів, які містяться в навколишньому середовищі. Якщо ви їсте арахіс у своїй оселі, арахісовий білок потрапляє в домашній пил. Діти з atopічним дерматитом особливо схильні до впливу алергенів крізь шкіру. Якщо імунна система зазнає першого впливу певних білків через шкіру, а не через рот, то підвищується ймовірність її реагування на ці білки як на ворожі.

Зміна уявлень щодо раннього введення алергенів в раціон дитини

Гідеон Лек — алерголог-педіатр з Королівського коледжу Лондона і група дослідників з Великої Британії та США у 2006 р. розпочали випробування «Раннє введення арахісу для запобігання алергії» (Learning Early About Peanut Allergy LEAP) [20]. Єдиним способом точно визначити, чи запобігає раннє введення продукту розвитку харчової алергії, було порівняння двох груп дітей, в одній з яких немовлята вживають арахіс, а в іншій — ні. Група LEAP рандомізувала 640 немовлят у віці від 4 до 11 місяців до різних груп. У всіх немовлят була важка екзема, алергія на яйця — стани, пов'язані з високим ризиком алергії на арахіс. З 542 немовлят, у яких результат тесту на арахіс був негативним, 270 мали уникати вживання арахісу протягом перших двох років життя. Інші 272 немовлят мали споживати невелику кількість арахісового білка щотижня. З 98 немовлят із позитивним результатом прик-тесту на алерген арахісу 51 дитина мала уникати його вживання, а 47 — ні. Після досягнення дітьми 5-ти-річного віку частота виникнення алергії на

арахіс серед немовлят, які вживали його, була на 86 % меншою, ніж в групі уникнення вживання арахісу. Дослідження LEAP показало, що раннє пероральне введення арахісу може запобігти розвитку алергії у немовлят з сенсibiliзацією високого ризику та у несенсибилізованих до цього продукту немовлят. Настанови, надані NIAID і чинні донині, рекомендують введення арахісу в раціон немовлят з високим ризиком алергії на арахіс (який визначається як сімейна історія захворювання у близьких родичів) у віці від 4 до 6 місяців. Якщо не годувати дитину потенційно алергенними продуктами, то неможливо своєчасно навчити її імунну систему розпізнавати ці білки як харчові. Отже, якщо у дитини вже діагностовано харчову алергію, то перед початком введення твердої їжі проконсультуйтеся з алергологом. Останні настанови рекомендують регулярне введення потенційно алергенних продуктів після 4–6 місяців виключно грудного вигодовування. При введенні нових продуктів ретельно слідкуйте за симптомами алергії. Не потрібно вводити нові продукти по одному. Після появи будь-якої алергічної реакції слід провести тестування відповідного продукту у алерголога. Дослідження демонструють, що імунотерапія ефективно десенсибілізує людей з харчовою алергією, хоча іноді викликає побічні ефекти.

Імунотерапія харчової алергії

Оральна імунотерапія (ОІТ) — найпоширеніший метод лікування, але сублінгвальний (СЛІТ) та епікутантний (ЕПІТ) варіанти імунотерапії також досліджуються у клінічних випробуваннях. Вже схвалено перший препарат для СЛІТ у лікуванні алергії на арахіс [21]. У цьому відкритому проспективному дослідженні було показано безпеку та клінічно значущу десенсибілізацію у більшості дітей, яка тривала понад 17 тижнів після припинення терапії. Завершено клінічні випробування СЛІТ при алергії на ківі, арахіс, молоко, фундук та персик. Ці дослідження показують, що СЛІТ менш ефективна, ніж ОІТ, але викликає менше побічних ефектів. ЕПІТ — це метод лікування алергічних реакцій, який полягає в нанесенні алергену на шкіру пацієнта у вигляді пластиру або гелю. Цей напрямок останніми роками активно розвивається [22]. У сучасних підходах до лікування харчової алергії вивчаються біологічні препарати (зокрема, моноклональні антитіла) та пробіотики, які можна комбінувати з імунотерапією, або застосовувати самостійно, а також вакцини тощо.

Завершено клінічні випробування шкірних пластирів для терапії пацієнтів з алергією на арахіс і молоко. Дослідження третьої фази «Віаскін» (зпатентований засіб) для лікування алергії на арахіс показало його переваги, але не відповідало додатковим вимогам, необхідним для підтвердження ефективності лікування. Триває клінічне випробування цього пластиру для лікування алергії на молоко.

За оцінкою Європейської академії алергії і клінічної імунології (ЕААСІ), існують обмежені докази, які підтверджують користь використання Н1-антигістамінних препаратів для лікування гострих небезпечних симптомів, асоційованих з харчовою алергією у дітей і дорослих [23]. Важливо враховувати, що не існує переконливих доказів щодо ефективності Н1-антигістамінів при лікуванні більш серйозних проявів харчової алергії. Профілактичне застосування антигістамінних препаратів не рекомендується. Стабілізатори тучних клітин не є загальноприйнятим методом профілактики харчової алергії. Такі вони, як, наприклад, кетотифен можуть бути використані у лікуванні деяких пацієнтів, але зазвичай застосовуються для зменшення симптомів алергічних реакцій, а не для їх профілактики. Бета-агоністи короткої дії повинні бути включені в план лікування для всіх пацієнтів із супутньою астмою та повинні застосовуватися при бронхоспазмі після введення адреналіну [24]. Пацієнту можуть призначатися глюкокортикостероїди, щоб запобігти пізній фазі виникнення респіраторних симптомів.

Є деякі дані, які свідчать про те, що інтенсивно гідролізовані молочні суміші для грудного вигодовування, формула на основі амінокислот і формула на основі сої можуть бути корисними довгостроковими стратегіями лікування [25]. Пробіотики — один із підходів у лікуванні пацієнтів з харчовою алергією, зокрема алергією на коров'яче молоко, як додавання до сумішей [26].

Мета-аналіз 36 досліджень показав позитивні результати застосування омалізумабу (ОМА) як монотерапії та як доповнення до пероральної імунотерапії (ОМА+ОІТ) у пацієнтів з моно- або полісенсибілізацією до харчових продуктів. Було досліджено вплив ОМА та інших антитіл до IgE на харчову алергію. У підгрупі учасників було виявлено підвищені пороги толерантності до харчових алергенів. Дослідження показують, що клінічні переваги ОМА досягаються вже після кількох доз препарату. Більш швидке підвищення дози та вищі дози молочного білка можна вводити тоді, коли ОМА використовується як допоміжна терапія. Дозування ОМА при харчовій алергії здійснюється на основі таблиці дозування для алергічної астми (маса тіла та рівень загального IgE). Поточні дослідження мають на меті підтвердити, що дозування ОМА на основі маси тіла є більш ефективним при харчовій алергії порівняно з дозуванням на основі маси тіла та рівня загального IgE. Інші клінічні випробування пропонують фіксовану дозу ОМА (подібно до дозування при хронічній індукованій кропив'янці чи харчовій алергії [27]). Існують також інші біопрепарати для лікування харчової алергії, такі як: Etkimab (анти-IL-33 терапія) у дорослих з алергією на арахіс; Tezepelumab (TSLP (тимусний стромальний лімфопоетин) інгібітор) при харчовій алергії; Abatacept (блокатор взаємодії Т-клітин/антиген презентуючих клітин) при алергії на арахіс.

Навчання пацієнта та стратегія щодо уникнення алергенів

Пацієнти повинні завжди мати при собі ін'єкційний пристрій з епінефрином (що є основою фармакотерапії при анафілаксії), який зберігався належним чином і є актуальним (тобто не простроченим). Пацієнт має отримати належне навчання стосовно того, коли та як використовувати пристрій для ін'єкцій. Кому потрібно мати при собі 2 шприци з епінефрином: пацієнтам з анафілаксією в анамнезі; пацієнтам з харчовою алергією та астмою; пацієнтам із встановленою алергією на арахіс, горіхи, що ростуть на деревах, рибу та ракоподібні. Пацієнти також повинні мати в наявності H1-блокатор у формі сиропу або жувальних таблеток. Крім того, пацієнтів слід проінструктувати про необхідність негайної медичної допомоги у разі алергічної реакції негайного типу. Особи, які доглядають за дітьми, повинні бути проінструктовані щодо виявлення та лікування алергічних та анафілактичних реакцій.

Необхідно проінструктувати пацієнта про те, як правильно читати етикетки на харчових продуктах. Якщо пацієнт сумнівається щодо їжі чи харчових інгредієнтів, запропонуйте уникати цієї їжі. Інформувати пацієнтів про потенційну присутність харчових алергенів у ліках і косметичці. На сьогоднішній день Україна приймає стандарти та практики щодо етикетування харчових продуктів для покращення ідентифікації алергенів на упаковці, щоб допомогти алергікам у уникненні небезпечних продуктів.

Висновки

- Поширеність харчової алергії зростає з кінця 1990 років.
- Взаємодія між генами та навколишнім середовищем (епігенетика) визначає фактори ризику виникнення харчової алергії.
- Золотим стандартом діагностики харчової алергії є оральні провокаційні проби.
- Відбулися суттєві зміни уявлень про харчову алергію, тому останні рекомендації щодо ведення відповідної категорії пацієнтів базуються на регулярному введенні дітям потенційно алергенних продуктів після 4-6 місяців виключно грудного вигодовування.
- Замість уникання алергенів, рекомендується імунотерапія харчовими алергенами, яка ефективно десенсибілізує людей з харчовою алергією, хоча іноді викликає побічні ефекти.
- Оральна імунотерапія є найпоширенішим методом лікування, але сублінгвальний та епікутантний її варіанти також випробовуються у клінічних умовах.
- Моноклональні антитіла та пробіотики можна комбінувати з імунотерапією, або їх можна застосовувати окремо один від одного.
- Епінефрин повинен вводитись усім пацієнтам з анафілаксією, а також пацієнтам з клінічними ознаками, які можуть перерости в анафілаксію, оскільки такий підхід може потенційно врятувати життя пацієнта.
- Пацієнтам з харчовою алергією необхідно мати з собою мінімум 2 автоінжектори епінефрину.

FOOD ALLERGY. MODERN VIEW OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

A. I. Kurchenko¹, L. I. Romaniuk¹, A. R. Levchenko²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Allergology and Immunology Clinic "AirDoc", Kyiv, Ukraine

Abstract. Food allergy is an urgent health care problem. The incidence of food allergies has been increasing since the 1990s. The main factors contributing to the emergence of food allergies are presented: the hygienic hypothesis; sibling effect; the theory of double allergen exposure, etc. The gut microbiome plays a role in the pathogenesis and the course of food allergy. Patients with food allergy have distinct gut microbiomes compared to healthy controls. The development of food allergy is preceded by an imbalance of the intestinal microbial ecosystem. Diet, probiotics, prebiotics, symbiotics, and faecal microbiota transfer are potential microbial therapeutics for the prevention and treatment of food allergy. Diseases and syndromes associated with food allergy are considered. The main methods of food allergy diagnosis are provided: skin prick tests, laboratory serum tests, oral provocation test. Changing perceptions about the treatment of food allergies: treating food allergies with different methods of specific immunotherapy instead of avoiding allergenic foods. The FDA has already approved the oral immunotherapy treatment of peanut allergy with Palforzia AR101 allergen. The article lists the main drugs for medical treatment of food allergies, in particular omalizumab. Patients with food allergies should always carry an epinephrine injection device, which is the mainstay of pharmacotherapy for anaphylaxis.

Key words: food allergy, hygienic hypothesis, gut microbiome, oral immunotherapy of food allergy, omalizumab.

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ

А. И. Курченко¹, Л. И. Романюк¹, А. Р. Левченко²

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

²Клиника аллергологии и иммунологии «AirDoc», Киев, Украина

Резюме. Пищевая аллергия — актуальная проблема здравоохранения. С 1990-х годов заболеваемость пищевой аллергией растет. Представлены основные факторы, способствующие возникновению пищевой аллергии: гигиеническая гипотеза; эффект сиблингов; теория двойного воздействия аллергена и др. Микробиом кишечника играет большую роль в патогенезе и протекании пищевой аллергии. Пациенты с пищевой аллергией обладают отличным кишечным микробиомом по сравнению со здоровыми людьми. Развитию пищевой аллергии предшествует дисбаланс микробной экосистемы кишечника. Диета, пробиотики, пребиотики, симбиотики и перенос фекальной микробиоты являются потенциальными биологическими лечебными средствами для профилактики и лечения пищевой аллергии. Рассматриваются заболевания и синдромы, связанные с пищевой аллергией. Представлены основные методы диагностики пищевой аллергии: кожные прик-тесты, лабораторные сывороточные тесты, оральная провокационный тест. Изменение представлений о лечении пищевой аллергии: лечение пищевой аллергии разными методами специфической иммунотерапии вместо избегания аллергенных продуктов. FDA уже утвердила оральную иммунотерапию аллергии на арахис аллергеном AR101 Палфорзия. В статье приводятся основные препараты для медикаментозного лечения пищевой аллергии, в частности, омализумаб. Пациенты с пищевой аллергией должны всегда иметь при себе инъектор с эпинефрином, который является препаратом первой линии в лечении анафилаксии.

Ключевые слова: пищевая аллергия, гигиеническая гипотеза, микробиом кишечника, оральная иммунотерапия пищевой аллергии, омализумаб.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sicherer S, Sampson H. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy and Clin Immunol.* 2014;133(2):291-307. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.020.
2. Rona R, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):638-46. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.026.
3. Sicherer S, Sampson H. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(Suppl 2):116-25. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.028.
4. Sicherer S. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):594-602. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.044.
5. Feehley T, Stefka A, Nagler C. Microbial regulation of allergic responses to food. *Semin Immunopathol.* 2012;34:671-688. doi: 10.1007/s00281-012-0337-5.
6. Cao S, Feehley T, Nagler C. The role of commensal bacteria in the regulation of sensitization to food allergens. *FEBS Lett.* 2014;588(22):4258-66. doi: 10.1016/j.febslet.2014.04.026.
7. Von Mutius E. Allergies, infections and the hygiene hypothesis — The epidemiological evidence. *Immunobiology.* 2007;212(6):433-439. doi: 10.1016/j.imbio.2007.03.002.
8. Erika von Mutius E. Gene-environment interactions in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(1):3-11. doi: 10.1016/j.jaci.2008.10.046.
9. Rook GAW. The old friends hypothesis: evolution, immunoregulation and essential microbial inputs. *Front Allergy.* 2023;4:1220481. doi: 10.3389/falgy.2023.1220481.
10. Palmer C, Irvine A, Terron-Kwiatkowski, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38(4):441-6. doi: 10.1038/ng1767.
11. Wesemann D, Nagler C. The microbiome, timing, and barrier function in the context of allergic disease. *Immunity.* 2016;44:728-38. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.002.
12. Stefka A, Feehley T, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(36):13145-50. doi: 10.1073/pnas.1412008111.
13. Pascal M, et al. Microbiome and Allergic Diseases. *Front Immunol.* 2018;9:1584-88. doi: 10.3389/fimmu.2018.01584.
14. Webber C, England R. Oral allergy syndrome: a clinical, diagnostic, and therapeutic challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(2):101-8. doi: 10.1016/j.anaai.2009.11.007.
15. Järvinen K, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(4):317-22. doi: 10.1016/j.jaip.2013.04.004.
16. Sicherer S. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(6):881-90. doi: 10.1067/mai.2001.118515.
17. Asero R, Piantanida M, Pinter E, et al. The clinical relevance of lipid transfer protein. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(1):6-12. doi: 10.1111/cea.13053.
18. Sicherer S, Wood R. Advances in diagnosing peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(1):1-13. doi: 10.1016/j.jaip.2012.10.004.
19. Klemans R, Van Os-Medendorp, et al. Diagnostic accuracy of specific IgE to components in diagnosing peanut allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(4):720-30. doi: 10.1111/cea.12412.
20. Filho N. Early introduction of food to prevent food allergy. The LEAP study (Learning Early about Peanut). *Rev Paul Pediatr.* 2015;33(4):493-4. doi: 10.1016/j.rpped.2015.07.002.
21. Kim E, et al. Open-label study of the efficacy, safety, and durability of peanut sublingual immunotherapy in peanut-allergic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;1(6):1558-1565. doi: 10.1016/j.jaci.2023.01.036.
22. Greenhawt M, et al. Phase 3 Trial of Epicutaneous Immunotherapy in Toddlers with Peanut Allergy. *N Engl J Med.* 2023;388:1755-1766. doi: 10.1056/NEJMoa2212895.
23. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(8):1008-25. doi: 10.1111/all.12429.
24. De Silva D, Geromi M, Panesar S, et al. Acute and longterm management of food allergy: systematic review. *Allergy.* 2014;69(2):159-67. doi: 10.1111/all.12314.
25. D'Auria E, et al. Hydrolysed Formulas in the Management of Cow's Milk Allergy. *New Insights, Pitfalls and Tips. Nutrients.* 2021;13(8):2762. doi: 10.3390/nu13082762.
26. Fiocchi A, et al. Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): A World Allergy Organization Position Paper. *World Allergy Organ J.* 2012;5(11):148-67. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182784ee0.
27. Zuberbier T, et al. Omalizumab in IgE-Mediated Food Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(4):1134-1146. doi: 10.1016/j.jaip.2022.11.036.

Цитування: Курченко АІ, Романюк ЛІ, Левченко АР. Харчова алергія. Сучасний погляд на діагностику та лікування. Астма та алергія. 2023;4:65-73. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-4-65-73.

Cited: Kurchenko AI, Romaniuk LI, Levchenko AR. Food allergy. Modern view of diagnosis and treatment (Ukraine). 2023;4:65-73. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-4-65-73. Ukrainian.

Відомості про авторів

А. І. Курченко

д. мед. н., проф.,
завідувач кафедри клінічної та лабораторної імунології, алергології та медичної генетики
Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця
Київ 01601, бульвар Шевченка, 13
e-mail: andriy.kurchenko@gmail.com
тел. +380505812345
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6858-2025>

Л. І. Романюк*

д. мед. н., проф.,
кафедра клінічної та лабораторної імунології, алергології та медичної генетики
Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця
Київ 01601, бульвар Шевченка, 13
e-mail: lilia.rmnk@yahoo.com
тел. +380504699100
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-1727-1256>

А. Р. Левченко

к. мед. н.
лікар-алерголог
Клініка алергології та імунології AirDoc
Проспект Володимира Івасюка, 4А
e-mail: annastaciya@yahoo.com
тел. +380503105533
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3945-6502>

Information about authors

I. Kurchenko

Doctor of Medicine, Prof.,
Head of the Department of Clinical and Laboratory Immunology, Allergology and Medical Genetics of the
National Medical University named after O. O. Bogomolets
13, Shevchenko Boulevard, Kyiv, 01601, Ukraine
e-mail: andriy.kurchenko@gmail.com

L. I. Romaniuk

Doctor of Medicine, Professor,
Department of Clinical and Laboratory Immunology, Allergology and Medical Genetics of
the National Medical University named after O. O. Bogomolets
13, Shevchenko Boulevard, Kyiv, 01601, Ukraine
e-mail: lilia.rmnk@yahoo.com

R. Levchenko

Candidate of Medical Sciences
Allergist doctor
AirDoc Allergology and Immunology Clinic
4A, Volodymyr Ivasyuk Avenue, Kyiv, 04210, Ukraine
e-mail: annastaciya@yahoo.com

Надійшла до редакції / Received: 20.10.2023 р.

Прийнято до друку / Accepted: 06.11.2023 р.